# XXXIII Jornada Científica do Internato Médico

## Anais

ISBN: 978-85-93361-33-3

unifeso

# ANAIS

# XXXIII JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO

Teresópolis – RJ

2019

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – FESO**

**CONSELHO DIRETOR**

Antônio Luiz da Silva Laginestra
**Presidente**

Jorge Farah
**Vice-Presidente**

Luiz Fernando da Silva
**Secretário**

José Luiz da Rosa Ponte
Kival Simão Arbex
Paulo Cezar Wiertz Cordeiro
Wilson José Fernando Vianna Pedrosa
**Vogais**

Luis Eduardo Possidente Tostes
**Diretor Geral**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – UNIFESO**

Antônio Luiz da Silva Laginestra
**Chanceler**

Verônica Santos Albuquerque
**Reitora**

Kátia Cristina Montenegro Passos
**Pró-Reitoria Acadêmica**

José Feres Abido de Miranda
**Pró-Reitoria de Desenvolvimento Institucional**

Elaine Maria de Andrade Senra
**Diretora de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão**

Edenisa da Silva Antas
**Diretora de Educação a Distância**

Ana Maria Gomes de Almeida
**Diretora do Centro de Ciências Humanas e Sociais**

Mariana Beatriz Arcuri
**Diretora do Centro de Ciências da Saúde**

Vivian Telles Pain
**Diretora do Centro de Ciências e Tecnologia**

Michele Mendes Hiath Silva
**Diretoria de Planejamento**

Solange Soares Diaz Horta
**Diretoria Administrativa**

Rosane Rodrigues Costa
**Diretoria Geral do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano**

Roberta Franco de Moura Monteiro
**Diretoria do Centro Educacional Serra dos Órgãos**

**COORDENAÇÃO EDITORIAL**
João Cardoso de Castro

**Assistente Editorial**
Jessica Motta da Graça

**DIAGRAMAÇÃO**
Jessica Motta da Graça

**CAPA**
Thiago Pereira Dantas (Thierry)

**COMITÊ CIENTÍFICO**

Adaucto Hissa, Ana Paula Vieira dos Santos Esteves, Andreia de Santana Silva Moreira, Annibal Coelho de Amorim, Carlos Pereira Nunes, Denise Leite Maia Monteiro, Getúlio Menegat, Guilherme de Abreu de Brito Comte de Alencar, Jorge André Marques Bravo, Luis Gustavo, Manoel Antonio Gonçalves Pombo, Mariana Beatriz Arcuri, Paulo Cesar de Oliviera, Pedro Henrique Netto Cezar, Renato Santos de Almeida, Simone Rodrigues e Walney Ramos de Sousa.

**COMITÊ ORGANIZADOR**

Carlos Pereira Nunes, Getúlio Menegat, Manoel Antonio Gonçalves Pombo, Mariana Beatriz Arcuri, Paula Ennes e Simone Rodrigues.

F977 Fundação Educacional Serra dos Órgãos.
Centro Universitário Serra dos Órgãos.

XXXIII Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos. --- Teresópolis: UNIFESO, 2019.
1196f.

ISBN: 978-85-93361-33-3

1-Fundação Educacional Serra dos Órgãos. 2- Centro Universitário Serra dos Órgãos. 3- Anais. 4- Medicina. 5. Internato. I. Título.

CDD 378.8153

# *SUMÁRIO*

***DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO PRECOCES EM TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA – SUA IMPORTÂNCIA NA PRIMEIRA INFÂNCIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA_____ 11***

**Camila A. H. Freire; Annibal C. de Amorim**

***A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS E ANATÔMICAS NA NEFROLITÍASE NA INFÂNCIA: UM RELATO DE CASO _____ 26***

**Fernando. P. Silva; Guilherme. A. B. C. Alencar**

***DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍFILIS GÁSTRICA E NEOPLASIA GÁSTRICA: UM RELATO DE CASO _____ 38***

**Amanda F. S. Junqueira; Carlos P. Nunes**

***EVIDÊNCIAS DA ABORDAGEM NEUROCIRÚRGICA PARA O TRATAMENTO DE METÁSTASES ENCEFÁLICAS: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS. _____ 53***

**Alan P. V. de Carvalho; Luis Filipe da S. Figueiredo**

***O USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: RISCOS E BENEFÍCIOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. _____ 76***

**Vinícius S. Santana; Mario C. A. Perez**

***LEPTOSPIROSE AGUDA: PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE 91***

**Carlos P. Nunes; Wily S. B. Filho**

***RECONSTRUÇÃO DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR DO JOELHO COM A UTILIZAÇÃO DOS TENDÕES FLEXORES: UM RELATO DE CASO_____ 105***

**Lucas P. Gregório; Sandro Silos; Eduardo Guarilha**

***ASSOCIAÇÃO ENTRE BISFENOL A E FTALATOS E O DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE PRECOCE EM MENINAS _____ 119***

**Taciana M. Soriano; Walney R. de Sousa**

***A HISTÓRIA DA SÍFILIS E SEU TRATAMENTO AO LONGO DOS ANOS _____ 138***

**Pedro R. de M. P. Anjos; Daniel P. Hernandez**

***PARALISIA CEREBRAL: PRINCIPAIS INOVAÇÕES DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS _____ 149***

**Manuela P. Gomes; Andreia S. S. Moreira**

***ANÁLISE DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS AO HIV ENTRE OS ANOS DE 2015-2017 NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS. _____ 162***

**Margarete Domingues; Fátima S. M. Jorge; Vinícius B. Neumann**

***CÂNCER COLORRETAL: INFLUÊNCIA DA OBESIDADE, ATIVIDADE FÍSICA E DIETA._____ 180***

**Laura de B. Manes; Rodrigo J. D. Tavares**

***REPERCUSSÕES NEONATAIS DA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS _____ 192***

**Débora F. Cerqueira; Simone Rodrigues; Cássia Murta**

*RASTREIO DE LESÕES CUTÂNEAS PRÉ-MALIGNAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE – REFLEXÕES ACERCA DE SUA EFETIVIDADE* _____ *206*

**Angélica D. de F. Gomes Neta; Walney R. de Sousa**

*A INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS EM UMA CONSULTA CLÍNICA OPORTUNÍSTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE* _____ *221*

**Hugo J. de C. G. do Santos; Walney R. de Sousa**

*HIPERTERMIA MALIGNA COMO COMPLICAÇÃO ANESTÉSICA* _____ *233*

**Ruan Souza Perez [2]; Andreia S. S. Moreira**

*VIA AÉREA DIFÍCIL: UM RELATO DE CASO* _____ *244*

**Vitor T. Santos; Guilherme A. de B. C. de Alencar**

*CARDIOPATIA CONGÊNITA NA SÍNDROME DE DOWN, ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL* *256*

**Rafael Zotelli; Simone Rodrigues**

*ADENOCARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO EM PACIENTE ADULTO JOVEM* _____ *269*

**Thadeu S. R. de Lima ; Luiz Carlos R. Maggioni**

*USO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA* _____ *281*

**Leonardo O. Lima; Guilherme A. B. C. de Alencar**

*TERAPIA ANTICOAGULANTE NA FIBRILAÇÃO ATRIAL: COMPARAÇÃO ENTRE XABANS E WARFARINA* _____ *296*

**Lucas N. Oliveira; Mario C. A. Perez**

*NECESSIDADE DE HEMOTRANSFUSÃO NOS PACIENTES SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL* _____ *319*

**Vanessa V. Resende; Manoel Antônio G. Pombo**

*CONSUMO DE ERVA-MATE EM ALTAS TEMPERATURAS E SUA POSSÍVEL RELAÇÃO COM O CARCINOMA ESOFAGIANO DE CÉLULAS ESCAMOSAS* _____ *330*

**Thales C. Barroso; José E. C. Gircys**

*AVALIAÇÃO DE INSATISFAÇÃO E DISTORÇÃO DE IMAGEM CORPORAL EM PACIENTES OBESOS EM PRÉ- E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA* _____ *340*

**Martha A. C. A. Pinho; Erika C. O. Naliato; Mario C. A. Perez**

*ANALISE DOS NOVOS CONCEITOS DE CUIDADO PRÉ-OPERATÓRIO E PERIOPERATÓRIO DO PACIENTE IDOSO: REVISÃO SISTEMÁTICA* _____ *352*

**Ana Paula C. B. de Brito; Anamarina C. B. de Brito; Guilherme A. de B. C. de Alencar; Carlos Romualdo B. Gama**

*BUSCA ATIVA DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA EM FALHA NO SEGUIMENTO MÉDICO NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DST/AIDS NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS* _____ *362*

**Margarete D. Ribeiro; Claudia Miguel C. R. de Souza; Olinda C. França**

*MIOCARDIOPATIA DILATADA: UM RELATO DE CASO* _____ *380*

**Paulo J. P. Camandaroba; Leandro O. Costa; Lucas A. M. do Nascimento**

*O PAPEL DO MÉDICO NA JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE* _____ *401*

**Gustavo G. de Oliveira; Carlos P. Nunes; Raphael V. da F. Rocha**

*O TABAGISMO NA GÊNESE E PROGRESSÃO DO CARCINOMA UROTELIAL* _____ *415*

**Alvaro A. T. Garioli; Carlos P. Nunes**

*AVALIAÇÃO MÉDICO-LEGAL DA CRONOLOGIA DAS LESÕES DE PELE – TRABALHO DE REVISÃO* _____ *427*

**Gustavo Adolfo B. Passos, Heleno P. Moraes**

*PRINCIPAIS FATORES PARA A ESCOLHA DA RESIDÊNCIA MÉDICA: UM LEVANTAMENTO COM OS ACADÊMICOS DO UNIFESO* _____ *442*

**Mario C. A. Perez; Gustavo C. Defáveri**

*ONCOLOGIA INTEGRATIVA: UMA PRÁTICA EM EXPANSÃO* _____ *458*

**Lygia T. H. Mendonça Rodrigo J. D. Tavares**

*HISTÓRICO, CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS NO BRASIL – REVISÃO DE LITERATURA* _____ *471*

**Fabio Ferreira Bustamante, Daniel Pinheiro Hernandez, Claudio Machado**

*REVISÃO BIBLIOGRÁFICA EM JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO E BENEFÍCIOS DA SOLUÇÃO ENRIQUECIDA DE CARBOIDRATOS* _____ *490*

**Luan E. Durski; Guilherme A. de B. C. de Alencar**

*CAUSAS DE FRATURA DE COLO DE FÊMUR ENTRE A POPULAÇÃO IDOSA E ADULTO JOVEM - UMA REVISÃO DE LITERATURA* _____ *502*

**João Lucas B. Guimarães; Sandro S. de Silos**

*A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO* _____ *515*

**Eiji Matsui; Marcus Jose do A. Vasconcellos**

*UTILIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE ROBSON NAS INDICAÇÕES DE CESARIANA* _____ *532*

**Paloma Pires; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]**

*CONSEQUÊNCIAS DA SUBSTITUIÇÃO DO LOPINAVIR/RITONAVIR NA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SOBRE O PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES EM TERESÓPOLIS-RJ.* _____ *547*

**Eduardo S. de Mattos; Walter Tavares; Maria F.S.M Jorge**

*NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS* _____ *560*

**Glória Schitini; Andreia Moreira**

*O PROTOCOLO ERAS NA CISTECTOMIA RADICAL - UMA REVISÃO DE LITERATURA* _____ *572*

**Daniel.Berg;Renato.G.Barbosa**

*GÊMEOS MONOZIGÓTICOS CONCORDANTES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: RELATO DE CASO* _____ *585*

**Marianne C. Rodrigues; Andréia de S. S. Moreira**

*COMORBIDADES DO TDAH: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA* _____ *599*

**Rachel B. S. Pereira; Andreia S. S. Moreira**

*FATORES QUE INTERFEREM NO TEMPO CIRÚRGICO DA CESAREANA* _____ *611*

**João Fidêncio B. Campos; Marcus Jose do A. Vasconcellos**

*OS EFEITOS DO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS (IBP) NA MUCOSA GÁSTRICA: UMA REVISÃO NARRATIVA* _____ *625*

**Carolina R Santos; Luciana V Pereira**

*ESTADO DA ARTE: MICROBIOTA INTESTINAL E DIABETES MELLITUS TIPO 2* _____ *640*

**Luana A. Moura; Walney R. Sousa**

*A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) AO HIV É UM MÉTODO EFICAZ?* _____ *657*

**Ana Luísa Moreira; Rodrigo J. D. Tavares**

*INCIDÊNCIA DE CESARIANAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTTAVIANO E SUA CLASSIFICAÇÃO DE ROBSON* _____ *672*

**Gleycielle C. Dias; Ana Paula V. S. Esteves;**

*MANEJO DA ANAFILAXIA AO LÁTEX ATRAVÉS DO OLHAR DA ANESTESIOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA* _____ *686*

**Leonardo. P.D. Junior; Mário Castro A. Perez;**

*O ENSINO MÉDICO E O DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS EM ESTUDANTES DE MEDICINA* _____ *701*

**Pâmella G. F. Silva; Annibal C. Amorim**

*CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA VISÃO SOBRE OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO.* _____ *716*

**Glauco G. S. e Silva, Renato G. Barbosa**

*ARGININEMIA COMO CAUSA DE ESPASTICIDADE: UM RELATO DE CASO* _____ *729*

**Laura A. F. Santos; Andréia S. S. Moreira**

*CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME CONVULSIVA FEBRIL E UMA VARIANTE DO SEU ESPECTRO: SÍNDROME DE DRAVET* _____ *741*

**Gabriel J. M. Guimarães; Andréia de S. S. Moreira**

*INCIDÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓS-OPERATÓRIO NO HCTCO* _____ *752*

**Gustavo A. D. Lopes; Guilherme A. de B. C. de Alencar**

*REVISÃO BIBLIOGRÁFICA EM CEFALEIA PÓS-RAQUIANESTESIA* _____ *764*

**Joyce D. B. Ribeiro; Guilherme A. B. C. Alencar**

*COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA DE CATARATA, NAS TÉCNICAS FACOEMULSIFICAÇÃO E EXTRAÇÃO EXTRACAPSULAR MANUAL.* _____ *774*

**Artur G Junqueira, José Eduardo C Gircys**

*DETECÇÃO PRECOCE DE ANORMALIDADES CARDÍACAS EM HIPERTENSOS* _____ *787*

**Camille S. Andrade; José E. C. Gircys**

*HALOPERIDOL ASSOCIADO À PROMETAZINA: USO NA EMERGÊNCIA CLÍNICA - UMA REVISÃO DE LITERATURA* _____ *800*

**Fernando A. Costa; Luis M. V. Fabbri**

*TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA COM QUETAMINA - UMA REVISÃO DE LITERATURA* _____ *814*

**Thauan M. D. Oliveira; Dartagnan R. Rodrigues**

*TRANSTORMOS ALIMENTARES: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA* _____ *830*

**Ana Paula V.S. Esteves; Catarina Barata**

*SUBDIAGNÓSTICO E SUBUTILIZAÇÃO DE DROGAS NO MANEJO DA DOR AGUDA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA* _____ *840*

**Marcele S. de Magalhães; Rodrigo Japur [2]**

*EFICÁCIA DA ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA NA NEFROLITÍASE RECORRENTE DE ÁCIDO ÚRICO E OXALATO DE CÁLCIO* _____ *849*

**Luiz F. S. Carvalho; Manoel A. G. Pombo**

*ANEURISMA DE AORTA TORÁCICA: UM RELATO DE CASO* _____ *862*

**Lucas V. Fabbri; Paulo J. F. Camandaroba; Maria A. R. Manhães**

*ESTRATÉGIAS DE PROMOÇÃO DA SAÚDE DE CUIDADORES INFORMAIS DE IDOSOS* _____ *876*

**Lucas Batista Da Silva Costa, Flavio Morgado**

*PROTEÍNA C REATIVA ENQUANTO MARCADOR PROGNÓSTICO PARA SEPSE* _____ *892*

**Vitor J. Almeida; Mário C. A. Perez**

*A REABILITAÇÃO POSTURAL GLOBAL COMO TRATAMENTO DA ESCOLIOSE IDIOPÁTICA DO ADOLESCENTE* _____ *905*

**Divaldo Carvalho Costa Neto; Carlos Luiz da Silva Pestana**

*ÚTERO DIDELFO: RELATO DE CASO* _____ *921*

**Amanda R. de Barros; Marcus J. do A. Vasconcellos**

*FRATURAS TRANSTROCANTÉRICAS: UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS DIFERENTES TÉCNICAS DE TRATAMENTO ATUAIS* _____ *935*

**Bruno Benez; Marco Antônio N. Mibielli**

*ESTRONGILOIDÍASE DISSEMINADA EM PACIENTE COM INFECÇÃO POR HTLV I/II: UM RELATO DE CASO* _____ *948*

**Mauro de A. M Júnior; Mailson da C. Melo; Luciana V. Pereira**

*ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DE UMA DOENÇA SILENCIOSA.* _____ *960*

**Alisson Q. Andrade; Michelle T. Bravo**

*TRATAMENTO DO REFLUXO NA VEIA SAFENA MAGNA: UMA COMPARAÇÃO ENTRE O ENDOLASER E A FLEBOEXTRAÇÃO TOTAL.* _____ *978*

**Antônio B. M. Neto; Mariana B. Arcuri**

*REFORMA PSIQUIÁTRICA – OS PARALELOS ENTRE AS MUDANÇAS NA ASSISTÊNCIA EM SAÚDE MENTAL NO BRASIL E NA CIDADE DE CARMO* _____ *989*

**Samir Ganem Teixeira, Luiz Marcelo Vargas Ferreira**

*TRANSTORNOS MENTAIS COMUNS, SUA PRE ÊNCIA SOBRE ESTUDANTES DE MEDICINA E*

*COMO ANALISAR SUA RELAÇÃO.* _____ *1002*

**Renata M. de A. Guimarães; Carlos P. Nunes**

*USO DA METADONA NA DOR CRONICA EM PACIENTES NÃO-ONCOLÓGICOS* _____ *1015*

**Felipe B. Sant'Anna; Luiz M. V. Ferreira**

*RELAÇÃO DE ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NA INFÂNCIA* _____ *1028*

**Heloisa P. Conceição; Rosalda M. D. Moura**

*MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL ENTRE 2012 E 2016* _____ *1041*

**Blenda Beatriz K. G. Tallon; Denise L. M.Monteiro**

*ESCABIOSE: UMA DOENÇA TROPICAL NEGLIGENCIADA* _____ *1054*

**Naiane de S. Scherrer; Simone Rodrigues**

*ATUALIZAÇÕES SOBRE A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL* _____ *1072*

**Inaê S. Oliveira; Andréia S. S. Moreira**

*DESFECHOS PERINATAIS DA ADOLESCENTE BRASILEIRA* _____ *1084*

**Ana Gabriela de A. Kopke; Denise L. M. Monteiro**

*SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON E SÍNDROME DRESS – A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO MÉDICO.* _____ *1097*

**Fernanda Pereira Barbosa; Luís Filipe Figueiredo**

*REARRANJO COMPLEXO DO CROMOSSOMO 8 – RELATO DE CASO E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO* _____ *1117*

**Caio F. Tardim; Isaías S. de Paiva**

*REPERCUSSÕES DE PATOLOGIAS TIREOIDIANAS NA GESTAÇÃO* _____ *1138*

**Luiza Viza Fonseca; Marcus Jose do A. Vasconcellos**

*TRANSTORNO BIPOLAR DE HUMOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS AO LONGO DA VIDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁGICA* _____ *1156*

**Matheus O. Duarte; Luis Marcelo V. Ferreira**

*O CATETER VENOSO TOTALMENTE IMPLANTADO NO TRATAMENTO DO PACIENTE ONCOLOGICO* _____ *1169*

**Roberto L. F. da Rocha Filho; Rodrigo Jabot;**

*ATUALIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA CORTICOTERAPIA ANTENATAL* _____ *1182*

**Maria Luiza Jenkins; Marcus Jose do A. Vasconcellos**

# DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO PRECOCES EM TRANSTORNOS DO ESPECTRO AUTISTA – SUA IMPORTÂNCIA NA PRIMEIRA INFÂNCIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS – ITS IMPORTANCE IN EARLY CHILDHOOD: BIBLIOGRAPHIC REVISION*

***Camila A. H. Freire[1]; Annibal C. de Amorim[2]***

Descritores: Transtorno do Espectro Autista; Fatores de Risco; Diagnóstico Precoce; Terapia Combinada.
Keywords: Autism Spectrum Disorder; Risk Factors; Early Diagnosis; Combined Modality Therapy.

**RESUMO**

**Introdução:** O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição marcada por déficits sociais, comunicativos, comportamento repetitivo e reações alteradas a estímulos ambientais, que acomete 1 em cada 59 crianças, predominando no sexo masculino. Apesar da existência de critérios e questionários para seu diagnóstico precoce, este mostra-se tardio quando comparado ao aparecimento dos primeiros sintomas que permitem seu reconhecimento. **Objetivos:** Compreender os aspectos envolvidos no diagnóstico precoce do TEA, a instituição do tratamento multidisciplinar na primeira infância e suas implicações prognósticas. **Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e BVS com os descritores em saúde que norteiam este artigo. **Resultados:** Foi encontrado um total de 3.300 artigos. Após filtrados por meio de critérios de inclusão, restaram 7 artigos, dos quais 20 eram pertinentes ao assunto abordado, e foram utilizados como fonte para o presente artigo. **Conclusões:** As ferramentas para um diagnóstico precoce do TEA são diversas e estão bem estabelecidas na literatura, porém encontra-se dificuldade do uso das mesmas no Brasil pelo baixo conhecimento destas pelos profissionais de saúde da atenção básica. Com um diagnóstico na primeira infância e a instituição precoce de um tratamento cognitivo comportamental é possível alterar o curso do transtorno e obter resultados ótimos a longo prazo, com prognóstico favorável aos afetados.

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
annibalamorim.fiocruz@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a condition marked by speech and social deficit, repetitive behavior and altered reactions to environmental stimuli, that affects 1 in 59 children, predominating in males. Besides the existence of criteria and questionnaires for ASD early diagnosis, it usually is diagnosed years after its first symptoms can be recognized. **Aims:** To understand the aspects surrounding ASD early diagnosis, the establishment of multidisciplinary treatment in early childhood and its prognostic implications. **Methods:** A bibliographic research was performed on PubMed, Scielo and BVS database using the keywords that guides this article. **Results:** A total of 3.300 articles were found. After filtering by means of inclusion criteria, 710 articles remained, of which 20 were pertinent to the subject addressed, and were used as source for the present article. **Conclusions:** There are many tools for an early ASD diagnosis well stablished in the literature, however we find many difficulties using them in Brazil because primary care health workers do not know them. With a diagnosis in early childhood and the early start of a cognitive-behavioral treatment it is possible to change the disorders' course and obtain optimal outcomes in a long term, with a favorable prognosis for those affected.

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição que acomete, estatisticamente, 1 em cada 160 crianças ao redor do mundo, com prevalência amplamente variável[1]. Nos Estados Unidos da América (EUA), essa taxa aumenta para 1 em cada 59 crianças, mostrando-se quatro vezes mais comum no gênero masculino[2]. Os dados epidemiológicos nacionais não são concretos, visto que o TEA não é uma variável incluída em nossos estudos demográficos[3]. De tal forma, importa-se os dados de instituições internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS)[1], e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)[2], para uma estimativa da incidência e prevalência do TEA em nosso país.

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, em sua 5ª edição (DSM-V), esse é um transtorno marcado por deficits na comunicação, interação social, padrões repetitivos do comportamento e reações alteradas aos estímulos do ambiente, causando prejuízo social, ocupacional ou funcional, devendo este quadro estar presente a partir das primeiras etapas do desenvolvimento[4]. Esse transtorno possui uma gama heterogênea de apresentações, envolvendo desde

síndromes incapacitantes, com grave prejuízo social, até síndromes com alta *performance*, justificando o uso do termo espectro[4].

O diagnóstico do TEA pode ser realizado por meio de critérios, como os presentes no DSM-V[4], bem como por meio de rastreamento infantil a partir de questionários como os Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil (IRDI)[5], o *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT)[6] e o *Childhood Autism Ratings Scale* (CARS)[7]. Apesar da existência de tais critérios, há uma grande discrepância entre o período em que este transtorno pode ser reconhecido e a idade média de seu diagnóstico[8]. Assim sendo, este trabalho teve por intenção avaliar o diagnóstico precoce do transtorno do espectro autista e seu impacto, e possíveis vantagens na superação no déficit social e comportamental dos acometidos a partir da instituição do tratamento multidisciplinar precoce.

## OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi compreender os aspectos envolvidos no diagnóstico precoce do transtorno do espectro autista, a instituição de um tratamento multidisciplinar durante a primeira infância e suas implicações prognósticas.

## MÉTODOS

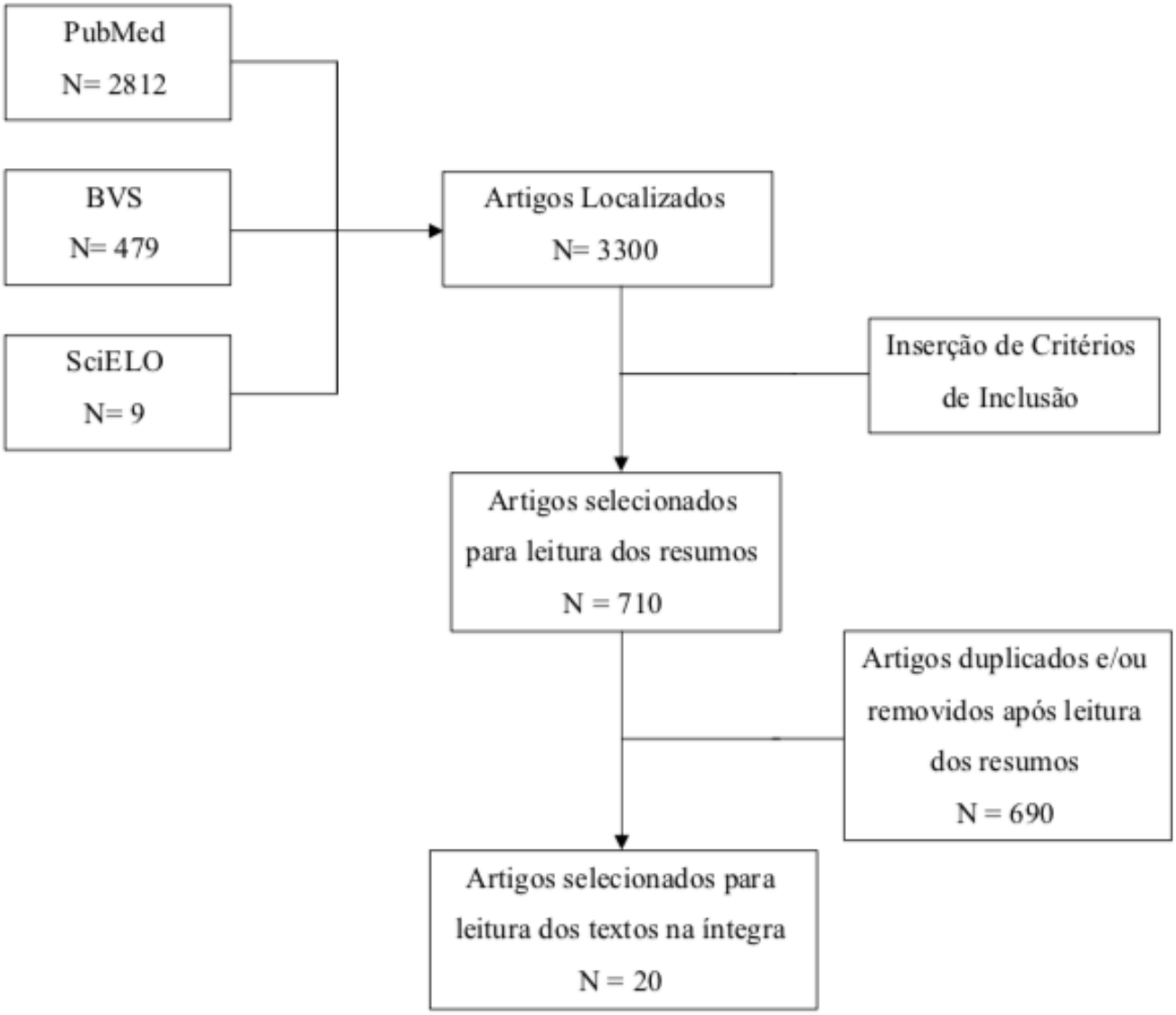
Este estudo teve por base a realização de uma criteriosa revisão bibliográfica sobre o Transtorno do Espectro Autista e a importância do seu diagnóstico durante a primeira infância, com a finalidade de iniciar o tratamento precoce. Para isso foi feita pesquisa nas bases de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), usando os descritores em ciências da saúde (DeCS): Transtorno do Espectro Autista, Fatores de Risco, Diagnóstico Precoce e Terapia Combinada.

## RESULTADOS

Com base nos parâmetros metodológicos foram encontrados: 2812 artigos na base de dados PubMed, 479 artigos na base de dados BVS e 9 artigos na base de dados SciELO. Foram usados como critérios de inclusão artigos com textos completos, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, que possuem como foco principal o Transtorno do Espectro Autista, bem como população estudada com idade compreendida entre o nascimento até os 6 anos de idade. De tal forma, foram encontrados no total 710 artigos pertinentes ao tema. Destes, foram selecionados 20 que

possuíam relação, direta ou indireta, conforme demonstrado na Figura 1. Adicionalmente, foram utilizadas pesquisas epidemiológicas e o livro DSM-V, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria.

**Figura 1: Fluxograma**




Fonte: dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

A primeira descrição do agora definido como Transtorno do Espectro Autista (TEA) foi feita em 1943 por Leo Kanner. Kanner reportou crianças com inabilidade para se relacionar com outros desde o inicio das suas vidas, mas que se mostravam altamente preocupadas com mudanças no ambiente não social. Outra observação feita foi no âmbito da linguagem. Kanner identificou que muitas destas crianças nunca falaram, e as que falaram, apresentaram alterações na linguagem como ecolalia, inversão de pronomes, linguagem idiossincrática e dificuldades na comunicação social. Além disso,

essas crianças apresentavam comportamentos atípicos, dentre eles movimentos repetitivos, como bater palmas ou balançar o corpo. Com estas características, acreditou-se que o autismo infantil, descrito por Kanner, poderia ser uma forma inicial de esquizofrenia[9].

Em 1944, sem conhecimento da publicação de Kanner, Hans Asperger publicou um artigo, descrevendo como autismo, crianças que apresentavam boas habilidades verbais, graves problemas na interação social e função motora e exibiam interesses limitados, mas altamente desenvolvidos, que interferiam na aquisição de outras habilidades. Asperger notou, ainda, que os pais de tais crianças possuíam problemas similares[9].

Os conceitos introduzidos por Kanner e Asperger são a base do que se conhece por Transtorno do Espectro Autista (TEA). Após sua definição, o autismo vem sendo amplamente estudado, e hoje tem-se uma melhor compreensão de seu fenótipo, apesar de muitos aspectos de sua patogênese ainda não terem sido elucidados[10].

Sabe-se que o TEA é resultado da interação de fatores genéticos complexos e fatores ambientais, corroborando em alterações epigenéticas[11]. Os fatores comprovadamente implicados no aumento do risco de desenvolvimento do transtorno foram gestacionais (diabetes gestacional, sangramento materno durante a gravidez, exposição a infecções intrauterinas, especialmente no primeiro trimestre), perinatais (complicações do cordão umbilical, sofrimento fetal, múltiplos nascimentos, baixo peso ao nascer, pequenos para a idade gestacional, Apgar de quinto minuto baixo, aspiração meconial, anemia neonatal, incompatibilidade Rh ou ABO, hiperbilirrubinemia) e associados a exposição a drogas durante a gestação (valproato, especialmente no primeiro trimestre; antidepressivos, durante a primeira metade; e inseticidas organofosforados)[11]. Fatores relacionados aos progenitores também podem ser implicados, como nível educacional e exposição a ocupações de risco, exemplificadas por trabalhos noturnos ou que envolvam solventes[12]. Neste ponto é importante relembrar que vacinas que possuem o componente timerosal em sua composição não foram implicadas na gênese do transtorno autístico[13].

As características clínicas mais marcantes do TEA formam uma tríade, compreendida por: prejuízos na interação social, prejuízos na comunicação e comportamentos repetitivos[14]. Por possuir formas de apresentação variadas, a Classificação Internacional de Doenças, em sua 10ª edição, (CID-10), padrão vigente para classificação diagnóstica no Brasil, engloba o autismo infantil na seção de

“Transtornos Globais do Desenvolvimento”, juntamente com o autismo atípico, a Síndrome de Asperger, a Síndrome de Rett, o transtorno com hipercinesia associada a retardo mental e a movimentos estereotipados, outros transtornos desintegrativos da infância e outros transtornos globais do desenvolvimento[15]. A nova classificação do CID-11, apresentada virtualmente em junho de 2018[16], trás o TEA como uma só afecção, dividida de acordo com a gravidade do quadro, em concordância com o DSM-V[4], que tem seus critérios apresentados na Quadro 1, e seus níveis de gravidade apresentados na Quadro 2. Entretanto, esta classificação só entrará em vigor efetivamente a partir de 2022[16].

**Quadro 1: Critérios Diagnósticos para o Transtorno do Espectro Autista**

| |
|---|
| A. Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado por tudo o que segue, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto):<br>1. Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais.<br>2. Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal e não verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal.<br>3. Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares. *Especificar* a gravidade atual:<br>**A gravidade baseia-se em prejuízos na comunicação social e em padrões de comportamento restritos e repetitivos** (ver Quadro 2) |
| B. Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, conforme manifestado por pelo menos dois dos seguintes, atualmente ou por história prévia (os exemplos são apenas ilustrativos, e não exaustivos; ver o texto):<br>1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos (p. ex., estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou girar objetos, ecolalia, frases idiossincráticas).<br>2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal (p. ex., sofrimento extremo em relação a pequenas mudanças, dificuldades com transições, padrões rígidos de pensamento, rituais de saudação, necessidade de fazer o mesmo caminho ou ingerir os mesmos alimentos diariamente).<br>3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (p. ex., forte apego a ou preocupação com objetos incomuns, interesses |

| |
|---|
| excessivamente circunscritos ou perseverativos).<br>4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente (p. ex., indiferença aparente a dor/temperatura, reação contrária a sons ou texturas específicas, cheirar ou tocar objetos de forma excessiva, fascinação visual por luzes ou movimento). *Especificar* a gravidade atual:<br>**A gravidade baseia-se em prejuízos na comunicação social e em padrões restritos ou repetitivos de comportamento** (ver Quadro 2). |
| C. Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida). |
| D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente. |
| E. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento. Deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista costumam ser comórbidos; para fazer o diagnóstico da comorbidade de transtorno do espectro autista e deficiência intelectual, a comunicação social deve estar abaixo do esperado para o nível geral do desenvolvimento.<br>*Especificar* se:<br>**Com ou sem comprometimento intelectual concomitante.**<br>**Com ou sem comprometimento da linguagem concomitante.**<br>**Associado a alguma condição médica ou genética conhecida ou a fator ambiental.**<br>**Associado a outro transtorno do neurodesenvolvimento, mental ou comportamental.**<br>**Com catatonia.** |

Fonte: American Psychiatric Association (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais[4].

**Quadro 2: Níveis de Gravidade para Transtorno do Espectro Autista**

| Nível de gravidade | Comunicação social | Comportamentos restritos e repetitivos |
|---|---|---|
| Nível 3 "Exigindo apoio muito substancial" | Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal causam prejuízos graves de funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais e resposta mínima a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa com fala inteligível de poucas palavras que raramente inicia as interações e, quando o faz, tem abordagens incomuns apenas para satisfazer a necessidades e reage somente a abordagens sociais muito diretas. | Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/ repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/ dificuldade para mudar o foco ou as ações. |
| Nível 2 "Exigindo apoio substancial" | Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal; prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio; limitação em dar início a interações sociais e resposta reduzida ou anormal a aberturas sociais que partem de outros. Por exemplo, uma pessoa que fala frases simples, cuja interação se limita a interesses especiais reduzidos e que apresenta comunicação não verbal acentuadamente estranha. | Inflexibilidade do comportamento, dificuldade de lidar com a mudança ou outros comportamentos restritos/ repetitivos aparecem com frequência suficiente para serem óbvios ao observador casual e interferem no funcionamento em uma variedade de contextos. Sofrimento e/ ou dificuldade de mudar o foco ou as ações. |
| Nível 1 "Exigindo apoio" | Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas ou sem sucesso a aberturas sociais dos outros. Pode parecer apresentar interesse reduzido por interações sociais. Por exemplo, uma pessoa que consegue falar frases completas e envolver-se na comunicação, embora apresente falhas na conversação com os outros e cujas tentativas de fazer amizades são estranhas e comumente malsucedidas. | Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. Dificuldade em trocar de atividade. Problemas para organização e planejamento são obstáculos à independência. |

Fonte: American Psychiatric Association (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais[4].

O momento do diagnóstico do TEA, entretanto, é assunto controverso. Apesar de

mudanças no comportamento social poderem ser observadas a partir dos seis meses de idade[17], o diagnóstico é considerado precoce se realizado por volta dos 18 meses de idade[14]. A despeito dessas possibilidades, a idade média de identificação do TEA é de 5,7 anos, podendo ser ainda mais tardio em crianças que não possuem deficiência intelectual ou que não apresentaram regressão do desenvolvimento[8]. Em nossa realidade, a dificuldade de acesso a profissionais de saúde capacitados a reconhecer o transtorno em fases iniciais, bem como a informações, como sinais e sintomas, que possam alertar pais e responsáveis sobre as diferenças entre um comportamento normal e um alterado, são alguns dos fatores responsáveis pelo atraso diagnóstico.

Apesar de ter sido proposto um rastreio para o TEA em todas as consultas de puericultura de lactentes e pré-escolares, estudos coorte e randomizados, não comprovaram sua eficácia cientificamente. Entretanto, a ausência ou presença de marcos do desenvolvimento neuropsicomotor (Quadro 3) pode sugerir a presença de TEA, e essas devem ser avaliadas em todas as consultas[18]. As suspeitas de pais e responsáveis quanto a alterações no desenvolvimento devem ser levadas em conta, visto que estes costumam ser os primeiros a notar tais mudanças[19]. A hipótese levantada pelos cuidadores e as alterações no desenvolvimento, notadas, na maior parte dos casos, por um profissional de saúde, indicam uma avaliação pormenorizada por profissionais capacitados, preferencialmente por uma equipe multidisciplinar, incluindo pediatra, neuropediatra, psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo[18].

**Quadro 3: Marcos Clínicos para Vigilância do Autismo**

| Idade | Marcos Sociais | Marcos da Linguagem | Marcos de interesses restritos ou repetitivos |
|---|---|---|---|
| Nove meses | (-) Vira ou faz contato visual quando seu nome é chamado (orientação social) | (-) Balbucia<br>(-) Reveza vocalizações<br>(-) Desenvolve vocalizações mais variadas<br>(-) Dá “tchau” ou levanta os braços pedindo colo<br>(-) Responde à voz do cuidador e a sons do seu meio<br>(+) Emite sons incomuns | (+) Carrega itens de conforto incomuns (por exemplo objetos duros como lápis, varetas, pedras)<br>(+) Demonstra apego intenso ou incomum, movimentos estereotipados, comportamento de autoagressão, ou crises de temperamento severas incomuns com transições ou |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | ou agudos | sem motivo aparente<br>(+) Engaja em comportamentos repetitivos, como alinhar objetos em uma fila |
| 12 meses | Repete os marcos de orientação social dos nove meses<br>(-) Vira e olha se o cuidador ou o médico aponta para objetos do outro lado da sala e pede para o lactente olhar (atenção conjunta)<br>(-) Aponta para solicitar um objeto (apontar imperativo) | Repete os marcos de linguagem dos nove meses | Repete os interesses restritos ou repetitivos dos nove meses |
| 15 meses | Repete os marcos de atenção conjunta e apontar imperativo dos 12 meses | (+) Repete apenas o que ele ou ela escuta (ecolalia)<br>(+) Demonstra regressão de marcos da linguagem | Repete os interesses restritos ou repetitivos dos nove meses |
| 18 meses | (-) Aponta para compartilhar experiências (apontar declarativo)<br>(-) Engaja em “faz | Repete os marcos de linguagem dos 15 meses | Repete os interesses restritos ou repetitivos dos nove meses |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | de contas” | | |
| 24 meses | (-) Engaja no apontar declarativo e mostra objetos (atenção conjunta) | Repete os marcos de linguagem dos 15 meses | Repete os interesses restritos ou repetitivos dos nove meses |

(+) = a presença deste comportamento sugere TEA; (-) = a ausência deste comportamento sugere TEA.

* Atrasos na obtenção de marcos do desenvolvimento social é o sinal mais precoce e específico do autismo.

Traduzido e adaptado de: Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles18.

A investigação clínica completa, incluindo a pesquisa de fatores pré- e pós-natais, teria por finalidade o diagnóstico e a instituição rápida de um tratamento comportamental.

Este trabalho não tem por interesse discutir os tratamentos proposto para o TEA, porém a Análise Comportamental Aplicada (do inglês *Applied Behavior Analysis – ABA*) é a intervenção mais suportada pelas evidências cientificas, e consequentemente a mais estudada[20]. Esta, quando aplicada extensivamente e nos primeiros sinais do transtorno, pode resultar até em um desfecho ótimo, ou seja, adolescentes e adultos previamente diagnosticados que não se encaixam mais nos critérios. Isso demonstra que, a longo prazo, uma abordagem multidisciplinar precoce apresenta importantes fatores prognósticos, podendo alterar o curso do transtorno, visto que os pacientes que atingiram estes resultados ótimos, foram referenciados ao tratamento comportamental precocemente e eram submetidos a períodos mais longos de tratamento por semana, com poucas interferências farmacológicas[20].

Trazendo essas considerações para a realidade brasileira, uma variedade de dificuldades é encontrada. Pode-se iniciar esta discussão com a prevalência do Transtorno do Espectro Autista em nossa comunidade. Não há estudos nacionais disponíveis sobre a incidência e prevalência do TEA[3], sendo as produções cientificas e politicas públicas nacionais, baseadas em dados importados de países desenvolvidos, que podem não ser condizentes com a nossa realidade.

Dentre os inúmeros instrumentos disponíveis para rastreamento do TEA, apenas um (M-CHAT) foi formalmente traduzido e validado pelo Ministério da Saúde para uso em âmbito nacional[21]. Com isso, abre-se o leque das dificuldades de acesso a informação e de produção cientifica em nosso país e em nossa língua nativa. Dado este, importantíssimo, que reflete na conscientização populacional do quadro clínico e na

desestigmatização de transtornos como o TEA.

Além destas, há uma dificuldade diagnóstica do TEA. Essa se inicia pelo acesso precário a saúde de média complexidade, pelos seus inúmeros motivos, retardando o encontro entre o sujeito a ser avaliado e o profissional especializado nesse diagnóstico[22]. A isso, soma-se, como já explicado, a ausência de padronização da classificação diagnóstica do transtorno, visto que, o CID-10[15] não se encontra em consonância com as alterações realizadas pelo DSM-V[4] na maneira de se denominar e categorizar o TEA e seus níveis de acometimento do sujeito.

Feito o diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista pelo profissional qualificado, o mesmo deve ser cuidadosamente informado aos familiares devido aos impactos que pode ter sobre os mesmos, como bem descrito por Gomes, Lima, Bueno, et al[23]:

> "Antes do diagnóstico, suas famílias convivem com o desafio da busca pela identificação do transtorno e após o diagnóstico surgem novas dificuldades, como lidar com os sintomas e a insuficiência de serviços de saúde, educação e lazer. O convívio inicial da criança com diagnóstico de TEA exige reestruturação de arranjos familiares que, muitas vezes, sobrecarregam emocional e fisicamente seus membros - em especial a mãe - e diminuem a qualidade de vida de todos os membros da família. A sobrecarga familiar pode ser amenizada com efetivo e oportuno diagnóstico, promoção da literacia acerca da enfermidade, construção compartilhada de planos de cuidados apropriados e melhorias na rede social de apoio as crianças com TEA e as suas famílias. No que se refere aos profissionais de saúde, são necessárias permanentes sensibilização, preparação e atualização de pediatras, médicos de família e comunidade e dos demais profissionais de saúde sobre o tema."

As políticas públicas brasileiras de inclusão dos indivíduos portadores do TEA, eram muito complexas e contraditórias, o que favoreceu a formação de grupos de pais de crianças autistas, que procuravam conscientizar a população à sua volta sobre o transtorno e criar um ambiente acolhedor e que pudesse prover acompanhamento e tratamento comportamental a essas crianças e adolescentes, suprindo uma necessidade inicialmente não sanada pelo governo[24].

Em 2014, o Ministério da Saúde lançou as Diretrizes de Atenção a Reabilitação da Pessoa com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), com o intuito de aumentar a conscientização acerca do transtorno, tanto no que se refere aos profissionais de saúde, quanto aos envolvidos com as crianças que são diagnosticadas com TEA. A diretriz faz menção também ao tratamento individualizado em pontos da "Rede de Cuidados à Saúde da Pessoa com Deficiência"[25]. Porém, o mesmo não foi adequadamente implementado em território nacional, persistindo as dificuldades de assistência em saúde.

## CONCLUSÕES

Diversos meios de rastreamento e diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista já estão bem descritos na literatura, bem como as alterações precoces que podem ser notadas no desenvolvimento neuropsicomotor dos lactentes que indicariam um desvio da normalidade, sugerindo a presença do TEA. Já está bem delimitado, ainda, que as intervenções multidisciplinares psico-comportamentais, quanto mais precoces e mais intensivas, tem maior benefício em longo prazo, com impactos significativos durante a vida adulta.

É inegável, e facilmente reconhecido, o atraso existente no Brasil quanto a tais métodos de rastreio em nossa população, bem como o desconhecimento destes por meio dos profissionais de saúde da atenção básica, equipe que supostamente deveria ser a primeira a suspeitar do transtorno, tendo por objetivo final o diagnóstico e o início do tratamento cognitivo comportamental durante a primeira infância.

Conclui-se que há a necessidade de conscientização, primariamente, dos profissionais da atenção básica quanto aos marcos alterados pelo Transtorno do Espectro Autista em lactentes, visto que estes são a base do reconhecimento de enfermidades e tem a capacidade de referenciar esses pacientes ao atendimento de média complexidade precocemente, para que se prossiga com o seguimento adequado.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Autism spectrum disorders [Internet]. 4 de abril de 2017 [acesso em 14 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders;
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ 2018;67(No. SS-6):1–23;
3. Cano TM. Panorama brasileiro do atendimento a autistas e necessidade da inclusão no censo 2020. Rev Med Saude Brasilia. 2016. 5(2): 203-16;
4. American Psychiatric Association (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Artmed. Edição do Kindle;
5. Machado FP, Lerner R, Novaes BCAC, Palladino RRR, Cunha MC. Questionário de Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil: avaliação da sensibilidade para transtornos do espectro do autismo. Audiol Commun Res. 2014. 19(4):345-51;
6. Losapio MF, Pondé MP. Tradução para o português da escala M-CHAT para rastreamento precoce do autismo. Ver Psiquiatr RS. 2008. 30(3):221-9;
7. Pereira AM. Autismo infantil: tradução e validação do CARS (childhood autism rating scale) para uso no Brasil [Dissertação – Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Pediatria; 2007;

8. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS,Wiggns L, et.al. The Timing of Identification among Children with an Autism Spectrum Disorder: Findings from a Population-Bases Surveillance Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009. 48(5): 474-83;
9. McPartland J, Volkmar FR. Autism and Related Disorders. Handb Clin Neurol. 2012. 106;
10. Sahin M, Sur M. Genes, Circuits and Precision Therapies for Autism and Related Neurodevelopmental Disorders. Science. 20 de novembro de 2015. 350(6263);
11. Chaste P, Leboyer M. Autism Risk Factors: genes, environment, and gene-environment interactions. Dialogues Clin Neurosci. Setembro de 2012. 14(3): 281-92.
12. Pino-López M, Romero-Ayuso DM. Transtornos del Espectro Autista y Exposiciones Ocupacionales de los Progenitores. Rev Esp Salud Pública. 2013. 87: 73-85;
13. García-Fernández L, Hernández AV, Moreno VS, et al. La evidencia acerca de la controversia de las vacunas que contienen timerosal y su asociación com el autismo. Ver Peru Med Exp Salud Publica. 2013. 30(2): 268-74;
14. Freitas PM. Contribuições da Neuropsicologia para o Fenótipo Cognitivo do Transtorno do Espectro Autista e do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. "In" Boletim da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia. Abril de 2017. 3-5 [acesso em 15 de setembro de 2018]. Disponível em: https://sbnpbrasil.com.br/wp-content/uploads/2018/08/Boletim-Abril-2017-1.pdf;
15. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionadas à Saúde (CID-10). Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português (CBCD). 2008 [acesso em 15 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm;
16. ICD-11: Classifying disease to map the way we live and die [internet]. World Health Organization (WHO). 18 de junho de 2018 [acesso em 15 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/health-topics/international-classification-of-diseases;
17. Yoon J, Vouloumanos A. When and how does autism begin? Trends Cogn Sci. Junho de 2014. 18(6): 272-3;
18.Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. Am Fam Physician. 15 de Dezembro de 2016. 94(12): 972-9;
19. Sevilla MSF, Bermúdez MOE, Sánchez JJC. Detección Temprana del Autismo: Profesionales Implicados. Rev Esp Salud Pública. 2013. 87: 191-9;
20. Orinstein AJ, Helt M, Troyb E, et al. Intervention History of Children and Adolescents with High-Functioning Autism and Optimal Outcomes. J Dev Behav Pediatr. Maio de 2014. 35(4): 247-56;
21. Seize MM, Borsa JC. Instrumentos para Rastreamento de Sinais Precoces Autismo: Revisão Sistemática. Psico-USF. 2017. 22(1): 161-76;
22. Assis MMA, Jesus WLA. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise. Ciênc. Saúde Colet. 2012. 17(11): 2865-75;
23. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, et al. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. J Pediatr (Rio J). 2015. 91(2): 111-21;
24. Oliveira BDC, Feldman C, Couto MCV, et al. Políticas para o autismo no Brasil: entra a atenção psicossocial e a reabilitação. Physis (Rio J.). 2017. 27(3): 707-26;

25. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

# A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS E ANATÔMICAS NA NEFROLITÍASE NA INFÂNCIA: UM RELATO DE CASO

*THE IMPORTANCE OF RESEARCH METABOLIC AND ANATOMICAL CHANGES IN NEPHROLITHICS IN CHILDREN: A CASE REPORT.*

***Fernando. P. Silva[1]; Guilherme. A. B. C. Alencar[2]***

Descritores: nefrolitíase; infantil; metabolismo; anatomia.
Keywords: nephrolithiasis; child; metabolism; anatomy.

**RESUMO**

**Introdução**: A nefrolitíase é uma doença de evolução crônica, que afeta grande parte da população mundial, ocupando a terceira posição das doenças que mais acometem o aparelho geniturinário, representando na população pediátrica a prevalência de 2% a 2,7%, sendo considerado um problema de saúde pública. Os fatores que predispõe a população pediátrica a evoluírem com quadro litíasico são as alterações metabólicas e anatômicas do aparelho geniturinário. Sendo assim a Sociedade Brasileira de Urologia preconiza que diante do primeiro episódio de litíase renal deva ser realizada uma pesquisa mínima de alterações metabólicas e anatômicas. **Objetivo:** enfatizar a importância da pesquisa de alterações metabólicas e anatômicas na infância para que sejam lançadas medidas preventivas assim como também de tratamento precoce do quadro litíasico evitando a evolução para complicações inerentes a nefrolitiase. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso em um paciente com 38 anos, sexo masculino com nefrolitiase de repetição iniciada na infância, internado no Hospital Municipal Souza Aguiar, no município do Rio de Janeiro. No qual durante evolução do quadro, foi diagnosticado com pielonefrite enfisematosa e cálculos coraliformes bilaterais, sendo submetido a dois procedimentos cirúrgicos, de nefrolitotomia à direita e nefrectomia total à esquerda. Como fonte de pesquisa foi utilizado base de dados como UpToDate, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. **Discussão:** A incidência da nefrolitíase tem aumentado na população pediátrica. Apesar de não haver consenso em relação à abordagem diagnóstica após o quadro agudo, houve unanimidade entre as literaturas revisadas, a favor da investigação de alterações metabólicas e anatômicas após o

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO

primeiro episódio de nefrolitíase. **Conclusão:** Levando em consideração o caso relatado, e o contexto fisiopatológico e epidemiológico da litíase urinária, com destaque para seu potencial de recorrência e suas complicações, é evidente a importância da investigação, principalmente na população pediátrica**.**

## ABSTRACT

**Introduction:** Nephrolithiasis is a chronic disease that affects a large part of the world population, occupying the third position of the diseases that most affect the genitourinary system, representing in the pediatric population the prevalence of 2% to 2.7%, being considered a problem of public health. The factors that predispose the pediatric population to evolve with litriasis are the metabolic and anatomical alterations of the genitourinary system. Therefore, the Brazilian Society of Urology recommends that, in view of the first episode of renal lithiasis, a minimal investigation of metabolic and anatomical alterations. **Objective**: to emphasize the importance of the research of metabolic and anatomical alterations in the childhood so that preventive measures are launched as well as of early treatment of the lithiasic frame avoiding the evolution for complications inherent to nephrolithiasis. **Methodology:** This is a case report in a 38-year-old male patient with recurrent nephrolithiasis initiated in childhood, hospitalized at Souza Aguiar Municipal Hospital, in the city of Rio de Janeiro. In which during the evolution of the condition, he was diagnosed with emphysematous pyelonephritis and bilateral coraliform stones, being submitted to two surgical procedures, right nephrolithotomy and total left nephrectomy. As a source of research was used a database such as UpToDate, Scielo and Virtual Health Library. **Discussion:** The incidence of nephrolithiasis has increased in the pediatric population. Although there was no consensus regarding the diagnostic approach after the acute episode, there was unanimity among the literature reviewed, in favor of the investigation of metabolic and anatomical alterations after the first episode of nephrolithiasis. **Conclusion:** Taking into account the case reported and the pathophysiological and epidemiological context of urinary lithiasis, highlighting its potential for recurrence and its complications, the importance of research, especially in the pediatric population, is evident.

## INTRODUÇÃO

A nefrolitíase é uma doença de evolução crônica, que afeta grande parte da população mundial representando números expressivos de 5% a 15%.[1] Alcança na população pediátrica a prevalência de 2% a 2,7%, sendo que na primeira década de vida

acometendo mais frequentemente o sexo masculino.[2] No ranque das doenças que acometem o aparelho Geniturinário, a nefrolitíase ocupa a terceira posição, sendo considerado um problema de saúde pública, com elevado impacto econômico nos gastos do Sistema Único de Saúde do Brasil.[1,3]

Devido a uma elevada prevalência e também taxas de recorrências que representam 50% dos casos, a doença litiásica gera um orçamento elevado para saúde publica com custo total de 29,2 milhões ao ano.[3] Sendo necessário lançar medidas de investigação da etiologia e o tratamento precoce dessa enfermidade.

Estudos comprovam que são inúmeros os fatores que predispõe a população pediátrica a evoluírem com quadro litíasico, podendo ser citado os dois principais que são as alterações metabólicas e anatômicas do aparelho geniturinário.[2] As alterações metabólicas são as mais freqüentemente associadas a nefrolitíase, podendo ser citados os estados de hipercalciúria, hipocitratúria, hiperuricosúria e hiperoxalúria.[2] A hipercalciúria idiopática que e definida como elevação da excreção urinaria de cálcio, na vigência de normocalcemia é a principal alteração metabólica responsável pela formação de cálculos na população pediátrica.[4]

De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia, diante do primeiro episódio de litíase renal deve ser realizada uma pesquisa mínima de alterações metabólicas, incluindo os seguintes exames: na urina (avaliação do pH, densidade, sedimentos, cristais e cultura), analise da composição do calculo, bioquímica sanguínea (cálcio sérico, acido úrico e potássio), urina de 24 H (dosagem pH, cálcio, acido úrico, oxalato, citrato, creatinina, fósforo, sódio, potássio e medida do volume urinário) e como exame de imagem deve ser realizado Tomografia Computadorizada, Ultrassonografia Renal e Radiografia Simples de Abdome.[5]

As alterações anatômicas são menos encontradas, porem representa 18,1% dos casos de nefrolitíase em adultos e crianças.[2] Essas alterações podem ser de ordem congênita ou adquiridas, causando estase urinaria predispondo a formação de cálculos urinários. As principais alterações anatômicas que podem ser citadas são: Cistos Renais (31,9%), Duplicação pielouretral (18,5%) e Estenose da Junção Ureteropelvica (11,2%).[6] Atualmente os principais exames direcionados a pesquisa de alterações anatômicas do sistema geniturinário são: Ultrassonografia Renal, Urografia Excretora, Tomografia Computadorizada, Uretrocistografia Miccional, Cintilografia Renal e Ressonância Nuclear Magnética.[6]

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo demonstrar a importância da pesquisa de alterações metabólicas e anatômicas, em crianças que evoluem na sua primeira década com quadro de nefrolitíase, atuando de forma precoce na etiopatogênia do quadro evitando a evolução catastrófica das complicações geradas pela nefrolitíase recorrente.

## MÉTODOS

O presente estudo utilizou como método a seleção de um caso de Nefrolitíase iniciada na infância com repetidos episódios de litíase renal. O paciente esteve internado no Hospital Municipal Souza Aguiar, sediado na cidade do Rio de Janeiro, entre os dias: 01/04/2017 a 10/04/2017, apresentando diagnóstico de Pielonefrite Enfisematosa Bilateral e internado na terapia intensiva.

Na sua segunda internação iniciada dia 14/04/2017 com diagnóstico de Pielonefrite Enfisematosa bilateral, Nefrolitíase por cálculos coraliformes bilateral, cateter Duplo J bilateral e insuficiência renal aguda, foi tratado com um procedimento cirúrgico de Nefrolitotomia e Pielolitotomia à direita e Nefrectomia total à esquerda, recebendo alta hospitalar no dia 22/07/2017.

O aumento do número de pacientes pediátricos que sofrem litíase renal e algo preocupante do ponto de vista evolutivo dos quadros pela falta de pesquisa de alterações anatômicas e metabólicas dos quadros litiásicos. Por este motivo o tema foi escolhido, para que pudesse ser discutida a importância da pesquisa de alterações metabólicas e anatômicas em pacientes que evoluem com quadro de nefrolitíase iniciada na infância, a fim de tratar precocemente a causa evitando complicações geradas pela litíase renal.

Quanto aos aspectos éticos, este estudo obteve previamente à publicação a autorização para o relato de caso individual e uso da imagem e tem ciência quanto à confidenciabilidade e privacidade das informações do paciente.

### Relato de caso

Paciente M.J.C.F. 38 anos, sexo masculino, natural do Rio de Janeiro, casado e atualmente trabalha como microempreendedor, com história de litíase renal de repetição iniciada na infância aos seis anos de idade. Apresentou cinco quadros de litíase renal até os vinte anos, nos quais clinicamente relatava dor em região lombar associada a vômitos recebendo tratamento no Hospital Municipal Souza Aguiar (HMSA) com Escopolamina obtendo melhora do quadro clínico, sem realizar qualquer outro exame complementar (SIC). No ano de 2008, foi internado com quadro de fortes dores lombares,

febre e vômitos. No qual foi realizado um exame de imagem tomografia computadorizada (TC), que evidenciou múltiplos cálculos bilaterais com indicação de colocação de cateter Duplo J em ambos os rins. Após três meses desse quadro inicial, o paciente evoluiu com novo quadro de dor lombar, indicando nova tomografia computadorizada demonstrando um processo de calcificação dos catetes, sendo indicado procedimento cirúrgico para retirada destes cálculos, recendo alta com resolução do quadro clínico.

No dia primeiro de abril, do ano 2017 o paciente apresentou novo quadro de dor lombar associada à febre, vômitos e rebaixamento de nível de consciência. Através de exames de imagem foi diagnosticado com nefrolitíase, pielonefrite enfisematosa bilateral e sepse; com indicação de intervenção urológica pela colocação de cateter Duplo J bilateral e uso de antibioticoterapia de amplo espectro e internação em centro de terapia intensiva. Paciente evoluiu com melhora satisfatória do quadro e recebeu alta no dia 10 de abril de 2017, onde foi orientado quanto à analgesia, uso de antibiótico, repouso e retorno no ambulatório de urologia em noventa dias para retirada do cateter de Duplo J.

No dia 14 de abril 2017,quatro dia após sua alta hospitar paciente deu entrada na emergência do HMSA apresentando novo quadro de dor lombar, febre há dois dias, vômitos, disúria e urina de coloração rosada (SIC). Após realização de exames laboratoriais e tomografia computadorizada que demonstraram (leucocitose 36.100; desvio esquerda 20%; creatinina:5.22 mg/dl; glicemia:319mg/dl) e litíase renal por cálculos colariformes bilateral e presença de gás no sistema coletor. O paciente foi reinternado com diagnostico pela equipe de Urologia de Pielonefrite enfisematosa com cálculos coraliformes bilaterais e insuficiência renal aguda.

As condutas médicas realizadas com o paciente foram:

1. Internação hospitalar;
2. Coleta de urocultura;
3. Antibioticoterapia com Tazocin;
4. Monitorização da creatinina para avaliação da função renal;
5. Avaliação diurese;
6. Solicitação do risco cirúrgico.

Nos próximos dias de internação, o paciente se apresentou em bom estado geral, afebril sem qualquer alteração ao exame físico, sendo solicitado exame cintilográfico e mapa cirúrgico para realização de nefrolitotomia anatrófica. No dia doze de junho 2017, foi realizado o procedimento cirúrgico de Nefrolitotomia e Pielolitotomia à direita, sobre anestesia geral e epidural (Foto 1, 2, 3 e 4), sem qualquer intercorrência.

**Figura 1:** Lombotomia a direita ao nível de 12° arco costal

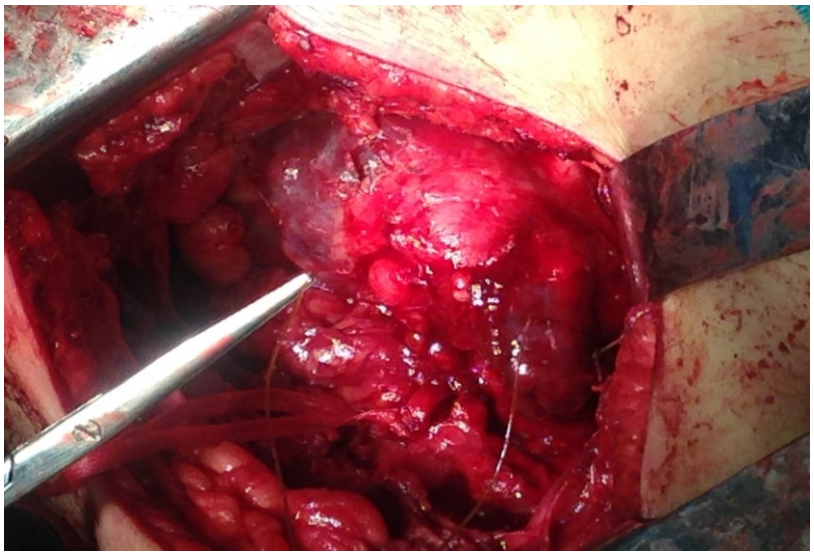


**Figura 2:** Abertura planos até cavidade retroperitonel, dissecção da fáscia de Gerota com exposição de rim direito.

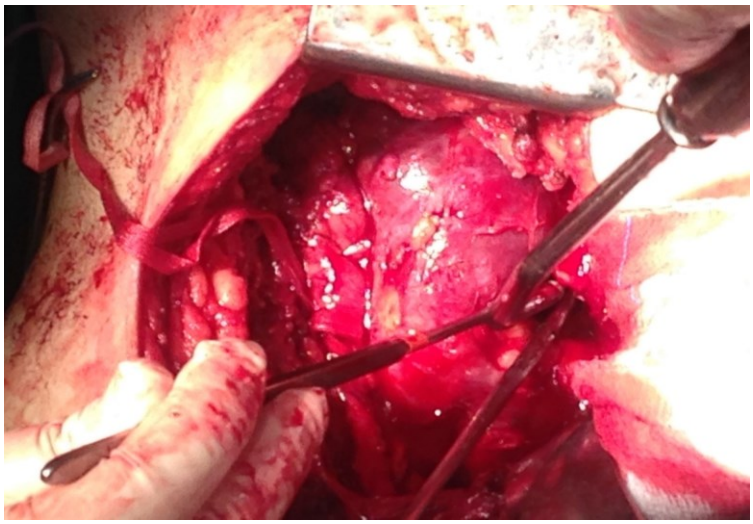


**Figura 3:** Pielolitotomia alargada com identificação de múltiplos cálculos no interior da pelve renal.

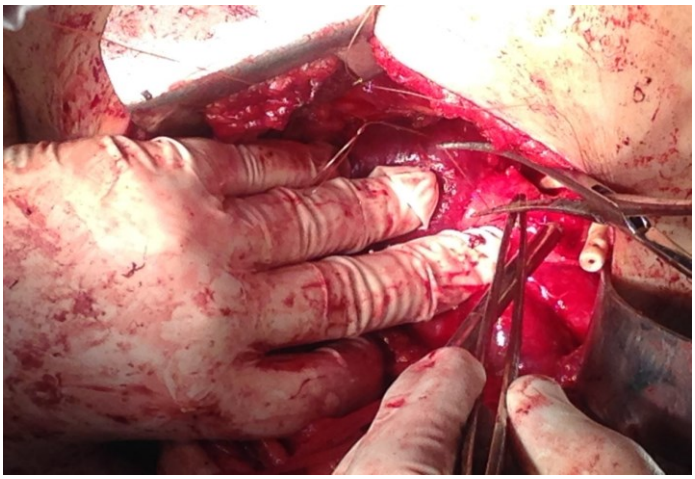


**Figura 4:** Nefrolitotomia em pólo renal inferior direito com extração de múltiplos cálculos.

Neste procedimento foram retirados dez cálculos coraliformes impactados nos cálices maiores e menores, e um único cálculo de aproximadamente 3 cm na pelve renal (Foto 5).

**Figura 5:** Múltiplos cálculos coraliformes retirados dos cálices renais e da pelve renal do rim direito.

No pós-cirúrgico, o paciente apresentou diurese eficaz e melhora significativa dos marcadores de função renal (creatinina: 1,44 e ureia: 64), sendo mantida a conduta de antibióticoterapia com Ceftriaxona 750mg IV de 8/8h, por 14 dias.

Após um mês da primeira abordagem cirúrgica o paciente foi submetido ao mesmo procedimento de nefrolitotomia anatrófica do lado esquerdo, a qual evoluiu com hemorragia vultosa sendo necessária a realização de nefrectomia total do lado esquerdo. Paciente recebeu alta hospitalar no dia 22/07/2017, havendo melhora satisfatória do quadro e foi encaminhado para o acompanhamento ambulatorial pela equipe de Urológia.

**História Patológica Pregressa:** paciente alérgico a Teicoplanina nega Diabetes *Mellitus*, nega Hipertensão Arterial Sistêmica, relata Nefrolitíase de repetição iniciada aos seis anos de idade e quadro de infecção urinaria com frequência.

**História Familiar:** Mãe alcoolista apresentava quadros repetidos de nefrolitíase; Pai faleceu de câncer de próstata e nega quadros litiásicos. Paciente não soube relatar sobre enfermidades dos avos.

**História Social:** relata uso de álcool em grande quantidade desde os 12 anos, tabagista 40 maços-ano, cessou o uso de ambos há dois anos. Não realiza atividade física diária e relata dieta descontrolada com consumo excessivo de carboidrato e alta ingestão hídrica.

## DISCUSSÃO

A Nefrolitíase é considerada uma doença crônica, devido aos seus elevados índices de recorrência, que aumentam com o passar dos anos após o primeiro episódio, podendo alcançar 80% em 10 anos, e que acarretam danos à saúde do indivíduo e considerável aumento nos gastos em saúde pública. Além disso, essa suscetibilidade não é alterada pelo tratamento intervencionista ou pela eliminação espontânea, o que já sinaliza a importância do seguimento dos pacientes acometidos.[7]

A incidência da doença litiásica tem aumentado na população pediátrica, devido a fatores ambientais como hábitos alimentares, ao aumento dos casos de obesidade e ao crescimento do uso da Tomografia Computadorizada na abordagem diagnóstica. [7,8]

Essa condição é influenciada por inúmeros fatores, desde fatores epidemiológicos e socioeconômicos, porém destacam-se os distúrbios metabólicos, alterações anatômicas, infecções do trato urinário, alterações genéticas e fatores nutricionais. Somando-se a estes estão as alterações dos elementos que compõem a urina e redução

do seu volume, secundária a diminuição da ingesta hídrica, variações do pH urinário, aumento da excreção de Cálcio, Oxalato, Fosfato, Ácido úrico ou Cistina, e diminuição das substâncias com atividade inibitória, como Citrato e Magnésio e algumas proteínas.[7,9,10]

O fator fundamental para a formação do cálculo renal é a supersaturação de algum sal na urina. O próximo passo na patogênese é a nucleação, ou seja, a formação dos cristais. Esta é homogênea, quando a concentração do soluto ultrapassa o Produto de Formação (KF), originando cristais puros, e quando ultrapassa o Produto de Solubilidade (Ks) configura a nucleação heterogênea podendo originar um cristal misto. Quando a concentração da solução se mantém acima do Produto de Solubilidade, camadas vão sendo adicionadas o que possibilita o crescimento da estrutura. As próximas fases são agregação e adesão, que origina moléculas maiores e permite o ancoramento no epitélio do trato urinário, respectivamente. [9,10]

Em relação à freqüência dos principais tipos de cálculo, o mais freqüente é o composto por sais de cálcio, presentes em mais de 70% dos casos, e seu principal representante é o Oxalato de cálcio, porém o Fosfato de cálcio também pode ser encontrado, tais sais podem compor o mesmo cálculo além de ser comum a associação com o Ácido úrico, fato que demonstra a inter-relação entre distúrbios metabólicos. Este último componente pode formar cálculos puros, representando 5-10% dos casos. Também são encontrados os cálculos de Cistina, conseqüência de alteração genética autossômica recessiva, e responsável por menor número de casos. E em 15% dos casos o cálculo é infeccioso, composto por Estruvita. [9,10]

As alterações metabólicas apresentam papel importante na faixa etária pediátrica. As entidades mais prevalentes são: hipercalciúria idiopática, hipocitratúria, hiperuricosúria, hiperoxalúria (primária; entérica; dietética), hipomagnesiúria e hiperfosfatúria. A hipercalciúria idiopática tem prevalência significativa entre adultos e crianças, e há provável herança genética. [7-9]

Apesar da menor prevalência as alterações anatômicas merecem atenção pois, afetam a urodinâmica, facilitam a estase urinária e os processos infecciosos.[7] São evidentes a relação entre Infecção do Trato Urinário e Urolitíase, tanto uma quanto a outra pode ser a causa base, e quando ambos estão presentes aumentam a morbimortalidade do quadro geral. Em vigência da infecção, a lesão tecidual favorece a etapa de adesão mecânica dos cristais, os debris celulares podem ser base da nucleação heterogênea, e ocorre diminuição dos fatores inibidores. Mais especificamente a

infecção por baterias produtoras de Urease como, *Proteus mirabilis, Klebisiella pneumoniae e Pseudomonas aeruginosa*, ao deixarem o pH urinário mais alcalino, permitem a formação do cálculo de Estruvita (composto por Fosfato de Amônio Magnesiano), que representa a maioria dos cálculos Coraliformes. Tais bactérias podem também infectar cálculos pré-existentes, secundários à alterações metabólicas, além de dificultarem a ação de antibióticos, e ter o potencial de infectar novamente o indivíduo.[9]

O paciente apresentado neste relato também foi diagnosticado com Pielonefrite Enfisematosa. Tal entidade nosológica é bastante rara, conseqüentemente são poucos os casos descritos na literatura. É uma forma grave de infecção do parênquima renal por uropatógenos como *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebisiella pneumoniae e Pseudomonas aeruginosa,,* que em determinadas condições produzem gás, sendo este um achado característico, que pode estar presente no parênquima renal e tecidos adjacentes. Está muita associada ao Diabetes Mellitus, entretanto, outro fator de risco importante é a obstrução das vias urinárias por doença litiásica. Configura uma emergência urológica, o que traduz seus elevados índices de mortalidade. [11,12]

Outro fato peculiar do caso apresentado neste estudo foi a realização da Nefrolitotomia Anatrófica. É uma cirurgia aberta, que atualmente é pouco realizada devido à existência de técnicas terapêuticas menos invasivas. Apesar disso, ainda é a principal escolha para os cálculos coraliformes. Tal aspecto morfológico está associado a um pior prognóstico em longo prazo, e às infecções recorrentes. Isso justifica a abordagem cirúrgica que é indicada, quando há importante complexidade estrutural do cálculo e quando há grande probabilidade de refratariedade às outras terapias intervencionistas.[13]

Apesar de não haver consenso em relação à abordagem diagnóstica após o quadro agudo[5], houve unanimidade entre as literaturas revisadas, a favor da investigação. A Sociedade Brasileira de Pediatria orienta o início do estudo metabólico após um mês do episódio agudo. A conduta é formada pelos seguintes exames: coleta de urina (sedimentoscopia, dismorfismo eritrocitário, bacterioscopia, urocultura); urina de 24 horas, duas amostras em dias diferentes, mínimo de uma semana entre as coletas (creatinina, cálcio, ácido úrico, citrato, fosfato, oxalato, magnésio, sódio, potássio e cistinaqualitativa); urina de segunda micção matinal, paciente em jejum (pH urinário, relação cálcio/creatinina, ácido úrico). Dosagem sérica (creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, magnésio, sódio, cloro, potássio); hemograma completo e gasometria venosa; Exames de imagem ultrassonografia de vias urinárias; Rx simples de abdome; ou outros

exames se necessários e disponíveis. Outros pontos fundamentais destacados são: a periodicidade do acompanhamento clínico ambulatorial, o tempo adequado do tratamento medicamentoso, a regularidade da realização de exames de imagem, e as mudanças no estilo de vida para implementação das medidas gerais, como aumento da ingesta hídrica, dieta hipossódica e com quantidades normais de Cálcio. A Sociedade Brasileira de Pediatria também recomenda que tal seguimento seja realizado pelo nefrologista pediátrico.[7]

Dessa forma é possível realizar o tratamento das causas específicas, além das medidas gerais, com o objetivo de restaurar o equilíbrio físico-químico urinário, diminuindo assim, o risco de recorrência.[7,8] Outro benefício seria a possibilidade de identificar e tratar condições associadas ao distúrbio principal, como a perda óssea que está associada à hipercalciúria idiopática.[7]

O projeto diretrizes também traz opções para a investigação, com certas diferenças em relação ao momento de início, trazendo opções de investigação mais completa de acordo com as alterações encontradas.[5]

## CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração o caso relatado, e o contexto fisiopatológico e epidemiológico da litíase urinária, com destaque para seu potencial de recorrência e suas complicações, é evidente a importância da investigação metabólica e anatômica, principalmente na população pediátrica. Dessa forma, tornando possível a implementação de medidas gerais e específicas, visando alterar a evolução dessa doença crônica, ao tentar prevenir a formação de novos cálculos.

## REFERÊNCIAS

1. Gordiano AE, Tondin ML, Miranda CR. Avaliação da ingestão e excreção de metabólitos na nefrolitíase. J Bras Nefrol 2014;36(4):437-445. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002014000400437&script=sci_abstract&tlng=pt

2. Peres BAL, Langer SS, Schimitd CR. Nefrolitíase em paciente pediátrico: investigação metabolica e anatômica. J Bras Nefrol 2011;33(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002011000100007 HYPERLINK "http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-78522009000300005&script=sci_a

3. Korkes F, Silva LJ, Heiberg PI. Custo do tratamento da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde brasileiro. Einstein 2011;9(4):518. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n4/pt_1679-4508-eins-9-4-0518.pdf

4. Penino GM, Diniz SJ, Moreira FS. Hipercalciúria idiopática: apresentação de 471

casos. Jornal de Pediatria 2001;77(2):101-104. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572001000200009&script=sci_abstract&tlng=pt
5. Lemos GC, Schor N. Litíase urinária: aspectos metabológicos em adultos e crianças. Sociedade Brasileira de Urologia 2006. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/BibliotecaAntiga/litiase-urinaria-aspectos-metabolicos-em-adultos-e-crian%C3%A7as.pdf
6. Peres BAL, Ferreira LRJ, Beppu KA. Alterações anatômicas em paciente com nefrolitíase. J Bras Nefrol 2011;32(1):35-38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002010000100007&script=sci_abstract&tlng=pt
7. Júnior DC, Burns DAR. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 3th ed. Barueri: Manole; 2014.
8. Amancio L. et.al. Urolitíase pediátrica: experiência de um hospital infantil de cuidados terciários. J Bras Nefrol 2016;38(1):90-98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002016000100090&script=sci_abstract&tlng=pt
9. Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
10. Tizatto LA, Machado RAF. Exames Diagnósticos e Tratamento de Urolitíase: uma revisão da literatura. Revista Thêma ET Scientia 2016;6(1):212-219. Disponível em: http://www.themaetscientia.com/index.php/RTES/article/view/284
11. Júnior MLCP. et.al. Pielonefrite enfisematosa: revisão e atualização da abordagem terapêutica. HU Revista 2010;36(2):161-165. Disponível em: https://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/view/980
12. Araújo SMHA. et.al. Emphysematous Pyelonephritis in a non-diabetic patient associated with nephrolithiasis: A rare case report Int J Case Rep Images 2015;6(3):138-141. Disponível em: http://www.ijcasereportsandimages.com/archive/2015/003-2015-ijcri/CR-10486-03-2015-araujo/ijcri-1048603201586-araujo-full-text.php.
13. Ribeiro CAF, Aragão IA. Nefrolitotomia Anatrófica: Técnica Cirúrgica Modificada. Urologia essencial 2013;3(2):24-31. Disponível em: https://docplayer.com.br/7615412-Nefrolitotomia-anatrofica-tecnica-cirurgica-modificada.html

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍFILIS GÁSTRICA E NEOPLASIA GÁSTRICA: UM RELATO DE CASO

*DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN GASTRIC SYPHILIS AND GASTRIC NEOPLASMS: A CASE REPORT*

***Amanda F. S. Junqueira[1]; Carlos P. Nunes[2]***

Descritores: Sífilis; Gastrite; Gastropatias; Neoplasias Gástricas.
Keywords: Syphilis; Gastritis; Stomach diseases; Stomach Neoplasms.

**RESUMO**

**Introdução:** A sífilis é uma infecção sistêmica crônica, sexualmente transmissível, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Apresenta períodos de doença ativa intercalados por fases de latência. Após a penetração da bactéria no organismo através de pele lesada ou de mucosas, ocorre disseminação hematogênica das espiroquetas, onde qualquer órgão pode ser afetado. O envolvimento gástrico é pouco frente. **Objetivos:** Demonstrar a ocorrência de sífilis gástrica, sua fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais e tratamento. **Métodos:** As informações que basearam o relato de caso foram obtidas através de entrevista com o paciente, análise de seu prontuário e revisão de literatura**. Relato de Caso:** JDS, sexo masculino, 52 anos, internado na enfermaria de cirurgia entre abril e maio de 2018, recebeu diagnóstico inicial de carcinoma gástrico por apresentar quadro clínico e endoscópico semelhantes a essa patologia. Após suspeita de sífilis gástrica pela histopatologia, foi realizado VDRL e posteriormente FTA-Abs. Ambos foram positivos e assim foi instituído o tratamento para sífilis terciária, com remissão total dos sintomas e cura pela endoscopia e biópsia gástricas. **Discussão:** A sífilis gástrica é uma patologia de incidência crescente, pouco reconhecida pelos médicos, que possui diagnósticos clínico, endoscópico e histopatológico difíceis. Deve sempre ser suspeitada em populações de risco para IST e quando se exclui neoplasia na biópsia gástrica. **Considerações Finais:** Seu reconhecimento é fundamental para a adoção da terapêutica adequada, a penicilinoterapia, evitando que procedimentos desnecessários sejam realizados.

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. amandajunqueira31@hotmail.com
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

**ABSTRACT**

**Background**: Syphilis is a chronic, sexually transmitted and systemic infection caused by the spirochete *Treponema pallidum*. It presents periods of active disease interspersed by stages of latency. After penetration of the bacterium into the body through damaged skin or mucous, hematogenous dissemination of spirochetes occurs, where any organ can be affected. The gastric involvement is unusually. **Aims**: Demonstrate the occurrence of gastric syphilis, its pathophysiology, clinical feature, diagnosis, differential diagnoses and treatment. **Methods**: The data information that supported this case report was obtained through an interview with the patient, analysis of his medical record and literature review. **Case Report**: J.D.S., male, 52 years old, hospitalized on the surgery ward between April and May 2018. He had received first, a diagnosis of gastric carcinoma because of clinical and endoscopic findings that were similar to this condition. Afterwards, gastric syphilis was suspected by the histopathology, so VDRL and FTA-Abs were performed. Both were positive and thus the treatment for tertiary syphilis was instituted with total remission of symptoms and cure by gastric endoscopy and biopsy. **Discussion**: Gastric syphilis has an increasing incidence, it has little recognition by physicians and has difficult clinical, endoscopic, and histopathological diagnoses. It always should be suspected in populations at risk for STIs and while neoplasms are excluded in the gastric biopsy. **Final Considerations**: It's recognition is fundamental to the adoption of appropriate therapy, avoiding that unnecessary procedures are performed.

## INTRODUÇÃO

A sífilis, também conhecida como lues, mal venéreo, mal gálico, sifilose é uma infecção sexualmente transmissível (IST), sistêmica, de evolução crônica, que apresenta períodos de agudização intercalados por fases de latência. É uma doença potencialmente curável e exclusiva do ser humano[1-2].

É prevalente em países em desenvolvimento, sendo um grande problema de saúde pública no Brasil. Nos países desenvolvidos, apresenta flutuações nas taxas de incidência, tendo esta aumentado nos últimos anos, principalmente no grupo dos homens que fazem sexo com homens (HSH) e infectados pelo vírus HIV[1-3]. As úlceras genitais causadas pela sífilis funcionam como porta de entrada para o vírus HIV, também transmitido sexualmente[4]. Estima-se que, em todo o mundo, mais de cinco milhões de casos novos de sífilis sejam diagnosticados a cada ano[3]. No Brasil, a prevalência de sífilis é descrita em algumas populações-chave, como no grupo dos gays e outros HSH,

sendo de 13,4%; no grupo dos profissionais do sexo, 13,3% e na população de pessoas que usam drogas, 7,2%[1].

A infecção é causada por uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas, aneróbia, de crescimento lento, do gênero *T. Pallidum*, subespécie *pallidum*, família *spirochaetaceae*, descoberta em 1905. A mesma não pode ser cultivada em meios artificiais. É um organismo espiralado delgado, que tem cerca de 8-15 micrômetros de comprimento e 0,1-0,2 micrômetros de diâmetro[1,3,5]. Assemelha-se ao *Helicobacter pylori* e, portanto, é muito importante ser distinguido do mesmo, que apresenta aproximadamente 1-3 micrômetros de comprimento e 0,5-1 micrômetros de diâmetro[5].

É transmitida principalmente pela via sexual, sendo o risco de transmissão maior nos estágios iniciais da doença. A transmissão ocorre inicialmente através do contato com as lesões, ricas em espiroquetas. Na sífilis latente, ocorre por meio dos fluidos corporais, principalmente o sangue. Grande parte das pessoas não têm conhecimento da infecção, pelo fato de a mesma poder passar despercebida, mas mesmo assim, podem transmití-la aos seus parceiros sexuais. Se não identificada e tratada, pode evoluir para três desfechos distintos: cura clínica e laboratorial, permanecer assintomática ou apresentar formas mais graves, acometendo principalmente os sistemas nervoso e cardiovascular. Também pode acometer mais raramente outros sistemas, como o respiratório e o gastrointestinal. Outras formas de transmissão são a vertical, em gestantes não tratadas ou tratadas inadequadamente, intraútero ou durante a passagem do feto pelo canal de parto e por transfusão sanguínea[1-3].

É classificada portanto em, adquirida e congênita, sendo a adquirida subdividida em recente, que é aquela que se desenvolve em até um ano após a infecção e abrange as formas primária, secundária e latente recente e em sífilis adquirida tardia, quando tem mais de um ano de evolução, incluindo as formas latente tardia e a terciária[1-3].

Divide-se clinicamente nas formas primária, secundária e terciária. A bactéria penetra no organismo através da pele lesada ou em mucosas determinando no local de entrada, a lesão típica da sífilis primária, o cancro duro ou protossifiloma, após uma média de três semanas do contato. Este caracteriza-se por uma úlcera indolor, única, de fundo limpo e base endurecida. Pode haver também linfadenopatia inguinal. Se não houver tratamento, tem duração de duas a seis semanas[1].

A sífilis secundária caracteriza-se por vários surtos de doença ativa entremeados por períodos de latência que vão se tornando cada vez mais duradouros. Surge entre seis semanas e seis meses após a infecção e pode durar de quatro a 12 semanas.

Caracteriza-se por diversas manifestações cutâneo-mucosas localizadas ou difusas, como roséolas, sifílides, condiloma plano, placas mucosas, sendo comumente acompanhadas de polimicrolinfonodopatia generalizada e sintomas gerais inespecíficos. Pode haver também envolvimento ocular, hepático e neurológico[1]. Essas lesões ocorrem por disseminação hematogênica das espiroquetas após a penetração no organismo durante a fase primária[6-7].

A sífilis terciária é rara e pode ocorrer entre dois a 40 anos da infecção. É comum a formação de gomas e o acometimento dos sistemas nervoso e cardiovascular. Na sífilis latente, que é a fase assintomática da doença, o diagnóstico só pode ser feito laboratorialmente[1-2].

O diagnóstico é feito através de exames diretos e testes imunológicos. O exame direto consiste na pesquisa da bactéria em material colhido pela raspagem das lesões ou punção dos linfonodos acometidos, na sífilis primária e secundária. Pode ser feito pela microscopia de campo escuro ou por imunofluerescência direta[1-3].

Os testes imunológicos, por sua vez, dividem-se em não treponêmicos e treponêmicos. São os mais utilizados na prática clínica. Os não treponêmicos tornam-se reagentes em uma a três semanas após o aparecimento do protossifiloma. Podem ser qualitativos ou quantitativos e identificam anticorpos não específicos anticardiolipina para os antígenos da espiroqueta. O teste quantitativo é mais utilizado e permite a titulação de anticorpos, sendo utilizado tanto para rastreio diagnóstico, quanto para a avaliação da resposta ao tratamento. O mais utilizado é o VDRL. Pelo fato de a cardiolipina fazer parte da membrana plasmática de células dos mamíferos, o VDRL pode se mostrar positivo em outras situações. Resultados falso-negativos são raros[1-2].

Consideramos um VDRL sugestivo de infecção nas seguintes ocasiões: quando estamos diante de títulos maiores que 1:4 (quanto maior a diluição reagente, maior a concentração do anticorpo); quando há aumento dos títulos em quatro vezes em sorologias sequenciais e na presença de positivação dos títulos em sorologias subsequentes. Geralmente, há redução dos títulos após o primeiro ano, mas a negativação só ocorre após cerca de doze meses do término do tratamento. Podem também permanecer positivos por toda a vida. Como também podem existir resultados falso-positivos, é necessária a realização de um teste treponêmico para a confirmação do diagnóstico[1-2].

Os testes treponêmicos identificam anticorpos específicos contra o treponema e se positivam antes dos testes não treponêmicos. Na maioria dos casos, permanecem

positivos por toda a vida, mesmo após o tratamento completo e feito de forma adequada e, por isso, não podem ser utilizados para o acompanhamento da resposta ao tratamento. O mais utilizado é o FTA-Abs, teste de imunofluorescência indireta. Testes rápidos também têm sido bem difundidos em nosso meio sendo métodos práticos e de fácil execução[1].

Assim, para o diagnóstico de sífilis, devem ser usados um teste treponêmico mais um teste não treponêmico, ficando a ordem de realização a critério do serviço. O tratamento é facil e eficaz, sendo a droga de escolha a penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, intramuscular, em dose única, 1,2 milhão UI em cada glúteo, para a sífilis primária, secundária e latente recente. Na sífilis latente tardia, latente com duração ignorada ou sífilis terciária, penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, intramuscular, semanal, por três semanas[1].

O seguimento é feito através da realização de testes não treponêmicos a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses no segundo. A redução de dois ou mais títulos ou a negativação após seis a nove meses demonstra a cura[1-2].

O envolvimento gástrico pela sífilis é uma manifestação extremamente rara que pode ocorrer em qualquer fase da doença, ocorrendo predominantemente na fase secundária (50%) e mais raramente na fase terciária (6%). Ocorre em menos de 1% dos doentes e resulta da disseminação hematogênica das bactérias após a entrada das mesmas, no organismo, durante a fase primária. Os sinais e sintomas da sífilis gástrica são inespecíficos e muito semelhantes aos do carcinoma gástrico[6-10]. Assim, na maioria dos casos, o diagnóstico inicial é de carcinoma gástrico, como aconteceu com o paciente JDS, sexo masculino, 52 anos, internado na enfermaria de cirurgia entre abril e maio de 2018.

## OBJETIVOS

Demonstrar a ocorrência de sífilis gástrica - entidade desconhecida por grande parte dos profissionais de saúde – sua fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais e tratamento.

A gastrite sifilítica é uma manifestação rara sífilis, mas que não apresenta uma taxa de incidência fidedigna, pelo fato de os diagnósticos clínico, endoscópico e histopatológico serem difíceis, sendo muitas vezes subdiagnosticada.

## MÉTODOS

As informações aqui contidas foram obtidas através de entrevista com o paciente,

anamnese e exame fisico, durante sua internação na enfermaria de cirurgia entre abril e maio de 2018, análise de seu prontuário para coleta de informações referentes aos exames realizados e condutas adotadas, registro fotográfico dos exames realizados e revisão de literatura.

Os critérios de inclusão foram: artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola com ano de divulgação a partir do ano 2005. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados antes do ano 2005.

A revisão de literatura foi feita através das seguintes bases de dados: PubMed, google acadêmico, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis e ao manual: Sífilis – estratégias para diagnóstico no Brasil. Os descritores utilizados foram: Sífilis; Gastrite; Gastropatias; Neoplasias Gástricas.

## RELATO DE CASO

### História Clínica

Identificação

JDS, sexo masculino, negro, 52 anos (DN: 23/05/1966), brasileiro, natural de Magé – RJ, onde também reside atualmente, tem ensino fundamental incompleto, é padeiro, casado, evangélico.

Queixa Principal

Dor no estômago, diminuição do apetite, emagrecimento, náuseas, vômitos e vômito com sangue.

História da Doença Atual

Há aproximadamente dez anos, paciente relata ter começado a apresentar dor em queimação em epigástrio, que piorava quando ficava aborrecido, sem relação com a alimentação. Realizou uma EDA com biópsia em Magé -RJ, cujo resultado não demonstrou nenhuma alteração, tendo sido feito o diagnóstico de dispepsia funcional, que melhorou posteriormente, sem qualquer tratamento (sic).

Relata que há aproximadamente dois anos, voltou a apresentar epigastralgia, dessa vez acompanhada de náuseas seguidas de vômitos alimentares, hiporexia e perda ponderal progressiva. Não procurou atendimento médico durante esse período.

No início de abril de 2018, apresentou um episódio de hematêmese e relata que o emagrecimento tornou-se mais intenso, com perda de aproximadamente 10 kg/mês e assim procurou atendimento médico em um hospital de Magé – RJ. Foi feita uma EDA

com biópsia (04/04/18) cujo resultado macroscópico foi: Bormann IV. Assim, foi encaminhado para outro hospital, onde foi internado no dia 05/04/18, na emergência.

No dia 06/04/18, o paciente foi transferido para a enfermaria de cirurgia. A hipótese diagnóstica inicial foi de neoplasia gástrica e foram solicitados exames laboratoriais, uma tomografia de tórax, abdome e pelve com contraste e foram prescritos: hidratação venosa, analgesia e antieméticos. A tomografia demonstrou a presença de espessamento parietal do corpo e antro gástricos sem captação de contraste, com pequena linfonodomegalia adjacente. Presença de lesões císticas no fígado sem conotação patológica e o restante sem alterações.

No dia 12/04/18 foi feita uma Endoscopia Digestiva Alta com biópsia, cujo resultado da macroscopia foi: presença de duas lesões ulceradas, de bordos mal-delimitados, infiltrativas, com pregueado mucoso adjacente infiltrado e anárquico, friáveis ao toque do aparelho, a primeira em grande curvatura do corpo (iniciando-se a 8-9 cm da JEEG) e estendendo-se por 5 cm, e a segunda acometendo todas as paredes do antro e piloro. Piloro deformado, pérvio e móvel. Bulbo duodenal deformado por pseudodivertículo. Foi realizada também a passagem de sonda nasoenteral sob visão direta para instituição de dieta enteral. A conclusão foi: blastoma gástrico (Bormann IV). O resultado histopatológico (19/04/18) foi: lesão ulcerada gástrica sem critérios histopatológicos para malignidade na amostra. Infiltrado inflamatório misto, predominantemente linfoplasmocitário e neutrofílico com presença de foco de necrose. A conclusão do exame veio acompanhada de uma nota que dizia: em atenção aos dados clínicos, convém dosagem sorológica de VDRL (Pesquisa Laboratorial de Doença Venérea - do inglês Venereal Disease Research Laboratories) e considerar repetição da biópsia com ampla amostragem para complementação diagnóstica.

No dia 24/04/18 foi solicitada uma nova Endoscopia Digestiva Alta com biópsia e também o exame VDRL, já que a hipótese diagnóstica passou a ser de Sífilis Gástrica, além de teste rápido para HIV, dosagem dos anticorpos anti-HIV I e II, anti-HBS, HbsAg e anti-HCV. No dia 25/04/2018 saiu o resultado do VDRL, que foi: reativo, soro reator até diluição 1/256 e também dos demais exames: teste rápido HIV: não reativo e dosagem dos anticorpos Anti-HIV I e II: não reativos. Anti-HBS, HbsAg e anti-HCV também não reativos. No dia 26/04/2018 foi feita a nova endoscopia, cujo resultado da macroscopia foi: mucosa de corpo distal e de antro difusamente infiltrada, mal delimitada, com depressão central e várias lesões ulceradas, fusiformes, recobertas por fibrina, friáveis ao toque do aparelho, iniciando-se a 8-9 cm da JEEG e estendendo-se por 5 cm,

acometendo todas as paredes do antro e piloro. Piloro deformado, pérvio e móvel. Bulbo duodenal deformado por pseudodivertículo. Foi realizada uma macrobiopsia para melhor elucidação diagnóstica. A conclusão foi: lesão gástrica de aspecto infiltrado – correlacionar com histopatológico (sífilis? Linfoma?). O resultado histopatológico (14/05/18) foi: material A, conclusão: borda regenerativa de úlcera gástrica crônica. Presença de significativa participação histiocitária com reação epitelioide em áreas. Pesquisa de Helicobacter pylori negativa. Ausência de malignidade. Material B, conclusão: gastrite crônica ativa moderada com exsudato fibrinoleucocitário compatível com borda de lesão ulcerada. Presença de plasmocitose. Pesquisa de Helicobacter pylori negativa. Ausência de malignidade. Correlacionar com a pesquisa sérica: VDRL, FTA-Abs (Teste de Anticorpos Treponêmicos Fluorescentes com Absorção - do inglês Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption). O quadro morfológico corrobora com a hipótese clínica e laboratorial de gastrite sifilítica.

No dia 04/05/2018 foi iniciado o esquema terapêutico para sífilis terciária com penicilina G benzatina intramuscular (2,4 milhões de unidades em três doses, com uma semana de intervalo entre cada dose). No dia 14/05 foi repetido o VDRL e no dia 15/05 ficou pronto o resultado que foi: reativo, soro reator até diluição 1/32 (o paciente já havia recebido 2 doses de penicilina benzatina). O FTA-Abs foi solicitado, porém não realizado já que o hospital não estava realizando esse exame. O paciente teve alta hospitalar no dia 15/05, sendo orientado a terminar o esquema terapêutico, solicitar que sua esposa, com a qual tem vida sexual ativa, realizasse o rastreio para sífilis e retornar para consulta ambulatorial no dia 07/06 para elucidação do diagnóstico e observação da resposta ao tratamento instituído.

Em 07/06/18, ao se consultar no ambulatório, apresentava uma grande melhora clínica, com ganho de peso e sem referir mais qualquer sintoma. Foi realizado o FTA-Abs IgM e IgG, cujo resultado foi: IgG: reativo e IgM: não reativo, o que confirmou o diagnóstico de sífilis (forma crônica). Porém esse resultado demonstra que o paciente apresenta apenas uma cicatriz sorológica, já que o tratamento completo para sífilis terciária foi realizado, bem como o anticorpo IgM teve resultado não reativo. Na ocasião dessa consulta, foi solicitado que o paciente fizesse uma nova EDA com biópsia após um a dois meses.

No dia 03/07/18, JDS retornou ao hospital para realizar uma nova endoscopia digestiva alta com biópsia. O resultado da macroscopia foi: em grande curvatura de corpo distal, nota-se área ovalar de cicatriz brancacenta, sem halo de edema ou eritema, com

apagamento das pregas. Mucosa de antro com enantema e edema intenso. Presença de pseudodivertículo em parede anterior e em parede posterior de antro pré-pilórico. Piloro deformado, pérvio e móvel. Bulbo duodenal deformado por pseudodivertículo. A conclusão foi de: cicatriz de úlcera gástrica. Foram realizadas biópsias de corpo e de antro cujo resultado foi (12/07/18): gastrite crônica severa com metaplasia intestinal incompleta e nódulos linfóides. Ausência de atividade. Pesquisa de *Helicobacter pylori* positiva. Assim, concluiu-se que a gastrite sifilítica foi curada e que não seria necessária a realização de uma cirurgia gástrica, porém como foi evidenciada uma infecção pelo *H. Pylori*, foram prescritos: Amoxicilina 500 mg, dois comprimidos de 12/12 horas por sete dias; Clindamicina 500 mg, um comprimido de 12/12 horas por sete dias e Omeprazol 20 mg, um comprimido de 12/12 horas em jejum por quatro semanas e foi solicitado que o paciente fizesse uma nova endoscopia após o término do tratamento para controle de cura pós infecção pelo *H. Pylori*. O paciente iniciou o tratamento no dia 30/07/18 e o seu término foi no dia 27/08/18.

História Patológica Pregressa

JDS relata que aos 16 anos realizou uma amigdalectomia. Nega demais cirurgias e patologias. Nega a presença de alergias medicamentosas e alimentares. Refere uma internação hospitalar em vigência de um quadro de pneumonia adquirida na comunidade há aproximadamente 20 anos.

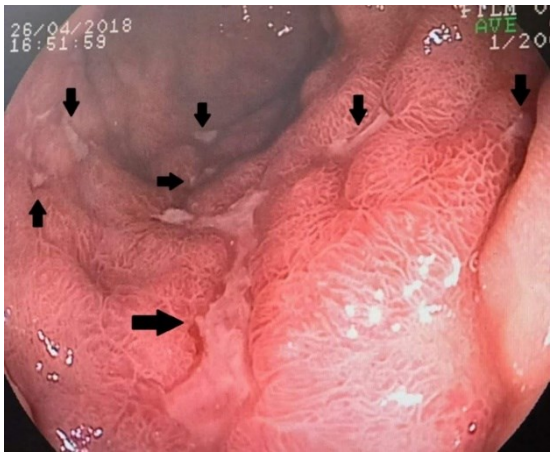
História Familiar

Pai e mãe diabéticos e mãe hipertensa.

História Social

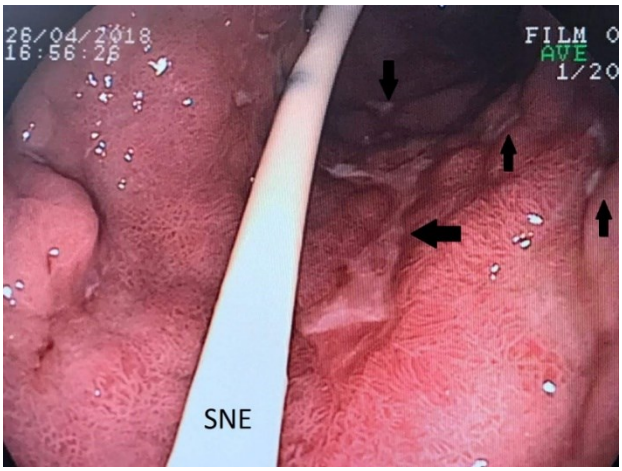
Relata ter alimentação regular, com quatro refeições ao dia. Nega a prática de atividades físicas. Etilista social, consumindo bebidas fermentadas. Refere tabagismo por cerca de um ano (aproximadamente ½ maço de cigarro por dia), tendo encerrado o hábito há oito meses. Carga tabágica: ½ maço por dia x 7 dias = 3,5 x 1 ano = 3,5 maços ano.

**Figura 01: EDA (26/04/18):**



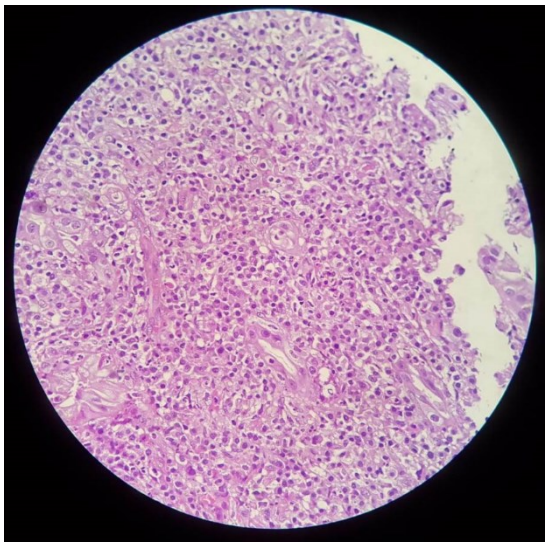

Legenda figura 01: Nota-se a presença de uma mucosa de corpo distal e de antro eritematosa e despregueada, difusamente infiltrada, mal delimitada, com depressão central e várias **lesões ulceradas**, fusiformes, recobertas por fibrina.

## Figura 02: EDA (26/04/18):



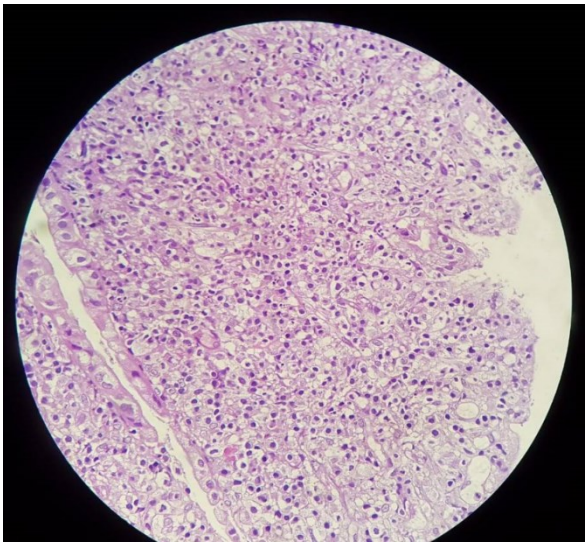

Legenda figura 02: Visualização de inúmeras **lesões ulceradas** e presença de sonda nasoentérica.

## Figura 03: Histopatológico (14/05/18):



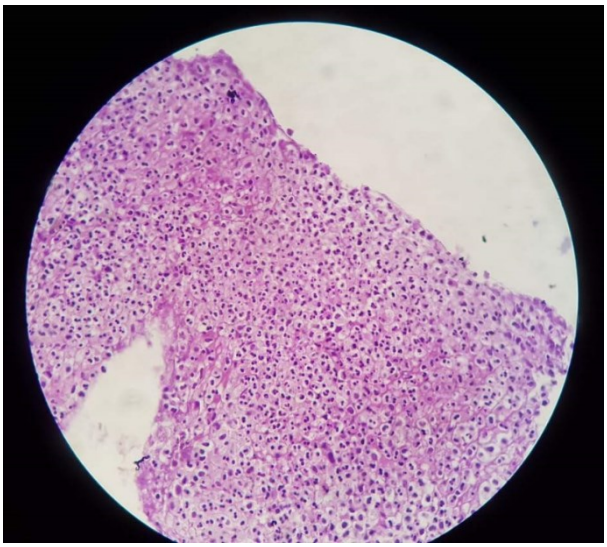
Legenda figura 03: Gastrite crônica ativa moderada com exsudato fibrinoleucocitário. Presença de plasmocitose.

**Figura 04: Histopatológico (14/05/18):**



Legenda figura 04: Gastrite crônica em atividade. Presença de plasmocitose. Ausência de malignidade.

**Figura 05: Histopatológico (14/05/18):**



Legenda figura 05: Infiltrado linfoplasmocitário com leucócitos polimorfonucleares e com destruição do epitélio glandular gástrico.

## DISCUSSÃO

A gastrite sifilítica, descrita inicialmente em 1834, afeta principalmente adultos jovens, do sexo masculino, negros, entre a segunda e quarta décadas de vida. A idade média dos indivíduos afetados é de 39 anos. Cerca de 60% dos pacientes tem uma história prévia de sífilis. É uma manifestação rara cuja incidência diminiu significativamente após a era dos antibióticos, porém esta voltou a aumentar junto com a incidência global de sífilis, principalmete no grupo dos HSH, coinfectados pelo vírus HIV, nos profissionais do sexo e em usuários de drogas injetáveis. É causada por

vasculite da mucosa gástrica que ocorre após disseminação hematogênica das espiroquetas[6-9,11-15].

No trato gastrointestinal, o estômago é o órgão mais afetado e a sua região mais afetada é o antro (56%), seguido pelo meio do corpo do piloro (26%) e todo o estômago (15%)[7,10,12,16]. Assim como observado no paciente JDS, cujas lesões localizavam-se principalmente nessa topografia. O envolvimento de outros locais do trato gastrointestinal também já foi descrito, como o intestino delgado e cólon[15].

A sintomatologia é inespecífica e os sintomas mais comuns são: epigastralgia (presente em cerca de 92% dos casos), anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso e saciedade precoce. Os mesmos sintomas apresentados por JDS. Hematêmese e perfuração gástrica também podem ocorrer. O diagnóstico clínico é díficil, pois não existe nenhum sinal ou sintoma patognomônico. Geralmente surge de uma forma aguda ou sub-aguda e a evolução sugere fortemente neoplasia gástrica, como ocorreu com JDS, cujo diagnóstico inicial foi de carcinoma gástrico[6,8,12,17]. O exame físico geralmente não contribui para o diagnóstico, podendo a dor abdominal ser o único achado encontrado[12].

A endoscopia digestiva alta mostra lesões de gastrite infiltrativa, com mucosa eritematosa, ulcerada, friável, hemorrágica, semelhantes a gastrite erosiva severa, linfoma gástrico, tuberculose, doença de Crohn, linite plástica, gastrite por citomegalovírus[6]. Pode haver também redução da expansibilidade gástrica, hipertrofia da parede gástrica, nódulos na mucosa, edema e enantema[7].

O diagnóstico histológico dessa patologia também é difícil, pois nem sempre as bactérias são identificadas ou técnicas específicas que permitem a sua identificação estão disponíveis. Os achados sugerem um processo destrutivo muito semelhante a linfoma e adenocarcinoma gástricos, devendo estes diagnósticos serem pensados inicialmente por serem bem mais frequentes[6]. Alterações histopatológicas comuns que não são patognomônicas mas sugerem fortemente o diagnóstico são: paredes arteriais espessadas com infiltrados celulares perivasculares, gastrite crônica ativa com infiltração difusa de linfócitos e plasmócitos na submucosa, exatamente o que foi visualizado nas biópsias gástricas do paciente citado, bem como endovasculite[8,12]. A presença simultânea de *T. pallidum* com *H. pylori* é bem comum, o que foi também identificado na última biópsia gástrica realizada por JDS. Essa concomitância levanta a suspeita de que o *T. pallidum* afeta o antro com a assistência do *H. pylori* que já causou danos no tecido gástrico. O ácido gástrico também pode desempenhar um papel no desenvolvimento da ulceração. A gastrite sifilítica é normalmente acompanhada por acidez normal ou

hipercloridia que progride com o tempo para hipocloridria ou acloridria[12].

Os métodos imuno-histoquímicos mais recentemente utilizados para o diagnóstico são o teste de detecção do DNA da bactéria por PCR e o teste de imunofluorescência direta[6]. Porém estes são apenas disponíveis em grandes centros e no relato de caso aqui exposto, não foi possível a realização dos mesmos.

A pesquisa direta das espiroquetas também pode ser feita através da microscopia de campo escuro ou do uso do corante de Warthin-Starry, considerado a melhor coloração para a identificação dos treponemas[17]. Porém, ambos também não puderam ser realizados no paciente em questão.

O diagnóstico deve ser confirmado pela sorologia, através dos testes treponêmicos e não treponêmicos. Assim, o diagnóstico muitas vezes é feito de maneira retrospectiva, quando a biópsia é negativa para câncer, as sorologias são positivas para a sífilis e lesão gástrica se resolve após terapia com penicilina[17]. Tal estratégia diagnóstica foi adotada no caso de JDS, com confirmação diagnóstica após endoscopia com biópsia de controle após penicilinoterapia, que demonstrou cicatriz de úlcera gástrica.

O tratamento recomendado é o mesmo da sífilis terciária, o que foi feito em JDS, sendo bem efetivo[6]. Os sintomas geralmente desaparecem após três a quatro dias do início do tratamento e os achados endoscópicos desaparecem em aproximadamente dez dias. Muitos pacientes acabam realizando gastrectomias desnecessárias pelo fato de o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ser realizado erroneamente, com o diagnóstico de sífilis gástrica sendo feito apenas após análise histopatológica da peça cirúrgica[12].

A gastrite sifilítica deve ser suspeitada diante de pacientes adultos jovens, com história de relações sexuais desprotegidas, clínica de gastrite sem resposta a inibidores de bomba de prótons ou com achados endoscópicos e histológicos semelhantes a carcinoma gástrico, em que se comprova ausência de malignidade[6].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis gástrica é uma patologia rara, porém de incidência crescente, pouco conhecida pelos profissionais de sáude. Deve sempre ser suspeitada diante de pacientes jovens, principalmente do sexo masculino, que apresentam passado de relações sexuais desprotegidas, clínica e endoscopia fortemente sugestivas de neoplasia gástrica, mas ausência de malignidade na histopatologia.

O reconhecimento dessa doença possibilita a realização de um tratamento correto

e infinitamente menos invasivo, evitando que cirurgias devastadoras e desnecessárias sejam realizadas.

## REFERÊNCIAS


1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT): atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saude, 2015.
2. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Sífilis: estratégias para diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saude, 2010.
3. Hook EW. Syphilis. The Lancet. 2016 Dez; 389(10078): 1550-7.
4. Guerrero AF, Straight TM, Eastone J, Spooner K. Case Report: Gastric Syphilis in an HIV-Infected Patient. AIDS Patient Care STDS. 2005 Mai; 19(5): 281-5.
5. Kim K, Kim EJ, Kim MJ, Song HJ, Lee YS, Jung KW, et al. Clinicopathological features of syphilitic gastritis in Korean patients. Pathology International. 2009 Dez; 59(12): 884-9.
6. Bento AS, Baptista HN, Silva MR, Oliveira FJS, Martinho FJ. Sífilis gástrica: Diagnóstico diferencial com Carcinoma Gástrico. A propósito de um caso clínico. Rev Port de Cir. 2009 Set; II(10): 69-72.
7. Guimarães TF, Bottino CB, Lima RB, Novis CFL, D´Acri AM, Martins CJ. Gastric syphilis - Case report. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2016 Out; 91(5): 670-2.
8. Choi Y, Han JJ, Lee DK, Cho MH, Kwon GY, Ko YH, et al. Gastric Syphilis Mimicking Adenocarcinoma: A Case Report. Journal Of Korean Medical Science. 2006; 21(3): 559-562.
9. Shen Y, Nie L, Zhang M, Tang B, Quin Z, Meng K, et al. Gastric syphilis mimicking lymphoma. Endoscopy. 2015 Abr; 47(01): 170-1.
10. González LF, Rubin EP, Fernández JCA, Romero TC. Gastritis sifilítica: una etiología a tener en cuenta. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(2):105–7.
11. Adachi E, Koibuchi T, Okame M, Sato H, Imai K, Shimizu s, et al. Case of Secondary Syphilis Presenting with Unusual Complications: Syphilitic Proctitis, Gastritis, and Hepatitis. Journal Of Clinical Microbiology. 2011 Out; 49(12): 4394-6.
12. Mylona EE, Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Tsagalou EP, Vryonis E, Samarkos M, et al. Gastric Syphilis: A Systematic Review of Published Cases of the Last 50 Years. Sexually Transmitted Diseases. 2010 Mar; 37(3): 177-183.
13. Massironi S, Carmagnola S, Penagini R, Conte D. Gastric involvement in a patient with secondary syphilis. Digestive And Liver Disease. 2005 Mai; 37(5): 368-371.
14. Jeong HW, Jeon WJ, Sung RH. A case of gastric syphilis with neurosyphilis presented as epigastric pain. Int J STD AIDS. 2015 Jul; 19: 793-4.
15. Ijiri M, Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Watari T, Fujii S. Syphilis infection throughout the whole gastrointestinal tract. Endoscopy. 2016 Out; 48(01): 338-9.
16. Thébault S, Danjoux M, Mejdoub S, Agadi Y, Alric L. Syphilis revealed by a severe gastric injury. Gastroenterol Clin Biol. 2009 Dez; 33(12): 1072-3.
17. Chen C, Chi KH, George RW, Cox DL, Srivastava A, Silva MR. Diagnosis of Gastric

Syphilis by Direct Immunofluorescence Staining and Real-Time PCR Testing. Journal Of Clinical Microbiology. 2006 Set; 44(9): 3452-6.

# EVIDÊNCIAS DA ABORDAGEM NEUROCIRÚRGICA PARA O TRATAMENTO DE METÁSTASES ENCEFÁLICAS: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.

## *EVIDENCE OF THE NEUROSURGICAL APPROACH FOR THE TREATMENT OF ENCEPHALIC METASTASES: OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS*

***Alan P. V. de Carvalho[1]; Luis Filipe da S. Figueiredo[2]***

Descritores: Neoplasias Cerebrais; Metástase Neoplásica; Procedimentos Neurocirúrgicos; Neurocirúrgia; Revisão.
Keywords: Brain Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Neurosurgical Procedures; Neurosurgery; Review.

**RESUMO**

**Introdução:** Cerca de 10 a 40% de todos os pacientes com câncer são acometidos com metástase encefálica. Qualquer tipo de câncer pode cursar com esta complicação, encurtando a sobrevida média destes pacientes para um a dois meses quando não tratados, e para quatro a vinte meses quando recebem tratamentos com neurocirurgia e radioterapia, combinados ou não. **Objetivos:** Avaliar a efetividade e segurança da abordagem neurocirúrgica para o tratamento de metástases encefálicas e avaliar a qualidade metodológica destes estudos por meio da ferramenta AMSTAR. **Métodos:** Trata-se de uma *Overview* de Revisões Sistemáticas publicadas em bases de dados eletrônicas PubMed e Biblioteca Cochrane. **Resultado:** Foram incluídas nove revisões sistemáticas. Não foi demonstrada diferença estatística para aos desfechos sobrevida geral, mortalidade por causa neurológica e eventos adversos a favor da neurocirurgia combinada com radioterapia versus radioterapia, apenas o desfecho independência funcional foi melhor para a associação. Não houve diferença a favor da neurocirurgia comparada com a radiocirurgia para os desfechos sobrevida geral, eventos adversos gerais sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Para metástase de câncer endometrial, a associação de neurocirurgia e radioterapia foi estatisticamente superior que a radioterapia ou a neurocirurgia apenas. **Conclusão:** A neurocirurgia é segura para o tratamento de metástase encefálica única, além disso, é superior a radioterapia como monoterapia em relação ao tempo de independência funcional, porem não demonstrou

[1] Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO
[2] Prof. do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

melhorar a sobrevida geral. Os dados sugerem que a neurocirurgia é semelhante a radiocirurgia para os desfechos sobrevida geral, eventos adversos, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.


## ABSTRACT

**Background:** About 10% to 40% of all cancer patients are affected with brain metastasis. Any type of cancer can have this complication, shortening the average survival of these patients to one to two months when untreated, and four to twenty months when they receive neurosurgery and radiotherapy, combined or not. **Aims:** To evaluate the effectiveness and safety of the neurosurgical approach for the treatment of brain metastases and to evaluate the methodological quality of these studies using the AMSTAR tool. **Methods:** This is an Overview of Systematic Reviews published in PubMed and the Cochrane Library **Results:** Nine systematic reviews were included. No statistical difference was shown regarding overall survival outcomes, mortality due to neurological cause and adverse events in favor of neurosurgery combined with radiotherapy versus radiotherapy, only the outcome functional independence was better for the association. There was no difference in favor of neurosurgery compared with radiosurgery for overall survival outcomes, general adverse events progression-free survival, and quality of life. For metastasis of endometrial cancer, the association of neurosurgery and radiotherapy was statistically superior than radiotherapy or neurosurgery alone. **Conclusion:** Neurosurgery has been shown to be safe for the treatment of single brain metastasis; in addition, it is superior to radiotherapy as monotherapy in relation to the time of functional independence, but it has not been shown to improve overall survival. The data suggest that neurosurgery is similar to radiosurgery for outcomes overall survival, adverse events, progression-free survival and quality of life.


## INTRODUÇÃO

A palavra metástase é derivada do grego “metástatis”, significa mudança de lugar, transferência, é a formação de uma nova lesão tumoral a partir de um primeiro tumor, sem haver continuidade entre as duas lesões. [1]

A estimativa mundial para câncer para o ano de 2012 demonstrou a ocorrência de cerca de 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo e 8,2 milhões de óbitos. A estimativa para o biênio 2018-2019 no Brasil é de cerca de 600 mil novos casos de câncer ao ano, sendo que o tipo mais incidente no sexo masculino excluindo o câncer de pele não melanoma (170.000 novos casos ano) é o câncer de próstata (31,7%),

seguido pelo de pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estomago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres os tipos mais frequentes são o câncer de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4%).[2]

As metástases encefálicas são tumores que possuem sua origem em sítios anatômicos primários distantes e se espalharam por via hematogênica e/ou linfática para o encéfalo, são o principal tipo de neoplasia que acometem o espaço intracraniano em adultos, nos Estados Unidos a incidência é de cerca de 170.000 novos casos a cada ano.[3,4] Estima-se que as metástases encefálicas acometam cerca de 10 a 40% de todos os casos de câncer. Qualquer tipo de câncer pode desenvolver metástase em região encefálica, entretanto os tumores mais comumente envolvidos são os de pulmão, mama, trato gastrointestinal, trato geniturinário e melanoma, sendo o tipo mais comum em homens o câncer de pulmão e em mulheres o de mama. [5]

A frequência de metástase encefálica tem aumentado com o passar dos anos, isto se deve a fatores como o envelhecimento populacional, melhores técnicas de neuroimagem para detecção de pequenas lesões (ressonância magnética) e melhor sobrevida.[6] A maioria dos pacientes possuem mais de uma metástase encefálica, mas cerca de 30 a 40% apresentam lesões únicas, sendo que a maioria acomete a região supratentorial.[7] Apesar de o compartimento supratentorial ser acometido em 85% dos casos, as metástases podem ocorrer em qualquer estrutura morfológica do sistema nervoso central, incluindo cerebelo (10-15%), tronco encefálico (3-5%), plexo coroide, glândula pineal, hipófise, etc. [8]

Os pacientes podem apresentar uma grande diversidade de sinais e sintomas dependendo da localização da metástase. As principais queixas são sinais focais, incluindo hemiparesia e afasia (58%), sinais de aumento da pressão intracraniana (19%) e queixas sem sintomas neurológicos (10%). Três por cento dos pacientes são assintomáticos e esses pacientes são diagnosticados por achados radiológicos. A cefaléia ocorre em 24 a 53% dos pacientes, alteração do estado mental em 24 a 31%, fraqueza focal em 16 a 40%, convulsões em 15% e ataxia em 9 a 20% dos pacientes. Além disso, as funções neurocognitivas são comprometidas tanto por lesão tumoral direta ou por um processo paraneoplásico.[3, 9]

Diversos estudos tem proposto classificações na tentativa de estabelecer os fatores prognósticos para estes pacientes, a classificação RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) e a classificação GPA (*Graded Prognostic Asessment*) fornecem pontuações e extratificam a sobrevida destes pacientes de acordo com categorias, indicando que

pacientes mais idosos, com pior estatus funcional, doença primária não controlada e presença de metástase extracraniana possuem piores prognósticos e menor sobrevida. [10, 11]

A sobrevida média destes pacientes é desapontadora, os relatos são de que sem nenhum tratamento a média seja de um mês, o tratamento clínico com corticosteroides melhora os sintomas em até 70% dos casos e apenas amplia a sobrevida para dois meses, radioterapia holocraniana aumenta a sobrevida para 4 a 6 meses e sobrevida de 4 a 25% em um ano na maioria das séries, a associação de cirurgia e radioterapia holocraniana tem demonstrado bons resultados, com sobrevida de 6 a 20 meses e cerca de 20 a 60% em um ano. Com a radiocirurgia a sobrevida esperada é de 5 a 18 meses e 15 a 55% em um ano.[12]

Uma das opções terapêuticas disponíveis atualmente é a ressecção da metástase tumoral por meio de craniotomia e utilização de técnicas microcirúrgicas ou macroscópicas. No entanto ainda existem controvérsias em relação a qual regime de tratamento é mais efetivo para o tratamento de metástases encefálicas.[13] Outras opções de tratamentos incluem a combinação de cirurgia (biópsia ou ressecção), radioterapia e quimioterapia. A recomendação de diretrizes nacionais é de que o manejo destes pacientes deva ser discutido com equipe multidisciplinar e adaptado às necessidades de cada paciente individualmente.[11]

A saúde baseada em evidências é uma ciência e um movimento que visa reduzir as incertezas para a tomada de decisão, melhorando assim os resultados com os tratamentos ofertados e, portanto objetiva uma menor probabilidade de causarmos mais malefício do que benefício aos nossos pacientes.[14] Diante de um expressivo número de casos de metástases encefálicas, faz-se necessário uma revisão por meio de uma *overview* de revisões sistemáticas para elucidar a real efetividade e segurança da abordagem neurocirúrgica por meio da análise das melhores evidências disponíveis na literatura atual.

## OBJETIVOS

**Objetivo Primário:**

- Avaliar a efetividade da abordagem neurocirúrgica para o tratamento de metástases encefálicas em relação ao desfecho sobrevida.

**Objetivos Secundários:**

- Avaliar a efetividade da abordagem neurocirúrgica para o tratamento de

metástases encefálicas em relação aos desfechos mortalidade por causa neurológica, eventos adversos neurológicos, qualidade de vida e independência funcional;

- Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas relacionadas com a abordagem neurocirúrgica para o tratamento de metástases encefálicas utilizando-se a ferramenta AMSTAR. [15]

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo *Overview* de Revisões Sistemáticas, o qual o objeto de estudo são Revisões Sistemáticas publicadas em bases de dados eletrônicas. Para identificação dos estudos foi desenvolvida uma estratégia de busca, na qual se utilizou termos oficiais identificados primeiramente nos Descritores em Ciências da Saúde disponível em (www.decs.bvs.br), que posteriormente foram averiguados em relação a sua correspondência com os termos oficiais na base de dado Pubmed, os termos selecionados foram: *Brain Neoplasms, Neoplasms Metastasis e Neurosurgical Procedures* com seus respectivos sinônimos, um filtro desenvolvido para identificação de revisões sistemáticas disponíveis na base de dados PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical) foi utilizado pra identificação dos estudos. A data da busca foi 01/10/2018. A estratégia foi aplicada em duas bases de dados, Pubmed e Biblioteca Cochrane. A seleção das revisões foi realizada por meio da análise do título e resumo em primeira análise, foi proposto exclusão daqueles artigos que claramente não preenchessem os critérios de inclusão, os artigos que houvesse dúvidas quanto à inclusão e aqueles que claramente preenchessem os critérios de inclusão foram acessados na íntegra para análise final e extração de dados caso fossem selecionados. A estratégia de busca utilizada está descrita em detalhes nas tabelas 1 e 2 abaixo.

**Tabela 1. Estratégia de busca utilizada para identificação das revisões sistemáticas nas bases de dados eletrônicas com os termos oficiais (MESH).**

| |
|---|
| ((("Neoplasm Metastasis" [Mesh]) OR (Metastases, Neoplasm) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastasis) OR (Metastases) OR (Metastasis, Neoplasm))) AND (("Brain Neoplasms" [Mesh]) OR (Neoplasms, Brain) OR (Brain Neoplasm) OR (Neoplasm, Brain) OR (Brain Tumors) OR (Brain Tumor) OR (Tumor, Brain) OR (Tumors, Brain) OR (Brain Cancer) OR (Brain Cancers) OR (Cancer, Brain) OR (Cancers, Brain) OR (Malignant Neoplasms, Brain) OR (Brain Malignant Neoplasm) OR (Brain Malignant Neoplasms) OR (Malignant Neoplasm, Brain) OR (Cancer of Brain) OR (Cancer of the Brain) OR (Neoplasms, Brain, Malignant) OR (Brain Neoplasms, Malignant) OR (Brain Neoplasm, Malignant) OR (Malignant Brain Neoplasm) OR (Malignant Brain Neoplasms) OR (Malignant Brain Neoplasms) OR (Neoplasms, Intracranial) OR (Intracranial Neoplasm) OR (Neoplasm, Intracranial) OR (Intracranial Neoplasms) OR (Brain Tumor, Recurrent) OR (Brain Tumors, Recurrent) OR (Recurrent Brain Tumor))) AND (("Neurosurgical Procedures" [Mesh]) OR (Neurosurgical Procedure) OR (Procedure, Neurosurgical) OR (Surgical Procedures, Neurologic) OR (Neurologic Surgical Procedure) OR (Neurologic Surgical Procedures) OR (Procedure, Neurologic Surgical) OR (Procedures, Neurologic Surgical) OR (Surgical Procedure, Neurologic) OR (Procedures, Neurosurgical)) |

Fonte: elaborado pelo autor Carvalho APV.

**Tabela 2. Filtro para identificação de revisões sistemáticas.**

| |
|---|
| (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] |

| |
|---|
| OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) |

Fonte: disponível no site https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html.

Os critérios de inclusão desta *overview* de revisão sistemática foram: revisões sistemáticas em que o foco principal tenha sido avaliar a efetividade da abordagem neurocirúrgica para o tratamento de metástases encefálicas, de qualquer sítio primário e que tenha sido comparado com alguma outra intervenção ativa (radioterapia, tratamento quimioterápico ou outra abordagem padrão), ou intervenções passivas como não intervenção. Foram selecionadas apenas referências publicadas em na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Não houve critérios para exclusão em relação à idade e gênero dos participantes. Foram excluídos os estudos que tiveram enfoque apenas no tratamento radioterápico, que não descrevessem o termo revisão sistemática em seus métodos ou fossem diretrizes clínicas. A seleção dos estudos e a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foram realizadas pelo primeiro autor APVC. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas identificadas foi avaliada pelo instrumento AMSTAR[15] (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*), que é composto por 14 itens que devem ser avaliados e julgados como presentes ou ausentes nas revisões sistemáticas, os itens são de 1 a 14 respectivamente: o objetivo da pesquisa está claramente descrito? Os elementos que são essenciais que compõem a estratégia de busca são descritos? A origem da publicação foi descrita como critério de busca? Os critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos estudos foram descritos? Uma busca abrangente foi realizada? No mínimo dois juízes realizaram a busca e a seleção das publicações? O número de artigos incluídos e excluídos em cada etapa da busca foi informado? No mínimo dois juízes realizaram a extração de dados? Foram descritas as

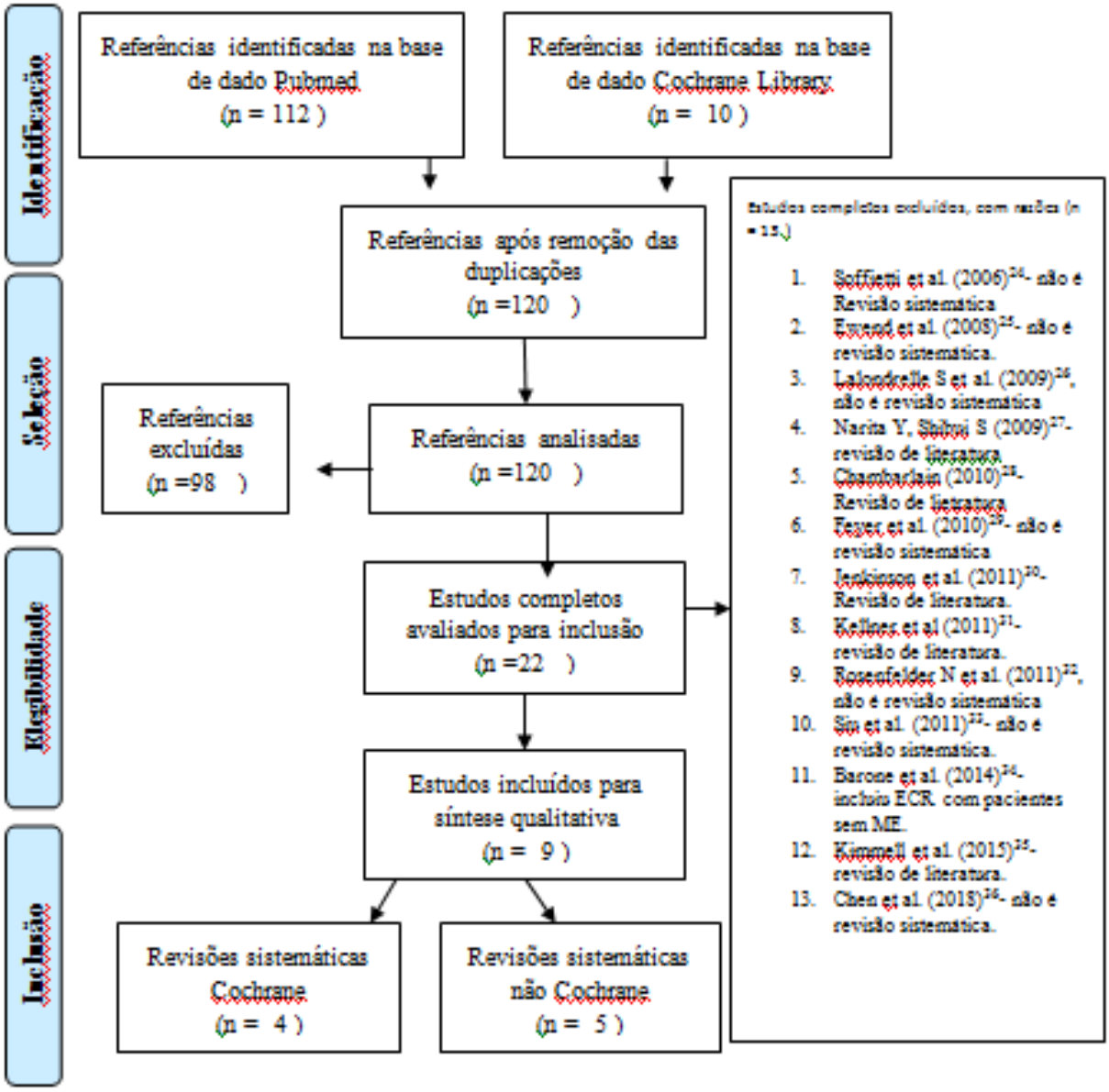
características dos estudos incluídos? A forma de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi descrita? Os métodos utilizados para integrar os resultados dos estudos foram descritos? A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada apropriadamente na formulação das conclusões? O viés de publicação foi considerado? O conflito de interesses foi descrito?

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio de gráfico e tabela para facilitar a interpretação dos dados.

## RESULTADOS

O resultado da busca apresentado pela base de dado Pubmed foi de 3.030 referências com a estratégia desenvolvida com os termos oficiais (*Brain Neoplasms, Neoplasms Metastasis e Neurosurgical Procedures*), com a adição da estratégia para identificação de revisão sistemática da literatura esse número foi reduzido para 112 referências. O resultado apresentado pela base da Biblioteca Cochrane foi de 10 revisões sistemáticas. Duas referências eram duplicadas e, portanto foram removidas, restaram 120 referências para análise. Após análise inicial, foram excluídas 98 referências que claramente não estavam relacionadas ao foco deste estudo. Restando finalmente 22 estudos para serem analisados, destes estudos 13 foram excluídos, principalmente pelos motivos não serem revisões sistemáticas (as razões estão descritas na figura 1), a inclusão final foi de nove revisões sistemáticas, das quais quatro revisões foram publicadas na Biblioteca Cochrane e cinco revisões publicadas em outras revistas. A figura 1 abaixo descreve em detalhes o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

**Figura 1. Fluxograma do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos identificados.**




Fonte: elaborado pelo autor Carvalho APV.

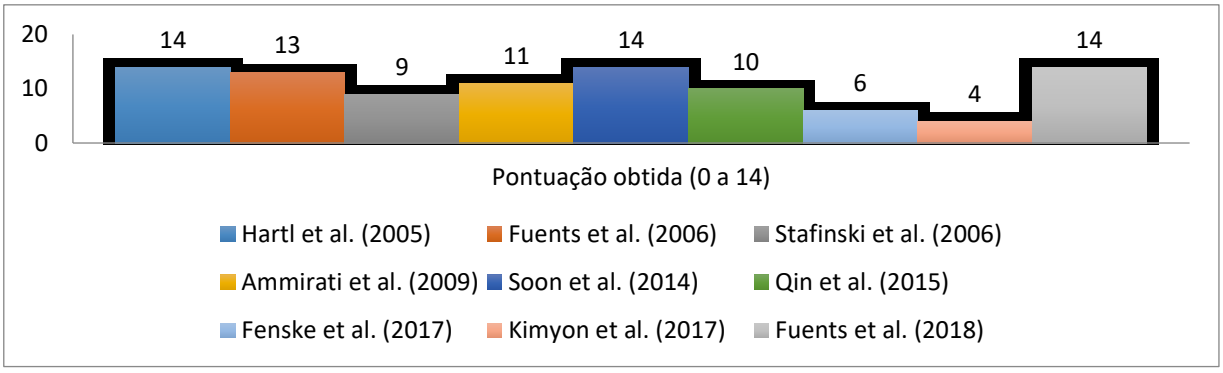
As revisões sistemáticas publicadas incluídas foram: Hartl et al. (2005)[16]; Fuents et al. (2006)[17]; Stafinski et al. (2006)[4]; Ammirati et al. (2009)[18]; Soon et al. (2014)[19]; Qin et al. (2015)[20]; Fenske et al. (2017)[21]; Kimyon et al. (2017)[22] e Fuents et al. (2018)[23]. Todas foram publicadas na língua inglesa. A maioria das revisões sistemáticas incluídas pretendia incluir ensaios clínicos randomizados em seus métodos (n=7) 77.7%, dentre estas, quatro (44.4%) permitiu incluir apenas ensaios clínicos randomizados, todas foram publicadas na Biblioteca Cochrane.[16,17, 19, 23] As outras três permitiram incluir outros tipos de estudos como: ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte prospectivos e retrospectivos, estudo caso-controle, series de casos. [4, 18, 20] Duas tiveram enfoque em

estudos observacionais apenas. [21, 22]

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada em sete (77.7%) revisões sistemáticas, todas as quatro revisões (44.4%) publicadas na Biblioteca Cochrane utilizaram a ferramenta para avaliação do risco de viés desenvolvida pela própria Colaboração Cochrane.[16,17, 19, 23] Um estudo (11,1%) utilizou a ferramenta Jadad para avaliar ensaios clínicos.[4] Um estudo (11,1%) utilizou a escala PEDro para avaliação de ensaios clínicos.[18] Um estudo (11,1%) que incluiu estudos não randomizados utilizou a ferramenta MINORS (Methodological Index for Non-randomized Studies) para avaliação da qualidade.[20] Dois estudos não avaliaram a qualidade dos estudos incluídos, ambas são revisões sistemáticas que incluíram apenas estudos observacionais.[21, 22]

As revisões sistemáticas incluídas obtiveram pontuação média no questionário AMSTAR de 10.55 (DP= 3.46), variando de 4 a 14 pontos. O gráfico 1 abaixo descreve a pontuação obtida por cada revisão sistemática incluída. Na figura 3 abaixo está demonstrado em ordem cronológica de publicação o julgamento dado a cada revisão sistemática incluída de acordo com os itens da ferramenta AMSTAR.

**Gráfico 1. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pelo questionário AMSTAR.**




Fonte: elaborado pelo autor Carvalho APV.

**Tabela 3. Julgamento relacionado a cada item do questionário (AMSTAR) para avaliação das revisões sistemáticas incluídas.**

| Itens AMSTAR | Hartl et al. (2005)[16] | Fuents et al. (2006)[17] | Stafinski et al. (2006)[4] | Ammirati et al. (2009)[18] | Soon et al. (2014)[19] | Qin et al. (2015)[20] | Fenske et al. (2017)[21] | Kimyon et al. (2017)[22] | Fuents et al. (2018)[23] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 2 | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM | NÃO | SIM | NÃO | SIM |
| 3 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | NÃO | SIM |
| 4 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| 5 | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 6 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | NÃO | SIM |
| 7 | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM |
| 8 | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM | NÃO | NÃO | NÃO | SIM |
| 9 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM |
| 10 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | NÃO | SIM |
| 11 | SIM | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM | NÃO | NÃO | SIM |
| 12 | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | NÃO | NÃO | NÃO | SIM |
| 13 | SIM | NÃO | NÃO | NÃO | SIM | NÃO | NÃO | NÃO | SIM |
| 14 | SIM | SIM | NÃO | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM | SIM |
| Total | 14 | 13 | 9 | 11 | 14 | 10 | 6 | 4 | 14 |

Fonte: elaborado pelo autor Carvalho APV.

Hart et al. (2005) avaliaram a efetividade da ressecção cirúrgica associada a radioterapia holocraniana versus radioterapia holocraniana como monoterapia para o tratamento de pacientes com metástase encefálica única. Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados nesta revisão (Mintz et al. 1996; Patchell et al. 1990; Vecht et al. 1993) [37, 38, 39], todos considerados como baixo risco de viés. Foram incluídos 195 pacientes, e em relação ao desfecho sobrevida geral, não houve diferença entre os dois tratamentos (HR 0.72, 95% IC 0.34 a 1.55, P=0.40). O desfecho independência funcional em relação ao tempo, foi avaliada em apenas um ensaio, e foi demonstrado que aqueles que realizaram a ressecção neurocirúrgica associada à radioterapia holocraniana mantiveram sua independência funcional por mais tempo comparado ao grupo radioterapia holocraniana apenas (HR 0.42, 95% IC 0.22 a 0.82, P = 0.01). Para o desfecho mortalidade por causa neurológica, houve uma tendência para aqueles

tratados cirurgicamente a morrer menos, mas não houve diferença estatisticamente significativa (RR 0.68, 95% IC 0.43 a 1.09, P = 0.11).[16]

Em relação ao desfecho eventos adversos, os resultados demonstraram que não houve diferença em causar morbidade em geral (RR 1.27, 95% IC = 0.77 a 2.09, P =0.35); para infecção (RR 1.32, 95% IC = 0.07 a 24.66, P =0.85), assim como para complicações respiratórias e hematoma intracerebral (RR 2.28, 95% IC = 0.54 a 9.63, P =0.26) e (RR 4.78, 95% IC = 0.56 a 41.09, P =0.15) respectivamente. Foi concluído que a neurocirurgia associada à radioterapia holocraniana deve melhorar o tempo de independência funcional, mas não a sobrevida geral, possivelmente reduz a proporção de mortes por causa neurológica, e os pacientes submetidos à terapia neurocirúrgica associada à radioterapia não demonstraram maior risco de eventos adversos. [16]

Fuents et al. (2006) avaliaram a efetividade da neurocirurgia comparada a radiocirurgia, combinada ou não com a radioterapia holocraniana ou administrada isoladamente para o tratamento de pacientes com metástase encefálica solitária em pacientes tratados com sucesso por câncer de pulmão de Não Pequenas Células. Nenhum estudo contemplou os critérios de inclusão da revisão. Os autores chamaram atenção para a falta de ECR que comparem a neurocirurgia e radiocirurgia para o tratamento de pacientes com metástase encefálica em pacientes por câncer de pulmão Não Pequenas Células.[17]

Stafinski et al. (2006) avaliaram a efetividade da radiocirurgia esterotáxica sozinha ou em combinação com a radioterapia holocraniana comparada com a cirurgia convencional e/ou radioterapia holocraniana em relação aos desfechos sobrevida, qualidade de vida e status funcional de pacientes com uma ou mais metástases encefálicas. Nenhum estudo que comparou a abordagem neurocirúrgica foi encontrado.[4]

Ammirati et al. (2009) avaliaram os estudos para o tratamento de pacientes que desenvolveram metástase encefálica recidiva/progressiva após terapia prévia com radioterapia holocraniana, objetivaram avaliar ressecção cirúrgica e/ou radiocirurgia. Foi proposto avaliar a qualidade dos ensaios clínicos por meio da utilização da escala PEDro, e a qualidade dos estudos não randomizados foi feita com oito itens selecionados e modificados de escalas existentes. Foram identificados 30 estudos, dos quais apenas quatro estavam relacionados ao tratamento neurocirúrgico, todos eram do tipo séries de casos. O estudo de Vecil et al. (2005) incluiu 61 pacientes com recidiva de três ou menos metástases após tratamento com radiocirurgia esterotáxica associada a radioterapia holocraniana, estes receberam tratamento de ressecção cirúrgica para pelo menos uma

metástase encefálica índice. Ocorreram sete casos de complicações importantes, a sobrevida média após a ressecção foi de 11.1 meses e tempo médio para qualquer recidiva encefálica de 5 meses. Causa de óbito por causa neurológica em 15% e neurológica/sistêmica combinadas em 34%. Truong et al. (2006), incluiu 32 participantes, estes deveriam ter KPS C60 e doença sistêmica estável ou ausente para realizarem a ressecção cirúrgica. A sobrevida média do momento da ressecção até óbito foi de 8.9 meses. Sete apresentaram complicações. A mortalidade por causa neurológica foi de 48%.[18, 40, 41]

Duas séries de casos avaliaram o desfecho da reoperação para recidiva de metástase encefálica, o estudo de Bindal et al. (1995) incluiu 48 participantes, a média de sobrevida foi de 11.5 meses e o tempo média para recidiva foi de 7.7 meses. Dos 26 pacientes que desenvolveram segunda recidiva, 17 receberam nova ressecção cirúrgica. Para os 25 pacientes que a causa de morte foi conhecida, 48% foi por causa neurológica e neurológica/sistêmica em 12%. O último estudo incluído foi o de Arbit et al. (1995), estudo retrospectivo de 32 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células submetidos a reoperação para recidiva de metástase encefálica. A sobrevida média após a data da reoperação foi de 10 meses, e a média para recidiva/progressão não foi relatada. Nesta revisão nenhum estudo com evidência classe I e II foi identificado para abordagem neurocirúrgica para recidiva/progressão de metástases encefálicas.[18, 42, 43]

A revisão sistemática de Soon et al. (2014) avaliou a eficácia e segurança da neurocirurgia ou radiocirurgia estereotáxica associada a radioterapia holocraniana (WBRT) com a neurocirurgia ou radiocirurgia isoladas para o tratamento de metástases encefálicas em pacientes com câncer sistêmico. Foram incluídos cinco ensaios clínicos, apenas o estudo desenvolvido por Patchell et al. (1998) comparou a neurocirurgia associado a radioterapia holocraniana versus neurocirurgia apenas para metástase encefálica única. [19, 44]

Em relação ao desfecho sobrevida geral foi demonstrado que não houve diferença estatisticamente significativa ao se comparar neurocirurgia associada à radioterapia holocraniana versus neurocirurgia apenas, com (HR 0.91, 95% IC 0.59 a 1.41). Para os desfechos qualquer progressão da doença intracraniana em um ano (RR 0.31, 95% IC 0.18 a 0.54), progressão da doença local em um ano (RR 0.27, 95% IC 0.14 a 0.53), progressão da doença distante intracraniana em um ano (RR 0.31, 95% IC 0.16 a 0.62) foi demonstrado superioridade da combinação. A qualidade de evidência foi considerada baixa para o desfecho sobrevida geral, sobrevida livre de doença, progressão da doença

intracraniana, função neurocognitiva, qualidade de vida e eventos adversos neurológicos. As conclusões foram de que se tem baixa qualidade de evidência para adição de radioterapia holocraniana para cirurgia ou radiocirurgia na redução da progressão da doença intracranaiana em um ano. Não se teve evidências claras de efeito na sobrevida geral e sobrevida livre de doença.[19,44]

O estudo de Qin et al. (2015) avaliou o tempo médio de sobrevida e a taxa de sobrevida geral de pacientes com metástase encefálica únicas em pacientes com câncer de pulmão do tipo Não Pequenas Células que receberam tratamento neurocirúrgico e radiocirurgia estereotáxica. Houve limitação ao se restringir a língua inglesa. Foram aceitos estudos prospectivos ou retrospectivos, controlados ou não, que relacionassem neurocirurgia ou radiocirurgia estereotáxica. A qualidade dos estudos foi avaliada pelo instrumento *Metodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS). Foram incluidos 18 estudos, todos classificados como observacionais, dois ensaios controlados, e 16 séries de casos retrospectivos, nenhum ensaio clínico randomizado foi incluído. Foram incluídos 713 participantes nos 18 estudos. A qualidade dos estudos variou de 8 a 16 (MINORS) para os estudos não comparativos e 22 a 23 (MINORS) nos estudos comparativos, foi demonstrado moderada heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. A variação do tempo médio de sobrevida do grupo que realizou neurocirurgia foi de 5.5-27.8 meses, e no grupo de radiocirurgia estereotáxica foi de 7.4-18 meses. A variação da taxa de sobrevida de um, dois e três anos foi de 21-90%, 28-48.8% e 8.3-37% respectivamente nos pacientes tratados com cirurgia, e nos pacientes com radiocirurgia esterotáxica a variação foi de 44.8–71.3%, 32.6–34.1% e 10.4–21% respectivamente. O tempo médio de sobrevida dos pacientes que realizaram a neurocirurgia e a radiocirurgia estereotáxica foi de 12.7 meses e 14,85 meses respectivamente, no grupo de neurocirurgia apenas 14 estudos descreveram este desfecho. A taxa de sobrevida geral em 1 ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos foi de 59%, 33%, e 19% no grupo neurocirurgia, e 62%, 33% e 14% no grupo radiocirurgia estereotáxica. Não houve diferença entre os tratamentos e a neurocirurgia tem a tendência de conferir maior sobrevida. Em ralação a taxa de sobrevida geral de 1 ano, 3 anos e 5 anos no grupo que realizou ressecção completa do pulmão combinado com craniotomia no grupo neurocirurgia foi de 68%, 15%, e 21% respectivamente, e a taxa de sobrevida geral de 1 ano e 3 anos em pacientes com tumor primário de pulmão não controlado no grupo neurocirurgia foi de 50% e 13% respectivamente. Foi concluído que apesar de os pacientes possuírem um prognóstico ruim, estes exibem sobrevida longa e podem se

beneficiar com a radiocirurgia esterotáxica e a neurocirurgia. [20]

Fenske et al. (2017) tiveram como objetivo sintetizar de forma qualitativa e avaliar a literatura em relação a metástase encefálica em pacientes com câncer de pulmão Não Pequenas Células, descrever o impacto da doença, padrões terapêuticos, custos e sobrevida geral. Foram incluídos apenas estudos observacionais, além disso, a seleção foi restrita a artigos publicados em inglês. Foram incluídos 243 artigos, com total de 46.422 pacientes, 27.907 pacientes com metástase encefálica confirmados com média de idade de 60.5 anos. No Japão e Itália a sobrevida geral média foi de 13.4 e 10.5 meses, respectivamente, em pacientes tratados com radioterapia comparados com terapia sistêmica e cirurgia. A cirurgia resultou em altas taxas de sobrevida geral em 3 países, França: 13.2 meses, Inglaterra: 6.05 meses e Espanha: 5 meses. Os autores concluíram que houve grande variabilidade relacionada à sobrevida entre os diferentes países avaliados. [21]

Kimyon et al. (2017) avaliaram as opções terapêuticas e a sobrevida após envolvimento cerebral de pacientes com lesão cerebral única devido a câncer endometrial. Foi realizado busca apenas para base de dado Pubmed para artigos em inglês. Foram incluídos 29 artigos, 16 dos quais eram relato de caso, 13 eram series de casos, totalizando 95 pacientes, destes 63 casos foram excluídos, finalmente foram incluídos 49 casos. A sobrevida média após envolvimento encefálico foi de 13 meses em todos os estudos (0.25–118 meses), sobrevida média após envolvimento encefálico em 2 anos de 52% e em 5 anos de 37%, a idade, tipo de tumor, graduação, intervalo livre de doença, momento do diagnóstico da lesão encefálica, localização da lesão encefálica, e número de lesões encefálicas não foram correlacionados com a melhor sobrevida média após envolvimento encefálico. A sobrevida média foi 28% maior em pacientes com metástase únicas comparado com aqueles com múltiplas lesões (59% e 27% respectivamente), embora não tenha apresentado resultado estatisticamente significativo, (P= 0.077). Os pacientes que realizaram cirurgia como parte do tratamento apresentou uma sobrevida média após envolvimento encefálico maior que aqueles tratados sem cirurgia, com valor de P=0.036. Os pacientes que receberam cirurgia associada à radioterapia melhoraram a sobrevida média após envolvimento encefálico comparado com cirurgia apenas ou radioterapia com diferença estatisticamente significativa (P=0.001). A sobrevida média após envolvimento encefálico em 2 anos foi de 77% em pacientes que realizaram ressecção cirúrgica associada à radioterapia, 19% naqueles que realizaram cirurgia como monoterapia, e 20% naqueles que realizaram

radioterapia como monoterapia (P= 0.003 e 0.001 respectivamente). Não houve diferença para sobrevida média em 2 anos após envolvimento encefálico, do grupo que realizou tratamento com cirurgia associada à radioterapia (77%) versus cirurgia associada à radioterapia e quimioterapia (60%) (P=0.245). Concluiu-se que a neurocirurgia associada à radioterapia parece ser a terapia atual racional que melhora a sobrevida para envolvimento encefálico isolado devido a tumor de endométrio, particularmente nos pacientes com melhor capacidade funcional. Além disso, o benefício da combinação em relação à sobrevida foi estatisticamente superior de maneira similar no grupo de metástase isolada ou única.[22]

Uma revisão sistemática publicada por Fuents et al. (2018) foi publicada na Biblioteca Cochrane, teve como objetivo avaliar a efetividade e segurança da cirurgia versus radiocirurgia para o tratamento de pessoas com metástase encefálicas únicas ou solitárias. Os estudos deveriam comparar qualquer tipo de neurocirurgia com radioterapia esterotáxica (radiocirurgia em uma única dose, ou em doses múltiplas como na radioterapia esteriotáxica fracionada). Dois ECR foram incluídos nesta revisão sistemática com total de 85 participantes, o ensaio clínico de Muacevic et al (2008) comparou neurocirurgia associada à radioterapia holocraniana versus radiocirurgia, o estudo de Roos et al. (2011) comparou neurocirurgia associada a radioterapia holocraniana versus radiocirurgia associada a radioterapia holocraniana. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane.[23, 45, 46]

Os resultados do estudo de Muacevic et al (2008) para o desfecho sobrevida geral para a comparação da abordagem neurocirúrgica associada à radioterapia holocraniana versus radiocirurgia não demonstrou diferença estatisticamente significativa (HR 0.92, IC 95% 0.48 a 1.77; 64 participantes; muito baixa qualidade da evidência). Não foi demonstrado diferença significativa para o desfecho evento adverso geral (RR 0.31, 95% IC 0.07 a 1.44; 64 participantes; muito baixa qualidade da evidência); para eventos adversos considerados moderados, um paciente desenvolveu embolia pulmonar, e outro, pneumonia no grupo cirurgia associado à radioterapia holocraniana. No grupo radiocirurgia, três pacientes relataram edema transitório, que foram tratados com corticoide de forma efetiva (RR 0.62, 95% IC 0.11 a 3.50; 64 participantes; qualidade de evidência muito baixa); para eventos adversos severos, um paciente desenvolveu hemiparesia, outro teve convulsão e outro foi a óbito após seis meses de radiocirurgia devido à crise convulsiva generalizada (RR 0.13, 95% IC 0.00 a 2.50; 64 participantes;

qualidade de evidência muito baixa). Nenhum participante teve espaço ocupado por lesões radionecróticas que necessitassem de cirurgia descompressiva, pacientes que necessitaram de serem retratados com radiocirurgia não apresentaram complicações da radiação, a qualidade da evidência foi considerada como muito baixa devido ao risco de viés do estudo. Para o desfecho qualidade de vida foi demonstrado piora significativa após a progressão tumoral, principalmente devido à doença sistêmica, embora houvesse melhora nos domínios função geral e qualidade de vida após seis semanas da radiocirurgia, o estudo reportou apenas o valor de P<0.05, a diferença foi perdida após 6 meses de tratamento, foi considerado como muito baixa qualidade de evidência.[23, 45]

Para a comparação de neurocirurgia associada à radioterapia holocraniana versus radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana, o estudo de Roos et al. (2011) demonstrou que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o desfecho sobrevida geral (HR 0.53, 95% IC 0.20 a 1.42; 21 participantes; qualidade de evidência baixa). Para o desfecho eventos adversos, houve quatro casos de toxicidade moderada, um ocorreu no grupo de cirurgia (otorragia severa) e três no grupo de radiocirurgia (fadiga severa) (RR 0.37, 95% IC 0.05 a 2.98; 21 participantes; qualidade da evidência muito baixa). Para o desfecho sobrevida livre de progressão foi de 1.7 meses (95% IC 1.3 a 7.7) no grupo neurocirurgia associada à radioterapia holocraniana, e 3.1 meses (95% IC 2.1 a 63.7) no grupo de radiocirurgia associada à radioterapia holocraniana. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (HR 0.55, 95% IC 0.22 a 1.38; 21 participantes; qualidade de evidência baixa). Para o desfecho qualidade de vida não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa após dois meses de tratamento com o questionário QLQ-C30 (DM –0.70, 95% IC -24.69 a 23.2; 18 participantes), não houve diferença para náusea e vômito, insônia e perda de apetite, desordens visuais, déficit de comunicação ou função neurológica, a qualidade da evidência foi considerada como muito baixa. Os autores concluíram que cirurgia ou radiocirurgia com ou sem radioterapia holocraniana devem ser consideradas. As evidências para sobrevida geral, sobrevida livre de progressão ou qualidade de vida são fracas. Os benefícios devem ser determinados caso a caso ao selecionar qual melhor tratamento para metástases únicas ou solitárias. [23, 46]

## DISCUSSÃO

Diversos estudos foram identificados com abordagens variadas para o tratamento de metástase encefálica única ou solitária e para tratamento de metástase encefálica

recorrente/progressiva. Os estudos incluídos tiveram foco em pacientes com câncer primário de pulmão do tipo Não Pequenas Células, câncer endometrial e estudos que incluíram metástases independente de sua origem. Cabe salientar que as revisões apresentadas variaram em relação à metodologia apresentada, as revisões sistemáticas publicadas na Biblioteca Cochrane pretenderam incluir apenas ensaios clínicos randomizados, portanto incluíram um pequeno número de publicações. Uma revisão Cochrane publicada em 2006 pretendeu comparar a neurocirurgia versus a radiocirurgia para o tratamento de metástase encefálica solitária em pacientes com câncer de pulmão do tipo não pequenas células, não foi incluído nenhum estudo em seus resultados, demonstrando a falta de evidências disponíveis em ensaios clínicos naquele momento. [16,17, 19, 23]

Houve importante variabilidade em relação à qualidade metodológica das revisões apresentadas, isto se deve a não uniformidade dos métodos utilizados para desenvolvimento e apresentação das revisões sistemáticas desenvolvidas na área da saúde. As revisões publicadas na Biblioteca Cochrane obtiveram escores superiores às demais revisões sistemáticas incluídas, três revisões apresentaram pontuação máxima pelo AMSTAR e uma obteve 13 pontos, demonstrando uma alta qualidade destas revisões sistemáticas. As revisões publicadas em outras revistas demonstraram fragilidades principalmente relacionadas à seleção de linguagem, seleção e extração dos estudos e dados de maneira não independente, falta de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, dentre outras. O que sugere uma necessidade de padronização das revisões sistemáticas para aumentar assim a validade interna deste tipo de estudo e consequentemente fortalecer o nível de evidência apresentado.[4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]

Os estudos incluídos demonstraram que a neurocirurgia é segura para tratar metástase encefálica, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação aos eventos adversos apresentados comparados ao grupo de radioterapia holocraniana. Apesar disso, alguns eventos adversos foram reportados como: problemas respiratórios, hematoma intracerebral e infecção. Estes dados podem ter apresentado vieses de relato nos estudos, visto que não houve uma padronização adequada para reportar os eventos. Os dados apresentados por estudos observacionais também reportam eventos adversos para a abordagem neurocirúrgica, tais como: pneumonia, infecção urinária, trombose venosa profunda, piora da paresia, infecção de ferida operatória, vazamento de líquido cefalorraquidiano e até parada cardíaca. Demonstrando que a abordagem neurocirúrgica não está livre de complicações.[9,47]

Ao comparar a neurocirurgia com radiocirurgia não foram encontrados diferença significativa relacionada à sobrevida geral, eventos adversos, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. No entanto cabe salientar que a qualidade da evidência para estes desfechos foram consideras como muito baixa a baixa. O que demonstra uma atual fragilidade dos dados apresentados para comparar tais intervenções.[23]

Algumas revisões sistemáticas incluídas apresentaram limitações metodológicas que comprometem a confiabilidade dos dados, principalmente aquelas que incluíram apenas estudos observacionais.[4, 18, 20, 21, 22] Este cenário está de acordo com outros estudos que avaliaram a qualidade metodológica de revisões sistemáticas e demonstraram que houve limitações importantes neste tipo de estudo. Sendo assim, as recomendações atuais para relato de revisões sistemáticas devem seguir as recomendações do PRISMA, que consiste em um *checklist* com 27 itens essenciais para um relato adequado deste tipo de estudo.[48, 49]

## CONCLUSÃO

Em pacientes com metástase encefálica única a abordagem neurocirúrgica associada à radioterapia holocraniana deve melhorar o tempo de independência funcional quando comparado com radioterapia apenas, mas não a sobrevida geral dos pacientes, possivelmente reduz a proporção de mortes por causa neurológica, e os pacientes submetidos à terapia neurocirúrgica associada à radioterapia não demonstraram maior risco de eventos adversos. Parece haver um efeito positivo em combinar a neurocirurgia a radioterapia holocraniana em relação a qualquer progressão da doença em um ano e progressão da doença local em um ano em pacientes com metástase única, já a sobrevida geral não foi diferente em tratar com neurocirurgia apenas ou associada com radioterapia. Não houve diferença entre neurocirurgia e radiocirurgia para os desfechos sobrevida geral, eventos adversos, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Os dados devem ser analisados com cautela, visto que as revisões incluídas apresentaram limitações metodológicas e incluíram pequena quantidade de estudos, comprometendo a análise e confiabilidade dos dados.

## REFERÊNCIAS

1. Filho GB. Bogliolo Patologia Geral. 8th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
2. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
3. Platta CS, Khuntia D, Mehta MP, Suh JH. Current treatment strategies for brain

metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature. Am J Clin Oncol 2010;33(4):398-407.
4. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2006;32(3):203-13.
5. Elshihab S, Ratanatharathorn V, Yan Y et al. Current principles for management of solid central nervous system metastases. Contemporary Neurosurgery 2003;25(4).
6. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. Curr Opin Oncol 2008;20(6):676-84.
7. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J. Adjuvant treatment of brain metastases. Semin Surg Oncol 2001;20(1):50-6.
8. Maudaun MDC. Radiocirurgia no tratamento de metástases cerebrais: resposta terapêutica e complicações baseadas na localização da lesão. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
9. Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. Int J Clin Oncol 2009;14(4):275-80
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(4):745-51.
11. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(2):510-4.
12. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J. Adjuvant treatment of brain metastases. Semin Surg Oncol 2001;20(1):50-6.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Cancer. Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours - evidence review. London, 2006.
14. Atallah NA. Medicina Baseada em Evidências: A incerteza, a ciência e a evidência. Diagn Tratamento. 2004;9(1):27·8.
15. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construlção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Ciência & Saúde Coletiva 2015; 20(8): 2441-2452.
16. Hart MG, Walker M, Dickinson HO, Grant R. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003292. DOI: 10.1002/14651858.CD003292.pub2.
17. Fuentes R, Bonfill Cosp X, Expósito Hernandez J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004840. DOI: 10.1002/14651858.CD004840.pub2.
18. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, Paleologos NA, Ryken TC, Burri SH, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol

2010;96(1):85-96.
19. Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD009454. DOI: 10.1002/14651858.CD009454.pub2.
20. Qin H, Wang C, Jiang Y, Zhang X, Zhang Y, Ruan Z. Patients with single brain metastasis from non-small cell lung cancer equally benefit from stereotactic radiosurgery and surgery: a systematic review. Med Sci Monit 2015;21:144-52.
21. Fenske DC, Price GL, Hess LM, John WJ, Kim ES. Systematic Review of Brain Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States, European Union, and Japan. Clin Lung Cancer 2017;18(6):607-614.
22. Kimyon G, Turan T, Basaran D, Turkmen O, Karalok A, Tasci T, et al. Is Neurosurgery With Adjuvant Radiotherapy an Effective Treatment Modality in Isolated Brain Involvement From Endometrial Cancer? From Case Report to Analysis. Int J Gynecol Cancer 2017;27(2):315-325.
23. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD012086. DOI: 10.1002/14651858.CD012086.pub2.
24. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006;13(7):674-81.
25. Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. J Natl Compr Canc Netw 2008;6(5):505-13; quiz 514.
26. Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. BMJ Clin Evid 2009;2009.
27. Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. Int J Clin Oncol 2009;14(4):275-80.
28. Chamberlain MC. Bain metastases: a medical neuro-oncology perspective. Expert Rev. Neurother 2010; 10(4):563-573.
29. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol 2010;186(2):63-69.
30. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2011;47(5):649-55.
31. Kellner CP, D'Ambrosio AL. Surgical management of brain metastases. Neurosurg Clin N Am 2011; 22: 53-59.
32. Rosenfelder N, Khoo V. Brain metastases. BMJ Clin Evid;2011.
33. Siu TL, Jeffree RL, Fuller JW. Current strategies in the surgical management of cerebral metastases: an evidence-based review. J Clin Neurosci 2011;18(11):1429-34.
34. Barone DG, Lawrie TA, HartMG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD009685. DOI: 10.1002/14651858.CD009685.pub2.

35. Kimmell KT, LaSota E, Weil RJ, Marko NF. Comparative Effectiveness Analysis of Treatment Options for Single Brain Metastasis. World Neurosurg;84(5):1316-32.
36. Chen M, Chen D, Xu J, Xu M, Zhong P. Management of Solitary Intracranial Metastases of Differentiated Thyroid Carcinoma: 11 Pathologically Confirmed Cases and Systematic Literature Review. World Neurosurg. 2018.
37. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single intracerebral metastasis. Cancer 1996;78(7):1470–6.
38. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. New England Journal of Medicine 1990;322(8):494–500.
39. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. Annals of Neurology 1993;33(6):583–90.
40. Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, Lang FF, Sawaya R (2005) Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 102(2):209–215.
41. Truong MT, St Clair EG, Donahue BR, Rush SC, Miller DC, Formenti SC et al (2006) Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 59(1):86–97.
42. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH (1995) Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. J Neurosurg 83(4):600–604.
43. Arbit E, Wroski M, Burt M, Galicich JH (1995) The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. Cancer 76(5):765–773.
44. Patchell R, Tibbs P, Regine W, Dempsey R, Mohiuddin M, Kryscio R, et al. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain. The Journal of the AmericanMedical Association 1998;280(17):1485–9.
45. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. Journal of Neuro-oncology 2008;87(3):299–307.
46. Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 2011;23(9):646–51. PUBMED: 21592754]
47. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. Neurosurgery 2005;56:1021–1034.
48. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. New Engl J Med. 1987 Feb;316(8):450-5.
49. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that

evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med 2009;6(7). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saúde Brasília 2015; 24(2): 335-42.

# O USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: RISCOS E BENEFÍCIOS – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

*THE USE OF ASPIRIN FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES, WEIGHTING RISKS AND BENEFITS – A SYSTEMATIC REVIEW*

***Vinícius S. Santana[1]; Mario C. A. Perez[2]***

Descritores: Prevenção primária; aspirina; doença cardiovascular.
Keywords: primary prevention; aspirin; cardiovascular disease.

**RESUMO**

**Introdução:** As doenças cardiovasculares se manifestam, com maior frequência, a partir da meia-idade. Entretanto, estudos mais recentes comprovam que o processo aterosclerótico, um dos principais responsáveis por sua ocorrência, tem o seu desenvolvimento iniciado ainda na infância, o que reforça a importância da aplicação de estratégias focadas na prevenção primária. **Objetivos:** Este trabalho objetiva discutir as indicações do uso do ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenção primária de doenças cardiovasculares, ponderando os riscos e os benefícios associados ao seu uso, visando alcançar o melhor manejo clínico dos potenciais beneficiários de sua utilização. **Métodos:** O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura pertinente, sendo realizada nas principais bases de dados com a aplicação da estratégia PICO. Após discussão dos trabalhos levantados, a amostra final foi constituída de estudos que evidenciaram os benefícios e a importância epidemiológica desta prática, sendo selecionados os artigos mais relevantes e recentes. A verificação dos estudos e síntese dos dados foram feitas de maneira descritiva para melhor divulgação dos resultados. **Resultado:** A temática do uso de AAS na prevenção primária da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares tem sido alvo de diversos estudos. Os efeitos dessa medicação parecem ser benéficos quando adequadamente prescrita, com decisões individualizadas, contrapondo o risco de eventos adversos (especialmente sangramento) ao risco de adoecimento cardiovascular da população sob apreço. **Conclusão:** O maior benefício dos estudos realizados foi o de promover o aumento do conhecimento da comunidade médica acerca da prevenção primária das doenças

cardiovasculares, condições agrupadas entre as principais causas de morbimortalidade mundial.


## ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular diseases manifest themselves predominantly in middle age people. However, recent studies support that one of the main factors responsible for such outcomes, the atherosclerotic process, develops and progresses since childhood. This concept highlights the importance of studies focused on the primary prevention of atherosclerosis, in an attempt to change the epidemiology of cardiovascular diseases. **Aims:** This study aims to discuss the indications of acetylsalicylic acid (ASA) use for primary prevention of cardiovascular disease, weighing the risks and benefits associated with its use in the population at risk, trying to establish the best clinical management of such patients. **Methods:** The authors conducted a systematic review of the related literature. Search was carried out in the main databases applying the PICO strategy, selecting only the most relevant and recent studies that demonstrated the benefits and the epidemiological importance of this practice. The analysis and synthesis of the valid data was proceeded in a descriptive way, looking for a better dissemination of the results. **Results:** The use of ASA in primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases has been an issue in several studies. This drug seems to be beneficial when properly prescribed, as a part of a correct decision making process in which the risks of cardiovascular events and adverse effects (specially bleeding) are weighted against each other. **Conclusion:** The greatest benefit of the studies carried out so far was the promotion of increased awareness of the medical community about the primary prevention of cardiovascular diseases, conditions grouped among the main causes of worldwide morbidity and mortality.


## INTRODUÇÃO

Considerada uma doença com significativa influência nos elevados índices mundiais de morbidade e mortalidade relacionados com as doenças cardiovasculares (DCV), a aterosclerose é a patologia mais comumente encontrada nas artérias. Apesar das manifestações clínicas da aterosclerose terem início, com maior frequência, a partir da meia-idade, estudos mais recentes comprovam que o processo aterosclerótico tem o seu desenvolvimento iniciado já na infância. Com esse conceito em mente, reconhecendo que a aterosclerose possui um longo período de “gestação” silencioso, enfatiza-se a importância da identificação precoce dos pacientes sob risco aumentado

de ocorrência de DCV, com a efetiva implementação de medidas preventivas. Apesar disso, há que se considerar as dificuldades relacionadas ao aspecto global e multifatorial dos fatores de risco da aterosclerose.

Diferentemente do que se acreditava anos atrás, quando era considerada apenas uma deposição lipídica anormal atingindo camadas da parede arterial, a aterosclerose é, em verdade, um processo dinâmico que envolve fatores inflamatórios relacionados com a progressão, instalação e grande instabilidade da doença.[1] A condição é mais comum em artérias de grande e médio calibre, particularmente em locais próximos a suas bifurcações, devido ao turbilhonamento ocasionado no fluxo sanguíneo, o que aumenta o risco de lesão do endotélio vascular.[2]

As DCV's estão fortemente ligadas ao processo aterosclerótico e ao envelhecimento, fato testemunhado pelo crescimento exponencial da incidência dos processos patológicos cardiovasculares a partir dos 45 anos de idade. Entretanto, em sintonia com o acima exposto, isto é, que a aterosclerose se desenvolve de forma silenciosa e precoce, alguns estudos detectaram incidências de placas ateroscleróticas superiores a 40% em autópsias de jovens. A aterosclerose é culpada por 50% das mortes por infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) em toda a sociedade ocidental.[3]

No Brasil, em pesquisa realizada no ano de 1995, a aterosclerose foi responsável 23% das mortes documentadas em todas as faixas etárias. Levando em consideração somente o estado de São Paulo, essa taxa se elevava para 26,3%, ao passo que os dados do estado do Rio Grande do Sul apontavam uma taxa de 32,7%.[4]

A importância do tipo de estilo de vida sobre a incidência de aterosclerose é sustentada pela pesquisa conduzida por Gottlieb et al. com populações do Japão, Islândia e Groenlândia. Esse estudo comprovou uma baixa prevalência de aterosclerose nessas populações, sugerindo uma relação direta com o tipo de dieta, estilo de vida e hábitos desses indivíduos.[3]

Tendo em mente o conceito de saúde ampliada, o aparecimento de novas perspectivas de prevenção acabou dando impulso extra para tornar a prevenção primária da aterosclerose uma questão norteadora, devido à grande importância representada pela condição no cenário da morbidade e mortalidade mundial. Nesse sentido, dentro do interesse crescente na prevenção, já é bastante conhecido o papel do ácido acetilsalicílico (AAS) na profilaxia secundária de eventos cardiovasculares. Entretanto, o uso de AAS na prevenção primária, ou seja, em pacientes de risco mas que ainda não

apresentaram qualquer manifestação clínica de DCV, persiste um intenso debate acerca da relação risco *versus* benefício da administração dessa droga. Nesse sentido, quando se almeja a prevenção primária de tais eventos, um dos passos iniciais é a estimativa do risco cardiovascular. Pensando nisso, alguns escores estão bastante difundidos, dando peso a determinados fatores de risco, tais como etnia, gênero, idade, níveis séricos de colesterol total e HDL-colesterol, nível da pressão arterial sistólica, diagnóstico de diabetes mellitus, tabagismo e a realização ou não de tratamento para hipertensão arterial sistêmica.[5]

A confecção deste trabalho se justifica diante da importância do tema abordado para a saúde pública. Os autores tentaram identificar possíveis pontos de corte abaixo dos quais os pacientes com baixo risco cardiovascular não teriam indicação do uso de AAS, e, por outro lado, acima dos quais, nos pacientes com alto risco cardiovascular, o uso de AAS na prevenção primária de DCV superaria os riscos de sangramentos, principalmente no trato gastrointestinal.

## OBJETIVOS

Objetivo Primário

- Discutir a temática da utilização do AAS para prevenção primária de DCV, ponderando os riscos e os benéficos associados ao seu uso.

Objetivos Secundários

- Analisar se pacientes de baixo risco cardiovascular se beneficiam do uso AAS;
- Identificar a existência de um ponto de corte a partir do qual os benefícios associados ao uso de AAS superam os riscos relacionados à exposição ao fármaco, visando ao melhor manejo da população sob risco cardiovascular.

## MÉTODOS

Para a confecção do presente trabalho, buscou-se realizar uma revisão sistemática da literatura pertinente, tendo como foco elucidar as questões norteadoras acima expostas, mais especificamente sobre o que há de mais recente nas bases de dados das Ciências da Saúde. Deu-se a presente escolha por se tratar esse tipo de trabalho de uma síntese rigorosa dos estudos publicados, possibilitando verificar a evidência acumulada acerca da eficácia do uso de AAS na prevenção primária de DCV.

No sentido de alcançar as melhores práticas baseadas em evidências, lançando mão da estratégia PICO para a confecção da pergunta de estudo e busca por termos em

comum, utilizados nas principais bases de dados de ciências da saúde, os autores da presente revisão nortearam sua busca pela resposta à seguinte questão: O uso de AAS é eficaz na prevenção primária de DCV's independentemente da estratificação de risco cardiovascular do paciente?

Diante da mesma, foi procedido à identificação dos elementos de pesquisa e intervenção proposta, dado essencial para busca por termos que representem uma terminologia comum nos trabalhos correlatos (independentemente do idioma). Após busca pela terminologia adequada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading* (MeSH), sendo os sinônimos devidamente verificados nas principais bases de dados de Ciências da Saúde, foram levados em consideração os termos com maiores impactos no número de publicações encontradas (figura 1).

Em seguida, foi procedida busca, utilizando os descritores (DeCS e MeSH) pertinentes, nas seguintes bases de dados: *Public Medline* (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Para tanto, os descritores foram buscados em conjunto, associados ao operador booleano "AND", objetivando restringir a pesquisa a trabalhos que contemplassem simultaneamente os descritores utilizados.

**Figura 1. Estratégia utilizada para seleção dos termos (DeCS/MESH) utilizados.**

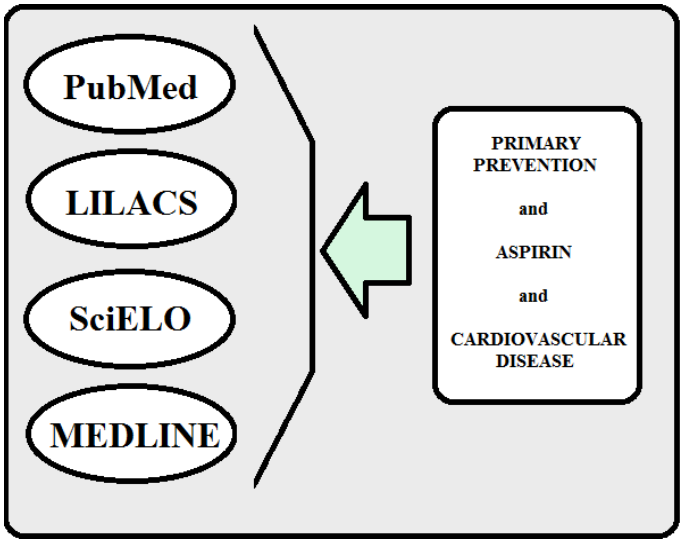
| Elementos contidos na pergunta | Descritores retirados do DeCS/MeSH | |
|---|---|---|
| TERMO | DeCS/MeSH | Sinônimos |
| Termos relacionados à população:<br><br>Pacientes que nunca tiveram manifestações cardiovasculares | • Prevenção primária/ *primary prevention* | ○ Prevenção primaria de doença<br><br>• *Disease Prevention, Primary*<br>• *Disease Preventions, Primary*<br>• *Primary Disease Prevention*<br>• *Primary Disease Preventions* |
| Termos relacionados à intervenção ou exposição:<br><br>Aspirina | • Aspirina/*Aspirin* | ○ Ácido Acetilsalicílico<br>• *Acetylsalicylic Acid* |
| Doença cardiovascular | • Doença Cardiovascular/ *Cardiovascular disease* | • *Disease, Cardiovascular*<br>• *Diseases, Cardiovascular* |

Fonte: Elaborado pelo autor Vinícius S. Santana.

Para a escolha dos estudos que compuseram esta revisão sistemática, foi realizada a aplicação de critérios de inclusão, que restringiram a seleção a trabalhos publicados dentro dos últimos cinco anos, visando usufruir da literatura mais recente. Também foram utilizados critérios de exclusão, eliminando os artigos que não abordavam, em seus títulos, a temática em questão. O idioma não foi uma limitação na seleção dos estudos. Ao final da aplicação dos filtros descritos, foram selecionados 15 artigos que compõem as referências bibliográficas deste trabalho.

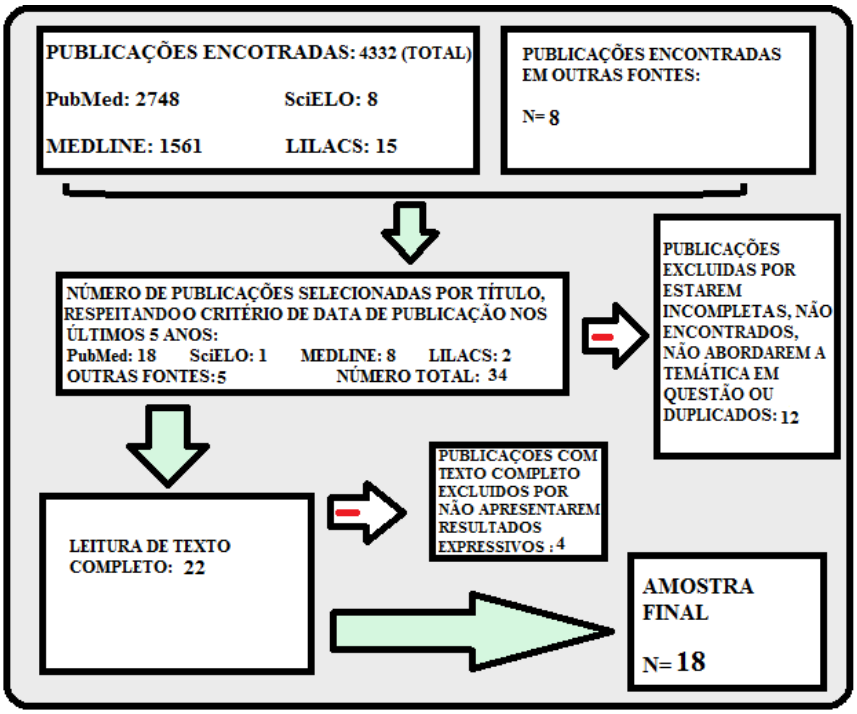
A figura 2 ilustra a estratégia utilizada para a busca de artigos pertinentes nas bases de dados consultadas, enquanto a figura 3 e a tabela 1 apresentam um resumo dos resultados obtidos no processo de seleção de artigos após a aplicação dos filtros utilizados.

**Figura 2. Estratégia utilizada para a busca de artigos nas bases de dados.**




Fonte: Elaborado pelo autor Vinícius S. Santana.

**Figura 3. Resultados obtidos no processo de seleção de artigos após a aplicação dos filtros.**




Fonte: Elaborado pelo autor Vinícius S. Santana.

**Tabela 1. Resultados obtidos no processo de seleção de artigos segundo a base de dados.**

| BASES | Resultado | N° estudos Inclusos |
|---|---|---|
| **LILACS** | 15 | 1 |
| **PUBMED** | 2748 | 7 |
| **MEDLINE** | 1561 | 4 |
| **SciELO** | 8 | 1 |
| **Outras** | 8 | 5 |

Fonte: Elaborado pelo autor Vinícius S. Santana.

Nesses termos, os seguintes passos foram seguidos: criação de uma pergunta de pesquisa, etapa fundamental na orientação do trabalho, em concordância com a estratégia PICO; procura de estudos publicados nas bases de dados através de descritores específicos, acrescidos de operadores booleanos; seleção dos estudos adequados através de critérios de elegibilidade e exclusão; leitura e análise dos estudos selecionados; coleta dos dados e resultados; síntese de dados; e confecção de texto descritivo, com subsequente submissão para publicação.

Este trabalho representa uma revisão bibliográfica; sendo assim, trata-se de um estudo sem envolvimento direto com seres humanos, de forma que não representou riscos de qualquer ordem para a população alvo ou aos profissionais de saúde envolvidos em sua realização.

## RESULTADOS

A avaliação dos dados constantes nos estudos selecionados demonstrou um efeito benéfico do AAS na prevenção primária de DCV's. O uso de doses diárias de cerca de 100mg desse fármaco por pelo menos cinco anos mostrou-se eficaz na prevenção de DCV, mas também de outra grave condição, o câncer colorretal. Essa amplitude aparentemente heterogênea dos benefícios alcançados em termos de prevenção primária através da administração de AAS foi encontrada em diferentes subgrupos de pacientes, considerando fatores genéticos, gênero, fatores de risco cardiovascular, faixa etária e presença de comorbidades associadas.

Um estudo americano, publicado em 2016 pela *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF), realizou a avaliação de uma série de trabalhos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados, com o objetivo de esclarecer o verdadeiro papel do AAS na prevenção primária da aterosclerose. Nesse estudo, que analisou pacientes

adultos de 40 ou mais anos de idade, ficou evidenciada uma redução de 22% no número de infartos agudos do miocárdio no grupo que fez uso do fármaco em doses de, no mínimo, 75mg a cada dois dias, por pelo menos um ano, em comparação ao grupo controle, que fez uso de placebo ou nenhum tratamento. Entretanto, em termos de prevenção de acidentes vasculares encefálicos (AVE), os resultados foram menos expressivos, não tendo sido observados em todas as doses utilizadas. [5]

Sobre os riscos do uso do AAS, devemos considerar o risco de sangramentos, principalmente do tratamento gastrointestinal e AVE hemorrágico, que representam as formas mais graves de sangramento correlacionados. Nesse sentido, um trabalho publicado em 2017 mostrou que o sangramento gastrointestinal é raro em pacientes em uso do AAS; em geral, menos de 1% dos usuários foram afetados por esse evento adverso.

Acredita-se que o AAS contribua com 1 a 6 casos de sangramento gastrointestinal a cada 1.000 adultos tratados durante 10 anos. Algumas variáveis podem interferir na probabilidade de ocorrência desses eventos hemorrágicos, contribuindo com o aumento no número de casos de sangramento, como idade, gênero, obesidade, tabagismo, diagnóstico de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, disfunção hepática ou renal, e história familiar de sangramento gastrointestinal; presença de coagulopatias ou uso concomitante de outros anticoagulantes também contribuem para o aumento na incidência de sangramentos. Embora não consigam precisar com exatidão a partir de qual dose diária, os estudos também afirmam que o risco de sangramento, se manifestando através de AVE hemorrágico ou sangramento gastrointestinal, aumenta com a dose administrada do AAS.[6]

Trabalhos mais recentes sugerem o início do AAS para prevenção primária apenas em populações com maior risco cardiovascular, especialmente adultos com mais de 50 anos e histórico de fatores de risco para DCV, que não possuem risco aumentado de sangramento. Infelizmente, ainda não dispomos de escores precisos para estimar o risco de sangramento, ao contrário da estimativa do risco cardiovascular, em que são utilizados escores confiáveis, como o escore de risco de Framingham e o escore de risco cardiovascular global (ASCVD), modelo derivado do anterior e recomendado pelo *American College of Cardiology /American Heart Association*. Todavia, sabemos que, embora adultos com 60 ou mais anos de idade podem vir a se beneficiar dessa estratégia preventiva, os riscos de sangramento aumentam com a idade. Além disso, para poder ter confirmada estatisticamente sua eficácia na prevenção primária, seria necessário o

uso do AAS por um período mais longo, pelo menos cinco anos, fazendo com que não seja possível assegurar seu benefício nos pacientes mais velhos. [5,6-10]

Recentemente (2016), a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou um *guideline* contemplando as principais recomendações em prevenção de DCV. Nessa publicação, o papel do AAS na prevenção primária não ficou bem estabelecido, não sendo evidenciada superioridade no benefício em comparação ao risco de sangramento. [11]

Devido a grande heterogeneidade da população (em termos de risco cardiovascular) e suas particularidades, alguns estudos tentam esclarecer os principais efeitos em diferentes subgrupos populacionais. O estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico ARRIVE, publicado em agosto de 2018, contou com 12.546 participantes sem diabetes *mellitus* ou DCV e com cálculo de risco cardiovascular classificado como moderado. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um medicado com doses diárias de 100mg de AAS, outro com placebo. A idade dos participantes era de 55 anos ou mais para homens e 60 anos ou mais para mulheres.

Os participantes do estudo ARRIVE foram acompanhados durante cinco anos, não se evidenciando diminuição significativa no risco de DCV em comparação com o grupo placebo. O número de desfechos desfavoráveis também foi similar nos dois grupos, não sendo possível comprovar diferenças significativas decorrentes do uso de AAS na prevenção primária nesse subgrupo populacional. Todavia, é importante destacar que esse estudo não apresentou um número elevado de desfechos, podendo significar uma incidência não desprezível de resultados falso negativos. De qualquer forma, segundo seus autores, a principal recomendação derivada do presente estudo seria que, nessa população específica, a escolha terapêutica deveria ser individualizada, elegendo-se o uso do AAS nos pacientes com maior risco cardiovascular e menores chances de sangramento. [12]

Outro estudo publicado recentemente, o ASCEND, avaliou o uso de AAS em pacientes diabéticos sem DCV estabelecida e com risco cardiovascular moderado. Nesse estudo randomizado e duplo cego, foram incluídos 15.480 pacientes com mais de 40 anos de idade e com o perfil de risco assinalado (diabéticos sem DCV manifestada), onde o uso de AAS era procedido como prevenção primária. Durante o estudo, os pacientes receberam acompanhamento em média por 7,4 anos; como resultado, observou-se que o AAS reduziu o risco de eventos cardiovasculares às custas de um aumento no risco de sangramento maior, principalmente gastrointestinal e cerebral. Os

autores concluíram que o benefício decorrente do uso de AAS teve peso similar ao risco de complicações, recomendando uma postura individualizada no manejo dos pacientes diabéticos. [13]

Diante da grande heterogeneidade das amostras populacionais estudadas e seus fatores intrínsecos, a definição das indicações exatas do uso do AAS para prevenção primária de DCV's se torna um grande desafio. A observação rigorosa dos principais estudos nos mostra uma dificuldade em definir a dose precisa, tempo de tratamento necessário, as características da população, os impactos das comorbidades e o risco inicial de DCV's dos pacientes estudados, parâmetros que seriam fundamentais para prescrição correta do fármaco.

A despeito dessas limitações, pode-se considerar que as principais recomendações são aquelas publicadas em 2016 pela USPSTF e reforçadas por outros estudos, que recomendam a administração de AAS em doses baixas (75 - 100mg/dia), para prevenção de DCV's, em pacientes de 50 a 59 anos de idade com risco cardiovascular de, pelo menos, 10% em 10 anos, calculado através da aplicação de escores de risco cardiovascular devidamente renomados, como o ASCVD. Na população na faixa etária de 60 a 69 anos e com escore de risco calculado pela ASCVD de, pelo menos, 10% em 10 anos, os benefícios do uso do AAS para prevenção primária de DCV's superam os riscos por uma pequena margem; assim, nessa faixa etária, o uso de baixas doses do fármaco também é recomendado. Por outro lado, em pacientes com menos de 50 anos e mais de 69 anos, os trabalhos não mostraram evidências significativas para determinar a recomendação do seu uso. [5, 7, 14, 15].

## DISCUSSÃO

Ao abordar o contexto das DCV's, a aterosclerose ganha destaque. Entendendo que essa condição possui um longo e silencioso período de "gestação", é importante enfatizar a aplicabilidade possível de medidas preventivas. Para tanto, é fundamental a identificação precoce dos pacientes com risco aumentado de virem a ter manifestações ateroscleróticas, levando em consideração o aspecto global e multifatorial dos fatores de risco associados à condição.

Existem estudos comprovando que, na aterosclerose, estão presentes inúmeros complexos deflagradores, como forças químicas e físicas, incluindo ações de mediadores relacionados com processos inflamatórios (como a proteína C-reativa) que, quando em níveis elevados na corrente sanguínea, aumentam o risco de

desenvolvimento da aterosclerose. Entre os fatores de risco associados à presença desses fenômenos que culminam no desenvolvimento do processo aterosclerótico, incluem-se os seguintes: obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares irregulares, hipertensão arterial sistêmica, envelhecimento, depressão e estados inflamatórios sistêmicos, entre outros.[2]

Em 50% dos casos de aterosclerose, a primeira manifestação da doença se dá através de um evento coronariano agudo. Conhecendo a gravidade dessa condição, fica evidente ser essencial à identificação da população com maiores riscos, com vistas à tomada de adequadas medidas de prevenção. Para estimativa desse risco, como assinalado anteriormente, pode-se lançar mão do escore ASCVD. [16]

A faixa etária acima de 60 anos constitui o grupo populacional que mais cresce no mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Nessa faixa etária, a principal causa de morte são as DCV's, cuja prevenção continua sendo a melhor forma de reduzir seus impactos epidemiológicos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida da população. Nesse sentido, a modificação do estilo de vida, com a prática de atividade física de forma regular, o consumo de uma dieta hipossódica com baixo teor de gorduras e rica em fibras e vitaminas, e a interrupção do tabagismo, é estratégia fundamental, além do controle de outros fatores de risco, em especial a hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, bem como o uso de AAS e estatina, quando adequadamente indicados, devem ser considerados.[17]

O ácido acetilsalicílico (AAS) – ou Aspirina® – é uma das drogas mais utilizadas no mundo, exercendo efeitos analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. Como medida preventiva de DCV's, o AAS exerce atividade antiagregante plaquetária, inibindo a agregação através de acetilação irreversível da enzima cicloxigenase (COX), especialmente da COX-1, reduzindo a produção de tromboxano A2 (TXA2), agente com poderoso efeito na promoção da agregação plaquetária. Com isso, ela consegue evitar a propagação de trombos em formação, evitando ou diminuindo a gravidade de eventos vasoclusivos, principal mecanismo etiopatogênico envolvido nas manifestações agudas e graves das DCV's. [18-21].

É inegável que os benefícios do AAS como estratégia de prevenção secundária já estão bem sedimentados, apresentando resultados bem consistentes. Por outro lado, o uso do fármaco para prevenção primária apresenta resultados mais modestos, demandando ainda a realização de mais estudos para melhor entendimento do seu real papel nesse contexto, principalmente em razão da maior ocorrência de fenômenos

hemorrágicos associados ao uso do AAS.[22] De qualquer forma, estudos indicam que, quando adequadamente prescrito, os benefícios desse agente na prevenção de DCV's, são maiores que os eventuais danos ocasionados. [19, 20]

Os fenômenos hemorrágicos devem ser uma preocupação na hora da prescrição do AAS como forma de prevenção primária, sobretudo se levarmos em consideração que essa população tem um risco 2 a 4 vezes maior de hemorragia digestiva, principalmente alta, do que a população geral. Esse risco deve ser cuidadosamente avaliado; quando possível, medidas devem ser tomadas visando a sua diminuição. Nesse sentido, intervenções como a erradicação do *Helicobacter pylori* e a associação de inibidores de bomba de prótons parecem ser medidas eficazes na redução de risco de sangramento gastrointestinal. [9]

## CONCLUSÃO

A confecção deste trabalho contribui para o entendimento da importância da prevenção primária com vistas à redução da elevada morbimortalidade associada às DCV's em âmbito global. Tendo em mente os alarmantes índices epidemiológicos e a gravidade das manifestações dessas condições, fica fácil compreender os esforços crescentes em tentar evitar a progressão dos processos ateroscleróticos, buscando prevenir a ocorrência das principais causas de morte em nosso meio.

O presente trabalho tentou elucidar as principais indicações e complicações do uso do AAS especificamente na prevenção primária de DCV's, uma vez que sua administração como forma de prevenção secundária já está bastante consolidada. Os estudos iniciais sobre o uso do fármaco na prevenção primária vêm mostrando efeitos promissores, já sendo recomendado por grandes grupos em determinadas situações. Há, contudo, certa dificuldade em se estabelecer com precisão os pacientes que seriam mais beneficiados da instituição de profilaxia com AAS. De forma análoga, há significativa dificuldade em apontar aqueles pacientes em que, calculado o risco de sangramento, o uso do AAS seria mais prejudicial. Nesse contexto, o desenvolvimento de escores que ajudem a calcular com maior precisão o risco de sangramento e a realização de mais estudos, com a inclusão de grupos mais homogêneos e produção de resultados mais consistentes, ajudariam na solução de algumas questões pendentes.

O presente trabalho conclui, com bases nos estudos científicos selecionados, que o AAS é eficaz na prevenção primária de DCV's em determinados grupos populacionais, devendo seu uso ser feito de forma individualizada, ponderando o risco cardiovascular

presente (para estimar os benefícios), o risco de complicações (principalmente sangramentos), os custos associados e o desejo do paciente. Todavia, é inegável que mais estudos devem surgir, aprimorando os resultados atuais e permitindo um maior embasamento científico, para aprimorar as condutas terapêuticas voltadas à promoção da saúde e prevenção do adoecimento.

**REFERÊNCIAS**

1. Esporcatte R, Albuquerque DC, Rocha RM, Rangel FOD. Aterosclerose, inflamação e infecção. Rev SOCERJ, 2004; 17(1): 19-25.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.
3. Gottlieb MGV, Bonardi G, Moriguchi E. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. Sci Med., 2005; 15(3): 203-207.
4. Camacho CRC, Melicio LAD, Soares AMVC. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. Arq ciênc saúde, 2007; 14(1): 41-48.
5. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2016; 164(12): 804-13.
6. Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. Med Clin North Am. 2017; 101(4): 713-724.
7. Dugani S, Ames JM, Manson JE, Mora S. Weighing the Anti-Ischemic Benefits and Bleeding Risks from Aspirin Therapy: a Rational Approach. Curr Atheroscler Rep. 2018; 20(3): 15.
8. Coon SA, Brooks AD, Wolff SE. Primary prevention aspirin use in high-risk patients: A pharmacist intervention and comparison of risk stratification tools. J Am Pharm Assoc. 2017; 57(5): 585-590.
9. Stegeman I, Bossuyt PM, Yu T, Boyd C, Puhan MA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. A Benefit and Harm Analysis. PLoS One. 2015; 10(7): e0127194.
10. Fletcher RH. Review: Aspirin reduces colorectal cancer incidence and mortality in patients at average risk. Ann Intern Med. 2016; 165(4): JC16.
11. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 252: 207-274.
12. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392(10152): 1036-1046.
13. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K,

Stevens W,Buck G et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus.N Engl J Med. 2018; 379(16): 1529-1539.
14. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(3): 319-27.
15. Burns RB, Graham K, Sawhney MS, Reynolds E. Should This Patient Receive Aspirin? Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. Ann Intern Med. 2017; 167(11): 786-793.
16. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2Supl.1):14-18.
17. Cerezo SC. Prevención Cardiovascular en el Adulto Mayor. Rev Med Interna Guatem. 2013; 17(suplem 1): s12-s17.
18. Huang WY, Daugherty SE, Shiels MS, Purdue MP, Freedman ND, Abnet CC. et al. Aspirin Use and Mortality in Two Contemporary US Cohorts. Epidemiology. 2018; 29(1): 126-133.
19. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(14): 1760-1776.
20. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. PLoS One. 2016; 11(8): e0160046.
21. Leggio M, Bendini MG, Caldarone E, Lombardi M, Severi P, D'Emidio S. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: Benefit or risk? Diabetes Metab. 2018; 44(3): 217-225.
22. Marques AM, Pereira RA. Aspirina: prevenção primária de doenças cardiovasculares e do cancro? Rev Port Med Geral Fam. 2014; 30(3): 205-6.

# LEPTOSPIROSE AGUDA: PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

*ACUTE LEPTOSPIROSIS: CURRENT AND FUTURE PERSPECTIVES FOR EARLY DIAGNOSIS.*

***Carlos P. Nunes[1]; Wily S. B. Filho[2]***

Descritores: Leptospirose, Diagnóstico Precoce, Testes diagnósticos de rotina, PCR, Inovação.
Keywords: Leptospirosis, Early diagnosis, Diagnostic test, PCR, Innovation.

**RESUMO**

**Introdução:** A leptospirose é uma doença febril septicêmica causada por espiroquetas do gênero Leptospira. Seu espectro de apresentações clínicas é extremamente amplo, e varia desde doença benigna com curso autolimitado, até formas graves, comumente associadas a icterícia, sangramentos, insuficiência renal e morte. A natureza inespecífica dos sintomas aliada a escassez de métodos diagnósticos precisos e largamente disponíveis, dificultam o diagnóstico no curso inicial da infecção, onde o tratamento antibiótico é sabidamente mais eficaz. Este trabalho tem por objetivo revisar a bibliografia relacionada aos principais métodos diagnósticos precoces para leptospirose em fase aguda, especialmente seu desempenho e aplicabilidade na prática clínica diária, além de assinalar os recentes avanços biotecnológicos nessa área. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é realizar uma ampla revisão bibliográfica a cerca dos atuais métodos diagnósticos precoces da leptospirose, com enfoque no seu desempenho e aplicabilidade em um cenário clínico, assim como as principais perspectivas futuras. **Metodologia:** Revisão bibliográfica nacional e internacional nas bases de dados com busca de artigos publicados, consulta de livros e sites do banco de dados Pubmed, Scielo, Cochrane library. **Conclusão:** Métodos diagnósticos suficientemente sensíveis e precisos no curso inicial doença, e que estejam universalmente disponíveis ainda estão em desenvolvimento, embora progressos atuais no campo da engenharia genética, possam abrir novos caminhos para a criação de testes inovadores no futuro.

**ABSTRACT**

[1]Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2]Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

**Introduction**: Leptospirosis is a febrile septicemic disease caused by spirochetes of the genus Leptospira. Its spectrum of clinical presentations is extremely broad, ranging from benign disease with a self-limited course, to severe forms commonly associated with jaundice, bleeding, renal failure and death. The nonspecific nature of the symptoms coupled with the scarcity of accurate and widely available diagnostic methods make diagnosis difficult in the initial course of infection, where antibiotic treatment is known to be most effective. This work aims to review the bibliography related to the main early diagnostic methods for acute phase leptospirosis, especially its performance and applicability in daily clinical practice, as well as to point out the recent biotechnological advances in this area. **Objective:** The objective of this study is to carry out a comprehensive literature review on the current early diagnostic methods of leptospirosis, focusing on the profile of sensitivity and applicability in a clinical setting, as well as the main future perspectives. **Methodology:** National and international bibliographic review in the databases with search of published articles, consultation of books and sites of the database Pubmed, Scielo, Cochrane library. **Conclusion:** Diagnostic methods that are sufficiently sensitive and accurate in the early disease course and are universally available are still under development, although current developments in the field of genetic engineering may open new avenues for the creation of innovative tests in the future.

## INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa febril aguda causada por leptospiras patogênicas transmitidas pelo contato com urina de animais infectados. Seu espectro clínico varia desde quadros oligossintomáticos, de evolução benigna, a formas graves e fulminantes. A síndrome de Weil, descrita como icterícia, insuficiência renal e hemorragias, é a manifestação clássica de leptospirose grave, onde a letalidade chega a 50% quando ocorre a síndrome de hemorragia pulmonar.(1,2)

O diagnostico precoce é difícil, em parte, devido a natureza inespecífica dos sintomas que são semelhantes a outras doenças febris agudas, mas, principalmente pela escassez de métodos laboratoriais que sejam suficientemente sensíveis e específicos, baratos, fáceis de usar e interpretar, que estejam amplamente disponíveis e dê os resultados em poucas horas.(3)

A leptospirose é a principal zoonose bacteriana do mundo e tem o seu reconhecimento na fase inicial um passo crítico na abordagem terapêutica, pois o início

em tempo hábil da antibioticoterapia demonstrou valor prognóstico ao reduzir a progressão para as formas graves e potencialmente fatais. Além disso, um possível tratamento precoce poderia minimizar os gastos com hospitalização, bem como reduzir o custo social, em termos de anos potenciais de vidas perdidos.(4)

## OBJETIVO

**Primário:** Realizar uma revisão bibliográfica acerca dos atuais métodos diagnósticos precoces da leptospirose.

**Secundário**: Analisar a sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

## METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa na bibliografia médica para identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional. Esta revisão sistematizada utilizou como bases de dados: PubMed, SciELO, Cochrane library. A pesquisa para identificação de publicações no PubMed foi realizada em 20/03/2018, utilizando a seguinte estratégia de busca: ("leptospirosis"[Mesh]) AND “diagnosis"[Mesh] Filters: 10 years, humans, que encontrou 485 artigos. Para a pesquisa nas outras bases foram acrescentados os termos, “PCR” e “leptospirose”. Realizou-se ainda busca de referências citadas no manual do Ministério da Saúde: Leptospirose - diagnóstico e manejo clínico de 2014 e em 2 livros-texto que abordam o tema, em português, disponíveis na biblioteca do Unifeso, publicados no ano de 2015.

Das 488 fontes pesquisadas, excluiu-se 470 artigos, obedecendo critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. A pesquisa totalizou com 18 fontes bibliográficas.

**Fatores de inclusão e exclusão na revisão sobre diagnóstico precoce da leptospirose em fase aguda.**

Critérios de inclusão

- Estudos nos últimos 10 anos (a partir de 2008).
- Artigos sobre diagnóstico precoce da leptospirose.
- Estudos sobre métodos diagnósticos atualmente disponíveis.
- Estudos envolvendo as perspectivas futuras.
- Estudos em português e inglês.

Critérios de exclusão

- Artigos sobre tratamento e profilaxia da leptospirose.
- Estudos envolvendo a patologia da doença.

- Artigos de estudos microbiológicos.
- Estudos abordando outros aspectos da doença que não o diagnóstico precoce.

## DESENVOLVIMENTO

### Etiopatogenia

A Leptospirose é causada por bactérias helicoidais (espiroquetas) que pertencem ao gênero Leptospira, microrganismos aeróbicos obrigatórios, flexíveis e móveis, medindo em geral de 6 a 20 um de comprimento e cerca de 0,1 de diâmetro. A espécie de maior importância e patogênica aos seres humanos é a *Leptospira interrogans.* (5,6,7)

O *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato-de-esgoto) é o maior portador de leptospiras patogênicas. Esses roedores sinantrópicos são colonizados por espiroquetas nos túbulos renais, excretando-as na urina alcalina durante seu ciclo de vida. A infecção acontece, na maioria das vezes, através do contato indireto com água contaminada com a urina desses ratos infectados. As leptospiras penetram através de abrasões na pele, ou mesmo em mucosas íntegras, como conjuntiva ocular e boca. O patógeno se multiplica e se dissemina no sangue para todos órgãos e tecidos, mas com predileção para o músculo esquelético, rins, coração e fígado.

O mecanismo exato pelo qual as Leptospiras patogênicas causam doença ainda não foi compreendido em sua totalidade, embora se pense que ocorra uma vasculite sistêmica, onde o dano endotelial e a fragilidade capilar levem às hemorragias observadas nos diversos órgãos afetados. As lesões celulares ocorrem principalmente devido a presença de leptospiras e de seus antígenos nos tecidos do hospedeiro. Esses agentes zoonóticos aderem-se às células endoteliais danificando-as através de múltiplas vias, tendo como principais alvos as junções intercelulares, principalmente junções aderentes, levando a hiperpermeabilidade vascular e doença grave in vivo.

O rim é um órgão alvo comum na leptospirose, afetando 44 a 67% dos doentes, e a insuficiência renal aguda (IRA) é devido principalmente à ação nefrotóxica direta das leptospiras e suas toxinas com indução de resposta imune, determinando nefrite intersticial aguda (NIA) que é a manifestação clínica e patológica mais comum.

Na leptospirose, há comprometimento pulmonar em 20 a 70% dos casos. Raramente necrose celular foi observada. Na realidade, o que parece acontecer é um desarranjo prévio das células, semelhante ao que acontece nos demais órgãos como o fígado, e, dessa forma, reforçando a possibilidade da lesão predominante ser na junção aderente das células, em uma espécie de padrão comum de lesão da membrana

celular. Como resultado da lesão dos capilares pulmonares há o extravasamento de células sanguíneas. Todas essas alterações podem levar à hemorragia intra-alveolar e à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), muitas vezes fatal. O envolvimento hepático é geralmente transitório, porque ele se deve à disfunção das células hepáticas, e não da perda de hepatócitos em si. A icterícia é uma manifestação importante da disfunção hepática e se deve, principalmente ao aumento da bilirrubina conjugada por perturbações na excreção biliar levando a uma colestase intra-hepática. (9,12)

**Sintomatologia**

A doença possui um amplo espectro clínico que inclui desde formas assintomáticas até doença grave associada a manifestações fulminantes. O período de incubação varia de 2 a 20 dias (em média, 7 a 10 dias) e após esse período evolui para duas apresentações clínicas clássicas: a forma anictérica, presente em até 90% dos casos, de curso benigno; e a forma ictérica, que embora menos comum, possui pior prognóstico, com altas taxas de mortalidade.

Com finalidade didática, as apresentações clinicas da leptospirose são divididas de acordo com as fases evolutivas da doença: a fase precoce (leptospirêmica) e a fase tardia (fase imune). Nessa primeira fase, que pode durar de 3 a 9 dias, as leptospiras são encontradas no sangue, líquor e outros tecidos. Dentre os principais sintomas encontra-se um início súbito de febre alta (39ºC a 40ºC) com calafrios, mialgia intensa, anorexia, náuseas e vômitos, cefaleia semelhante à da dengue com dor retro-orbitária e fotofobia.

A síndrome de Weil é a manifestação clássica da leptospirose grave, e caracteriza-se pela tríade de icterícia, insuficiência renal e hemorragias. A icterícia parece estar associada à colestase, sendo considerada característica por apresentar tonalidade alaranjada intensa (icterícia rubínica). Por geralmente estar associada a síndrome de Weil, em geral marca pior prognóstico, embora manifestações graves também possam ocorrer em pacientes anictéricos. A síndrome da hemorragia pulmonar associada à leptospirose (LPHS) é frequentemente subdiagnosticada. Seus sintomas aparecem entre o 4º e o 6º dia da doença e inclui dor torácica, tosse seca, dispneia, expectoração hemoptoica com hemorragia pulmonar, podendo levar à morte em menos de 72 horas.

Embora a sufusão conjuntival e a mialgia em panturrilhas e região lombar, sejam peculiares da leptospirose, nenhum desses sinais clínicos da fase precoce da doença é

suficientemente sensível ou específico para diferencia-la de outras causas de síndrome febril aguda. Esse atraso é deletério pois o tratamento antibiótico é mais eficaz se instituído na fase inicial da doença, idealmente antes do quinto dia de início dos sintomas. Uma vez que até 15% dos doentes evoluem com as formas graves, essa medida pode exercer grande impacto na mortalidade, que atualmente é de 15% na doença de Weil e 70% na LPHS. (2,6,14)

## DIAGNÓSTICO

### Exames inespecíficos

- No hemograma completo pode ser observado leucocitose (> 12.000 leucócitos) com desvio para a esquerda, assim como acontece nas demais doenças bacterianas sistêmicas. Anemia e plaquetopenia são frequentes, em especial nas formas graves. A taxa de sedimentação de eritrócitos é elevada.
- Uréia e creatinina se elevam proporcionalmente ao grau de IRA. Sempre encontram-se elevadas quando há icterícia, marcadamente na síndrome de Weil. Pode haver proteinúria, piúria e hematúria microscópica. A calemia é normal ou reduzida, hipercalemia é rara.
- Testes de função hepática evidenciam pequena elevação de aminotransferases, sendo que a TGO (AST) pode estar mais alta que a TGP (ALT) importante diferencial entre a febre amarela e as hepatites, onde o aumento das enzimas hepáticas é mais acentuado nesta última. Os níveis de bilirrubinas, em especial a fração direta, e fosfatase alcalina estão aumentados.
- O tempo de protrombina está alargado, especialmente nas formas graves.
- O estudo da gasometria arterial costuma revelar acidose metabólica e hipoxemia nos casos mais graves
- A CPK está elevada devido à lesão muscular, e quando existe dano ao miocárdio a CPK-MB também se eleva. Quando há envolvimento pancreático a amilase eleva-se.
- O líquor altera-se mesmo quando não há evidência de dano neurológico. Apresenta-se com pleocitose às custas de mononucleares, claro, glicose normal e proteína levemente elevada.
- Exames de imagem do tórax, como radiografia e tomografia

computadorizada, costuma evidenciar infiltrado intersticial bilateral, além de condensação alveolar nos casos de hemorragia pulmonar. (6)

Esses achados laboratoriais gerais podem apenas sugerir o diagnóstico de leptospirose, devido sua natureza inespecífica. Dessa forma, o diagnóstico só pode ser confirmado por meio de testes microbiológicos específicos. (3)

**Exames específicos**

Visualização direta por exame microscópico

A microscopia de campo escuro é capaz de detectar leptospiras presentes no sanue ou líquor precocemente, já na 1ª semana de doença. Todavia, é um método de baixa sensibilidade, uma vez que o limite de detecção do exame é de aproximadamente 104 leptospiras/ml de sangue ou urina e a bacteremia na fase aguda gira em torno de 102 a 106 leptospiras/ml.

Além disso, o equipamento raramente está disponível, e necessita de técnicos bem treinados, ou os resultados podem ser afetados, podendo levar a uma classificação errônea de fios de fibrina ou outros artefatos como leptospiras. (3,6,14,18)

Isolamento em meio de cultura

As leptospiras podem ser isoladas a partir do sangue ou líquor nos primeiros 7 a 10 dias de doença. A hemocultura deve ser realizada inoculadando-se 5-10 ml de sangue colhidos durante a fase de leptospirêmia, em meio EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) ou meio Korthof modificado.

Alternativamente, é possível isolar leptospiras a partir da urina, sendo o espécime clinico mais adequado para o isolamento na fase de leptospiúria, que ocorre aproximadamente 1 semana após inicio dos sintomas. Como dito, o líquor também pode ser utilizado, ao inocular 0,5 ml de LCR em 5 ml de meio de cultura semi-sólido.

Apesar da cultura ser um método diagnóstico definitivo, ela possui baixa sensibilidade, e aliado ao crescimento lento das leptospiras no isolamento primário, que pode levar até 4 semanas, torna esse método inútil para o diagnóstico precoce. (3,6,14,18)

Detecção de anticorpos

Teste de microaglutinação (MAT)

Em geral os anticorpos são detectados no sangue entre 5 a 7 dias após o início dos sintomas. O MAT é o método padrão-ouro para o diagnóstico sorológico definitivo mais utilizado, em especial na fase tardia da leptospirose.

O teste é realizado misturando-se amostras de soro do paciente com culturas

leptospirais na proporção de 1:1, que devem ser incubadas por 2 - 4 h a 30°C. Após esse período, a mistura é submetida a microscopia de campo escuro para avaliar aglutinação. Quando a proporção de leptospiras livres é menor que 50% em relação ao controle a reação é considerada positiva. O teste detecta anticorpos IgM e IgG de cada sorogrupo. Dessa forma, o painel de antígenos deve incluir os sorogrupos e sorovares mais comuns.

Para diagnóstico definitivo pelo MAT é preciso realizar o pareamento das amostras no intervalo de 14 a 21 dias (máximo de 60 dias). Um aumento de quatro vezes nos títulos entre amostras de fase aguda e tardia deve ser observada. Na ausência de amostras de soro pareadas, a confirmação da infecção aguda torna-se difícil. Essa constatação, em grande parte, deriva do fato que o ponto de corte que confirma a infecção atual é baseado em parâmetros epidemiológicos. Assim, em locais onde a doença é incomum, títulos tão baixos iguais a 100, já podem indicar infecção atual. Mas, em áreas onde a doença é endêmica, títulos altos de 400 geralmente são aceitos.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, um caso de leptospirose é confirmado pelo MAT, quando um dos critérios a seguir estão presentes, além de sinais e sintomas compatíveis a doença:(2)

- soroconversão: primeira amostra negativa e a segunda positiva com título ≥ 200;
- Aumento de quatro vezes ou mais nos títulos, entre as duas amostras coletadas, em testes quantitativos;
- Quando não houver disponibilidade de duas ou mais amostras, um título ≥ 800 confirma o diagnóstico.

Um dos grandes entraves para utilização do MAT reside no fato de ser um procedimento trabalhoso com a necessidade de manutenção de antígenos vivos de leptospirose, o que limita sua realização a laboratórios de referência. Além disso, o alto grau de reação cruzada entre os sorovares dificulta a interpretação do resultado. Por fim, a sensibilidade do MAT na fase aguda não é alta, e os pareamentos sorológicos são necessários para confirmar o diagnóstico. (3,6,14,18)

ELISA

O ELISA é um teste sorológico amplamente utilizado para detecção de IgM contra antígenos de *Leptospira spp.* A detecção de anticorpos é possível entre o 5º e 8º dia de doença, ou seja, de forma mais precoce no curso da doença do que o MAT. Os resultados são obtidos em 2 a 4 horas e apenas um treinamento mínimo é necessário. Entretanto, o teste pode não diferenciar as diversidades de cepas circulantes, deixando-

o bem menos sensível em relação ao MAT. Um teste ELISA positivo necessita de confirmação laboratorial por meio do MAT, PCR ou cultura, para um diagnóstico sorológico conclusivo.

Embora, de acordo o Ministério da Saúde do Brasil, um paciente com sinais e sintomas compatíveis com leptospirose e um teste ELISA IgM positivo, também confirme o diagnóstico. (3,6,14,18)

Métodos moleculares

Detecção de DNA

Nas duas ultimas décadas, a detecção de DNA de leptospiras em laboratórios clínicos, por reação em cadeia de polimerase (PCR), tem se firmado como o método de escolha para o diagnostico precoce da leptospirose, principalmente devido à sua alta sensibilidade e especificidade.

A recente introdução da PCR em tempo real (RT-PCR), por meio da tecnologia SYBR Green ou Taqman, fornece um resultado ainda mais rápido e sensível do que a PCR convencional.

Nesses métodos, o DNA bacteriano pode ser amplificado a partir dos mais variados espécimes clínicos como sangue, urina, líquor (LCR), humor aquoso e até tecidos. Em seguida, alguns genes como secY, flagelina, lipL32, são utilizados como alvos para a detecção do microrganismo.

Ensaios utilizando PCR determinaram como limite de detecção do exame de 100-1000 bactérias/ml de sangue ou urina. Com esse método, o diagnostico já pode ser estabelecido em fases muito inicias da infeção, antes do início da produção de anticorpos. Por outro lado, torna-se mais difícil detectar o DNA leptospiral com o avançar da doença, reduzindo progressivamente sua sensibilidade. A positividade do teste indica apenas que alguma leptospira patogênica está presente na amostra, mas não revela o sorovar.

Recentemente, variados métodos de amplificação isotérmica foram desenvolvidos, com destaque para a amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP). Esse método é capaz de amplificar uma sequência de DNA em aproximadamente 1h, sob condições isotérmicas, portanto, sem a necessidade de termocircladores. Assim como os métodos PCR, o LAMP possui alta especificidade, ganhando em praticidade e eficiência, uma vez que os resultados são avaliados a olho nu.

Um recente estudo de base hospitalar em São Miguel, uma ilha portuguesa nos Açores, na qual a leptospirose é endêmica, validou o uso da PCR em tempo real (qRT-

PCR) seguido de alta resolução de fusão (HRM) para o diagnóstico precoce da leptospirose em menos de 2 horas, no mesmo dia em que o paciente é admitido no hospital.

O qRT-PCR-HRM gera diferentes perfis de curvas de fusão que, por sua vez, correspondem às variações da sequência de DNA, sendo dessa forma capaz de detectar Leptospiras em amostras biológicas humanas com 100% de precisão, além de diferenciar o sorovar infectante. A técnica é ainda mais sensível que o nested PCR nos primeiros sete dias de doença, além de ser mais barata e de fácil interpretação.

Dessa forma, devido a alta especificidade (100%) e sensibilidade (100%) da qRT-PCR-HRM em regiões endêmicas, torna o teste laboratorial de escolha em um ambiente clínico, ao fornecer um diagnóstico precoce e inequívoco, necessário para decisões terapêuticas imediatas.

Todavia, o grande fator limitante do uso dos métodos moleculares atuais ainda é o alto custo devido a necessidade de perícia técnica e equipamentos, o que limita sua aplicabilidade como exame de rotina, especialmente em regiões com poucos recursos. (3,6,15)

**Perspectivas Futuras**

Genoma

A despeito da intensa investigação e dos recentes avanços, ainda é necessária uma melhor compressão dos diversos antígenos e dos alvos genéticos das leptospiras de importância médica. Entretanto, recentemente os genomas de 5 *Leptospira spp.* (L. biflexa, L. interrogans, L. santarosai, L. borgpetersenii e L. licerasiae) foram sequenciados com sucesso.

O estudo do genoma dessas Leptospiras patogênicas e não patogênicas revelou que 656 genes são patogênicos, sendo que aproximadamente 60% destes apresentam função desconhecida, que pode refletir a existência de mecanismos de virulência que são próprios das variantes patogênicas. Essa nova informação poderá ser usada para identificar novos alvos diagnósticos para detecção de antígenos específicos ou mesmo do próprio material genético. (3,14)

Testes multiplexados

A leptospirose compartilha manifestações clinicas semelhantes com outras doenças febris agudas, o que torna o diagnóstico diferencial, principalmente no curso inicial da doença, de difícil execução. A criação de testes multiplexados de PCR ou anticorpos de leptospirose associados a outras doenças febris, poderia permitir em uma

única amostra, a diferenciação e detecção desses agentes etiológicos. Essa ferramenta poderia ser utilizada para diferenciação simultânea por exemplo, com um ensaio multiplex de PCR em tempo real, de leptospirose, rickettsioses, dengue além de outras infecções hemorrágicas virais, auxiliando a tomada de decisões terapêuticas. No entanto, como a leptospirose pertence ao grupo das doenças tropicais mais prevalentes em países em desenvolvimento, ela tem sido sistematicamente negligenciada, em grande parte por não ser considerada economicamente viável. (3,14)

Biomarcadores

A leptospirose é uma doença que possui um espectro clínico extremamente amplo, mas somente uma minoria evolue para as formas graves, ainda que infectados pelo mesmo sorovar. O por quê dessa heterogeneidade ainda não foi completamente elucidado, embora se pense que exista uma contribuição mútua entre fatores do patógeno e do hospedeiro.

De qualquer forma, a identificação marcadores de doença grave, poderiam ajudar a prever um desfecho desfavorável, podendo antever medidas terapêuticas salvadoras. Com esse objetivo, um composto que tem sido estudo é o óxido nítrico (NO), um mediador crucial da disfunção endotelial, que possivelmente estaria aumentado na leptospirose grave. Tal hipótese se confirmou através de dois estudos separados em um intervalo de seis anos, ao dosar os níveis séricos de NO nos pacientes com leptospirose sintomática. O NO impulsiona o estresse oxidativo e, provavelmente, desempenha um papel importante na lesão de órgãos-alvo da doença.

Outra ferramenta promissora no estudo da resposta inflamatória na leptospirose aguda é a proteômica, sendo a melhor maneira de avaliar o estado funcional celular. Mais recentemente, uma análise proteômica comparativa entre uma leptospirose leve e grave, identificou um grupo de proteínas, das quais a apolipoproteína A-I (APOA-I), a transferrina (TF), a amilóide sérica A (SAA), a transtirretina (TTR) fazem parte, que foram expressas de formas distintas entre a forma leve e a de maior gravidade.

Além disso, a composição genética do indivíduo parece desempenhar um papel importante na suscetibilidade à leptospirose. Estudos analisaram variações do antígeno leucocitário humano (HLA), entre pacientes com história pregressa de leptospirose com grupo de controle. Os autores evidenciaram que os alelos nos locos HLA-A e B, além de haplótipos de HLA, estavam associados de forma significativa à suscetibilidade do hospedeiro no desenvolvimento dessa doença. (16,17)

## CONCLUSÃO

De acordo com os estudos, a cultura e o MAT se mantem como o padrão-ouro para o diagnóstico da leptospirose, no entanto, esses métodos são ineficazes no diagnóstico precoce da doença. A cultura é limitada pelo lento crescimento do patógeno e o MAT além de trabalhoso, necessita de soros pareados, o que dificulta a confirmação da infecção aguda em amostra isolada.

Embora a maioria dos casos de leptospirose ainda sejam diagnosticados por métodos sorológicos tradicionais, como o ELISA, eles apresentam baixa sensibilidade para a fase inicial da infecção, além necessitarem de confirmação laboratorial em caso positivo.

Atualmente, os métodos moleculares como o PCR em tempo real são os mais adequados no diagnóstico precoce, confirmando uma amostra antes mesmo do início da produção de anticorpos. Técnicas promissoras recentemente desenvolvidas corroboram essa impressão, demonstrando altas taxas de precisão. Entretanto, os testes baseados em PCR ainda são restritos a grandes centros de referência, necessitando de equipamentos e perícia técnica, o que reduz sua aplicabilidade em um ambiente clínico, especialmente nos países em desenvolvimento.

A engenharia genética, com estudo das sequências genômicas, está perto de elucidar por completo a patogênese da leptospirose, fornecendo dados para o desenvolvimento de testes diagnósticos que sejam não somente mais eficientes e precisos, mas igualmente disponíveis e aplicáveis. Nessa direção, encontram-se os testes rápidos multiplexados, que poderão futuramente ser capazes de diferenciar em um contexto clínico, a leptospirose e a dengue, sendo muito útil em locais onde elas são endêmicas, encerrando, dessa forma, um prognóstico mais favorável a esses doentes.

Mais recentemente, as pesquisas estão concentradas na identificação de biomarcadores que irão sinalizar a evolução para leptospirose grave. Estudos evolvendo análise proteômica do hospedeiro, a genômica do patógeno, além do papel de citocinas e do óxido nítrico no estresse oxidativo, ajudarão a lançar luz sobre os fatores preditores de doença grave no futuro.

## REFERÊNCIAS

1. Daher EDF; Abreu KLS; Junior GBS. Insuficiência renal aguda associada à leptospirose. J BrasNefrol 2010;32(4):408-415. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000400010.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento de

Vigilância das Doenças Transmissíveis. Leptospirose – diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 44p. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/02/Miolo-manual-Leptospirose-17-9-2014.pdf

3. Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis NA, Durski K, Hartskeerl RA. Rapidtests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014. Jan;78(1):1-8. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.012. PMID: 24207075

4. Souza VMM, Arsky MLNS, Castro APB, Araujo WN. Anos potenciais de vida perdidos e custos hospitalares da leptospirose no Brasil. Rev Saúde Pública 2011. Dec;45(6):1001-8.

5. Diament D, Lomar AV, Brito T. Leptospiroses. In: FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. 5. Ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 2 v. P. 1519-1535.

6. Damasco PV, Menezes VM, Friedrich AW. Leptospirose. In: TAVARES,W.; MARINHO, L.A.C. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. P. 753-760.

7. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001. Apr. 14 (2):296-326. DOI: 10.1128/CMR.14.2.296-326.2001. PMID: 11292640

8. Santos AAN, Figueira CP, Reis MG, Costa F, Ristow P. Heterogenic colonization patterns by Leptospira interrogans in Rattusnorvegicus from urbanslums. Brazilian Journal of Microbiology. 2015 Feb 2; vol.46, n.4, pp.1161-1164. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246420140873.

9. De Brito T, Silva AMGD, Abreu PAE. Pathologyandpathogenesisofhumanleptospirosis: a commentedreview. RevInstMedTropSao Paulo 2018;60:e23. DOI: 10.1590/s1678-9946201860023. PMID: 29846473

10. Helmerhorst HJ, van Tol EN, Tuinman PR, de Vries PJ, Hartskeerl RA, Grobusch MP, et al. Severepulmonarymanifestationofleptospirosis. Neth J Med 2012 Jun;70(5):215-21. PMID: 22744922

11. Sato H, Coburn J. Leptospirainterrogans causes quantitativeandmorphologicaldisturbances in adherensjunctionsandotherbiologicalgroupsofproteins in humanendothelialcells. PLoSNeglTropDis 2017 Jul 27;11(7): e0005830. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005830. PMID: 28750011

12. Gouveia EL, Metcalfe J, Carvalho ALF, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queirroz A, et al. Leptospirosis- associatedSeverePulmonaryHemorrhagicSyndrome, Salvador, Brazil. EmergInfectDis 2008 Mar; 14(3): 505–508. DOI: 10.3201/eid1403.071064. PMID: 18325275

13. Miyahara S, Saito M, Kanemaru T, Villanueva SYAM, Gloriani NG, Yoshida S. DestructionofthehepatocytejunctionbyintercellularinvasionofLeptospira causes jaundice in a hamstermodelofWeil'sdisease. Int J ExpPathol. 2014 Aug;95(4):271-81. DOI: 10.1111/iep.12085. PMID: 24945433

14. Toyokawa T, Ohnishi M, Koizumi N. Diagnosisofacuteleptospirosis. Expert RevAntiInfectTher. 2011 Jan;9(1):111-21. DOI: 10.1586/eri.10.151. PMID: 21171882

15. Esteves LM, Bulhões SM, Branco CC, Carreira T, Vieira ML, Soleck MG, et al. DiagnosisofHumanLeptospirosis in a Clinical Setting: Real-Time PCR High ResolutionMeltingAnalysis for DetectionofLeptospiraattheOnsetofDisease. Sci Rep. 2018 Jun 15;8(1):9213. DOI: 10.1038/s41598-018-27555-2. PMID: 29907838
16. Senaka R, Chaturaka R, Shiroma MH, Sumadhya FD. Currentimmunologicalandmolecular tools for leptospirosis: diagnostics, vaccine design, andbiomarkers for predictingseverity. Ann ClinMicrobiolAntimicrob. 2015 Jan 16;14:2. DOI: 10.1186/s12941-014-0060-2. PMID: 25591623
17. Chin VK, Lee TY, Lim WF, WanShahriman YWY, Syafinaz AN, Zamberi S. Leptospirosis in human: Biomarkers in host immune responses. Microbiol Res. 2018 Mar;207:108-115. DOI: 10.1016/j.micres.2017.11.015. PMID: 29458845
18. Picardeau M. Diagnosisandepidemiologyofleptospirosis. Med Mal Infect 2013 Jan;43(1):1-9. DOI: 10.1016/j.medmal.2012.11.005. PMID: 23337900

# RECONSTRUÇÃO DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR DO JOELHO COM A UTILIZAÇÃO DOS TENDÕES FLEXORES: UM RELATO DE CASO

*RECONSTRUCTION OF THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT OF THE KNEE WITH THE USE OF FLEXORES TRENDS: A CASE REPORT*

***Lucas P. Gregório[1]; Sandro Silos[2]; Eduardo Guarilha[3]***

Descritores: ligamento cruzado anterior; lesão; tratamento.
Keywords: Anterior cruciate ligament; injur;, therapy.

**RESUMO**

**Introdução**: O ligamento cruzado anterior (LCA) é uma estrutura imprescindível para o joelho, uma vez que atua restringindo a instabilidade anterior e a rotação interna da tíbia, auxiliando assim na estabilidade da articulação femorotibial. A lesão do LCA é a lesão mais frequente do joelho, considerando apenas as roturas ligamentares completas. Acomete principalmente indivíduos jovens e ativos no contexto de práticas esportivas variadas e se caracteriza pela instabilidade articular. **Objetivos:** Verificar o impacto na qualidade de vida após a reconstrução cirúrgica do LCA em um indivíduo jovem e ativo praticante de atividades desportivas. **Métodos:** As informações contidas neste trabalho foram adquiridas por meio de entrevista com o paciente, revisão do prontuário, registro fotográfico do exame de imagem diagnóstico ao qual o paciente foi submetido e revisão da literatura especializada. **Relato de caso:** R.A.A, sexo masculino, 32 anos, negro, natural de Teresópolis – RJ, procurou o especialista em joelho após conviver por um longo período com uma instabilidade articular femorotibial que começou a impactar negativamente sua qualidade de vida, pois em alguns movimentos específicos realizados com o membro inferior ele observava um falseio do joelho direito. O paciente relata ter sofrido uma lesão há aproximadamente 13 anos no joelho direito durante uma partida de futebol. Após exame físico e ressonância magnética do joelho afetado foi diagnosticada lesão do LCA e optou-se pela reconstrução cirúrgica. **Conclusão:** De acordo com o trabalho, observou-se um impacto significativamente positivo da cirurgia de reconstrução do LCA sobre a qualidade de vida do paciente abordado.

[1] Acadêmico do Curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Orgãos - lucasgre.p@gmail.com
[2] Ortopedista e Professor do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos
[3] Cirurgião de joelho do hospital das clínicas de Teresópolis (HCTCO)

**ABSTRACT**

**Background**: The Anterior Cruciate Ligament (ACL) is a indispensable structure for the knee, since it ensures the limitation of the anterior instability and the internal rotation of the tibia, supporting the femorotibial joint stability. The ACL lesion is the most common lesion of the knee, taking only the complete ligamentous rupture into acount. It affects mainly young people and active in various sport activities and it characterizes itself by the joint instability. **Aims**: Check the impact in the quality of life after surgical reconstruction of the ACL of a young and active in sports person. **Methods**: The information included in this report were obtained through an interview with the patient, medical records review, photographic record of the diagnostic exams of the patient and specialized literature review. **Case Report**: R.A.A, male, 32 years old, black, born in Teresópolis – RJ, sought a knee specialist after a long time living with a femorotibial joint instability which started to impact negatively his quality of life, since in some specific movements he performed with his lower member he observed a misrepresent of his right knee. The patient told he suffered a right knee lesion 13 years before during a football match. After the physical exam and magnetic resonance imaging of the affected knee it was diagnosed the ACL lesion and it was decided to perform a surgical reconstruction. **Conclusion**: According to the report, it was observed a significantly positive impact in the quality of life of this patient after the ACL reconstruction surgery.

## INTRODUÇÃO

Os Ligamentos cruzados associam-se à estabilidade do joelho e localizam-se no centro da articulação, isto é, são ligamentos centrais. O ligamento cruzado posterior (LCP) e o ligamento cruzado anterior (LCA), são extra sinoviais, apesar de intra-articulares. Eles recebem essa denominação devido sua inserção tibial, e por se cruzarem no centro do joelho com um formato semelhante à letra x.[1]

Embriologicamente os ligamentos cruzados aparecem ao redor do 45º dia de gestação, juntamente com os ligamentos colaterais.[2] Histologicamente os ligamentos são constituídos por bandas de colágeno denso com escasso material celular. São estruturas preparadas para suportar tensões lineares. Contrastando com os tendões, os ligamentos têm fibras não muito paralelas e uma quantidade de elastina superior aos tendões, conseguindo suportar maiores alongamentos, sem ocorrer danos à sua estrutura.[3]

Anatomicamente o LCA possui, em média, 38mm de comprimento e uma

espessura de 11mm. Sua espessura varia em sua extensão, sendo maior na sua porção mais distal. Alguns estudos evidenciaram estruturas mecanoreceptoras no interior do ligamento, como corpúsculos de Golgi que se orientam paralelamente às fibras colágenas. Foi evidenciada também a presença de fibras sensitivas no interior do ligamento e consequentemente provável sensibilidade dolorosa. A irrigação do LCA depende tanto da artéria genicular média quanto da bola de gordura anterior e sua íntima relação com a membrana sinovial que o envolve. A inervação advém do plexo poplíteo, que tem origem principalmente do nervo tibial posterior.[4]

O ligamento cruzado anterior (LCA) é uma estrutura imprescindível para o joelho, uma vez que atua restringindo a instabilidade anterior e a rotação interna da tíbia, auxiliando assim na estabilidade da articulação femorotibial. A lesão do LCA é uma das lesões mais frequentes do joelho, considerando apenas as roturas ligamentares completas.[5] Acomete principalmente indivíduos jovens e ativos no contexto de práticas esportivas variadas e se caracteriza pela instabilidade articular. Dessa forma, obriga o paciente a reduzir ou até mesmo abandonar sua prática esportiva.[6]

Com o incremento da prática de atividade física pela população geral, tanto a nível profissional quanto a nível recreativo, a cirurgia de reconstrução do LCA é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados pelo ortopedista visto que a reconstrução cirúrgica é atualmente o tratamento padrão em atletas. Em conseguinte, o tratamento cirúrgico evoluiu substancialmente nas últimas décadas o que proporcionou uma grande taxa de sucesso e satisfação dos pacientes operados.[7]

Ademais, diversos fatores influenciam na incidência e na gravidade da lesão do LCA dentre os quais podemos citar fatores extrínsecos e intrínsecos ao paciente em questão. Dos fatores extrínsecos podemos destacar o tipo de esporte/atividade física pratica pelo paciente, o tempo de pratica da atividade até a lesão e a intensidade dos treinos.[8] Já os fatores intrínsecos mais importantes são idade e alguns determinantes genéticos. Um estudo recente comparou um grupo de jogadores profissionais diagnosticados com lesão do LCA com um grupo controle de jogadores profissionais saudáveis e descobriu que variações no gene COL5A1 pode ser um dos fatores de risco não modificáveis para ruptura do LCA. Esse gene é responsável por codificar a cadeia de colágeno alfa-1 e parece regular a associação entre fibras heterotípicas compostas por colágeno tipo I e tipo V estando presentes em músculos, ligamentos e tendões.[9]

No atendimento inicial ao paciente com suspeita de lesão aguda do LCA é fundamental colher a história clínica e submeter o doente ao exame físico do joelho. Na

anamnese é importante esclarecer o tipo de trauma e se houve dor e aumento de volume logo após o incidente. Traumas axiais e angulares geralmente culminam em fraturas, enquanto traumas rotacionais provocam lesões meniscoligamentares, especialmente do LCA. O aumento do volume ocorre devido derrame imediato por sangramento (hemartrose) em até 75% dos casos de lesão do LCA. A dor de início súbito precedida por estalido é frequente nas lesões ligamentares.[10] No caso do paciente R.A.A ocorreu um trauma do tipo rotacional, presença de edema e dor local e estalido logo após o incidente, exatamente como descrito na literatura.

Na execução do exame físico do joelho a palpação demonstra os pontos dolorosos além da presença ou não de derrame articular. Existem alguns testes que aumentam a sensibilidade diagnóstica como o teste de Lachman anterior e posterior e o teste da gaveta anterior e posterior. O teste de Lachman é realizado com o joelho em flexão de aproximadamente 30º, o examinador faz uma tentava de anteriorização ou posteriorização da tíbia em relação ao fêmur, que no caso do paciente estudado foi positivo. Já o teste da gaveta anterior e posterior é realizado com o joelho em flexão de 70º onde se tenta visualizar uma anteriorização ou uma posteriorização da tíbia em relação ao fêmur no momento em que o examinador faz uma leve tração da tíbia em sua própria direção. Este último teste também estava positivo inicialmente. A positividade desses testes indica lesão do LCA/LCP, entretanto a não positividade não exclui a presença de lesão.[11] Isso ocorre porque esses testes possuem alta sensibilidade e baixa especificidade. Em conseguinte, exames complementares tais como a radiografia e a ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser necessários para confirmar o diagnostico e caracterizar melhor a lesão.

O exame radiográfico inicial tem seu valor ao identificar eventuais fraturas ou arrancamentos ósseos. As radiografias devem ser feitas em incidência frontal, perfil e axial da patela em 45º. Segundo relato do paciente, no atendimento inicial após o incidente, não foi solicitada nenhuma radiografia. A RNM traz os melhores subsídios ao diagnóstico de lesões no joelho em casos agudos e permite visualizar lesões ligamentares, meniscais, osteocondrais, afundamentos do platô tibial e algumas fraturas ocultas ao raio X.[12] Este exame foi realizado previamente à cirurgia no caso do paciente estudado.

O que determina a conduta terapêutica mais adequada é o exame clínico do joelho em conjunto com a radiografia simples e a RMN, sempre que disponível deve ser realizada visto que é o exame de imagem que retrata com melhor definição a lesão do

joelho. No contexto de R.A.A, se trata de uma entorse de joelho com hemartrose e sinal clínico de instabilidade anterior. Nesse caso, o tratamento de escolha é o protocolo PREGO por 21 dias e posterior reconstrução cirúrgica do LCA. O protocolo prego consiste em: Proteção (uso de muletas), Repouso (ausência de esforço sobre a articulação), Exercícios (iniciados o quanto antes, após o trauma para manter o tônus muscular), Gelo (3 a 4 sessões/dia com duração de 20 min/sessão, por 3 a 4 dias, para efeito analgésico e anti-inflamatório), Observação (acompanhamento do paciente).

**OBJETIVOS**

Verificar o impacto na qualidade de vida após a reconstrução cirúrgica do LCA em um indivíduo jovem e ativo praticante assíduo de atividades desportivas, por meio da aplicação do questionário SF – 36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short – From Health Survey*). Este é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida.

**MÉTODOS**

Todas as informações contidas neste trabalho foram adquiridas por meio de entrevista com o paciente, revisão do prontuário, registro fotográfico do exame de imagem diagnóstico ao qual o paciente foi submetido e revisão da literatura especializada.

Os critérios de exclusão foram: paciente idoso, com mais de 50 anos, paciente que se negou a participar do trabalho e artigos de relato de caso.

Os critérios de inclusão foram: paciente previamente hígido e sem comorbidades associadas, paciente com idade entre 18 e 50 anos, artigos apenas em língua inglesa e portuguesa.

A pesquisa da literatura foi realizada com a busca de dados nas seguintes bases: PubMed, SciELO, revista brasileira de ortopedia e livros específicos da área de ortopedia. Os termos utilizados foram: lesão/ruptura do LCA, ACL injury, reconstrução do LCA, reconstruction ACL injury. O período de revisão da literatura especializada ficou compreendido entre os meses de setembro à novembro de 2018.

O instrumento escolhido para avaliar o impacto na qualidade de vida após a realização da reconstrução do LCA é o Medical Outcomes Short-Form Health Survey (SF-36) uma ferramenta de avaliação genérica de Saúde. Foi originalmente concebido na língua inglesa e adaptado posteriormente para a língua portuguesa. É um questionário de fácil administração e compreensão, constituído por 36 questões que englobam oito componentes: Capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, aspectos físicos,

aspectos sociais, vitalidade, saúde mental e aspectos emocionais avaliados por 35 questões e mais uma questão comparativa entre a saúde atual e a de um ano atrás. Em conseguinte, a versão para língua portuguesa já foi validada sendo um parâmetro reprodutível e válido para ser utilizado na avaliação da qualidade de vida de pacientes brasileiros.[13]

O estudo está protocolado sob o nº 04633818.9.0000.5247 da comissão de ética e pesquisa do hospital das clínicas de Teresópolis HCTCO, da cidade de Teresópolis, Rio de Janeiro, Brasil.

## RELATO DE CASO

### Anamnese

Paciente R.A.A, sexo masculino, 32 anos, negro, natural de Teresópolis – RJ, residente de Guapimirim- RJ operador industrial, casado, procurou o especialista em joelho após conviver por um longo período com uma instabilidade articular femorotibial que começou a impactar negativamente sua qualidade de vida, pois em alguns movimentos específicos realizados com o membro inferior ele observava um falseio do joelho direito. O paciente relata ter sofrido uma lesão há aproximadamente 13 anos no joelho direito durante uma partida de futebol. O mesmo descreve que o mecanismo envolvido na lesão foi do tipo rotacional, após colisão direta com outro jogador. Logo após o incidente, observou edema local e dor intensa, que o levou a procurar auxílio médico. Nesse momento, o médico do serviço examinou o paciente e prescreveu somente compressas com gelo no local, analgésicos e anti-inflamatórios orais, não solicitando nenhum exame de imagem.

Após esse episódio, o paciente se recuperou parcialmente da lesão e voltou às suas atividades diárias normalmente, com regressão do edema e cessação da dor. Apesar disso, a instabilidade articular femorotibial ainda persistia e era clinicamente significativa. Porém, o paciente relata que essa instabilidade não o impedia de praticar o futebol, mas afetava negativamente sua performance esportiva, o que o incomodava substancialmente. Em conseguinte, devido sua insatisfação com seu próprio desempenho atlético o paciente decidiu procurar o especialista em joelho para elucidar a causa da instabilidade e dar início ao tratamento.

O paciente nega HAS, DM e outras patologias. Nega também alergias medicamentosas, tabagismo, etilismo e cirurgias e internações hospitalares anteriores.

Paciente jovem e ativo, pratica artes marciais por cerca de 9 anos e treina futebol

regularmente na categoria amador com a frequência de uma vez por semana.

**Exame físico**

Paciente em bom estado geral, LOTE, eutrófico, eucárdico e eupneico em ar ambiente.

Ao exame físico do joelho não havia evidencia de derrame articular e o paciente não relatou dor. O teste de Lachman e o teste da gaveta anterior estavam positivos, sugerindo fortemente o diagnóstico de lesão do LCA.

**Hipótese diagnóstica**

Feita a hipótese diagnóstica de ruptura ligamentar do LCA

**Conduta**

O paciente recebeu esclarecimento sobre o tipo de lesão que apresentava, e que por se tratar de um paciente jovem, ativo e praticante de esportes o tratamento mais adequado seria a reconstrução cirúrgica do LCA. Além disso, foi solicitado ao paciente a realização de uma ressonância nuclear magnética do joelho afetado para avaliar melhor a lesão, verificar se havia outras estruturas/ligamentos afetados e programar melhor a cirurgia.

**Exames subsidiários**

O exame solicitado foi a ressonância nuclear magnética do dia 12/04/18, na qual foi evidenciada:

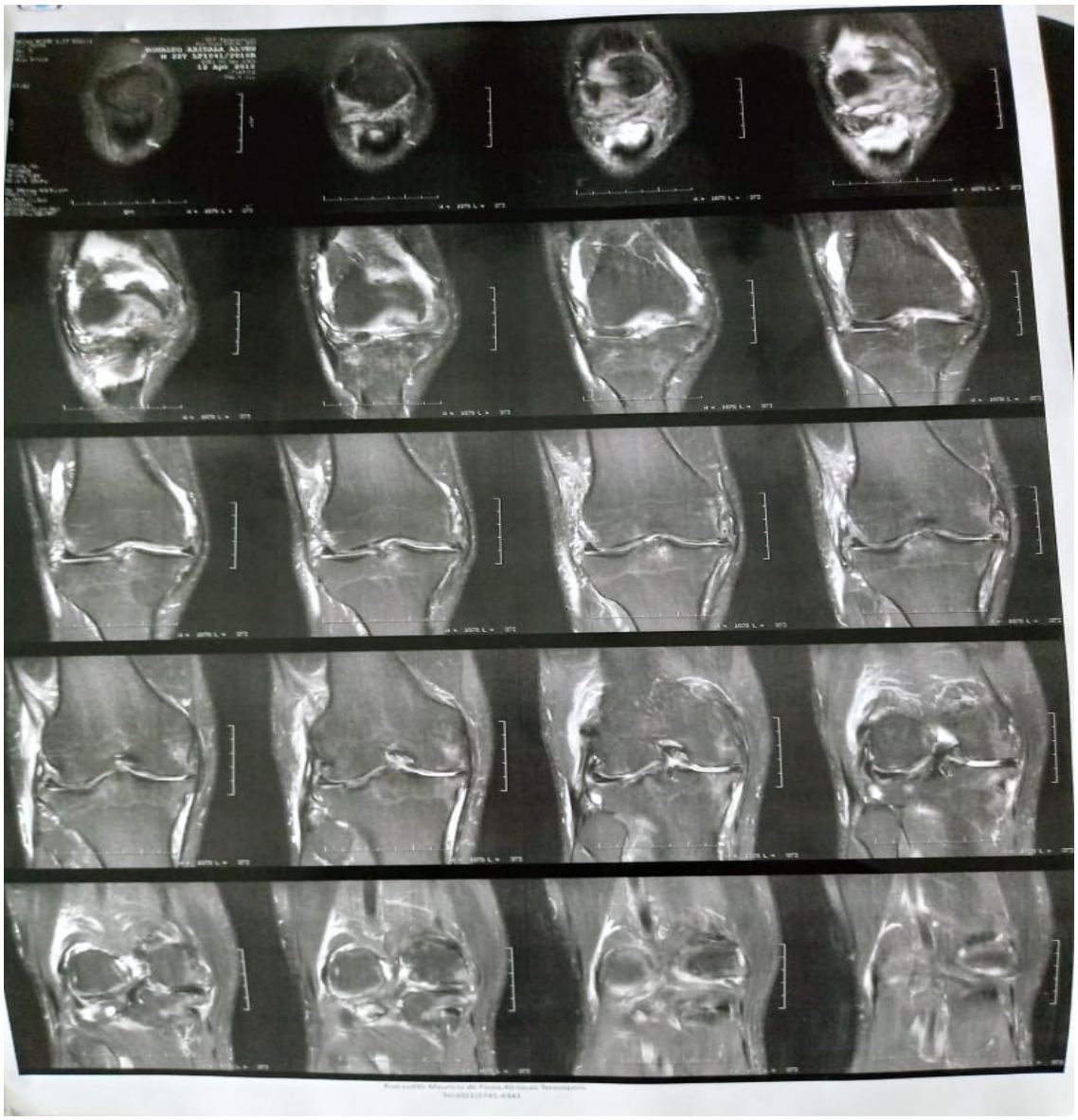
Rotura do ligamento cruzado anterior (sinal elevado em densidade protônica, notando-se tecido com sinal intermediário em T1, sugerindo tecido fibrocicatricial)

Derrame articular associado à sinovite (espessamento da membrana sinovial e irregularidade da gordura de Hoffa.

Gonartrose avançada Impactação patelofemoral associado a condropatia patelar

Lesão do menisco medial e lateral (menisco medial de dimensões reduzidas, apresentando sinal irregular no corno posterior, o qual se estende as superfícies meniscais)

**Imagem 01: ressonância nuclear magnética do dia 12/04/18**



**Conduta cirúrgica**

O paciente foi submetido à artroscopia de joelho D e reconstrução ligamentar do LCA com a utilização dos tendões flexores.

O tratamento cirúrgico baseia-se na substituição do LCA roto por um enxerto tendíneo. A cirurgia pode ser realizada tanto por via aberta quanto por via artroscópica e consiste em inserir o enxerto tendíneo em túneis ósseos perfurados exatamente nos pontos de inserção originais do LCA no fêmur e na tíbia.

Há dois tipos principais de enxertos tendíneos na atualidade: O terço médio do tendão patelar com fragmentos ósseos da patela e da tíbia, e os tendões flexores grácil e semitendíneo. Esta ultima técnica, por ser menos agressiva do ponto de vista cirúrgico e possibilitar uma recuperação mais rápida e ainda não acarretar prejuízo da resistência é hoje a técnica de eleição. Na técnica dos tendões flexores, a fixação femoral é realizada com Endobutton® e a fixação tibial é feita com parafuso de interferência absorvível.[10,11]

A sutura simples ou reinserção do LCA não fornecem resultados satisfatórios.

Na população pediátrica, os princípios gerais de reconstrução do LCA são semelhantes aos dos adultos, com ênfase na redução de danos físicos durante o ato operatório para evitar perturbações no crescimento. Por exemplo, o túnel tibial deve ser orientado mais verticalmente do que no adulto afim de minimizar o dano na fise.[14]

A duração total do procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 90 minutos e não houve qualquer intercorrência durante o ato operatório.

**Evolução**

Logo após a cirurgia, o paciente foi encaminhado ao leito hospitalar onde ficou por observação por um período mínimo de 16 horas. Durante o período pós-operatório imediato recebeu analgesia com os seguintes medicamentos: dipirona e Tenoxicam em regime regular e tramadol S.O.S. Além da analgesia, também foi ofertado ao paciente antibioticoprofilaxia com Cefazolina. Todas as medicações administradas nesse período foram através da via intravenosa. Essa medida é importante para minimizar a ocorrência de infecções que podem prejudicar a recuperação da articulação no pós-operatório. Os micro-organismos mais comumente envolvidos são o Staphylococcus aureus e epidermidis.[15]

Recebeu alta hospitalar com cerca de 20 horas de pós-operatório com as seguintes recomendações: Em caso de dor tomar 1 comprimido de dipirona 1g de 6 em 6 horas. Em relação à antibioticoprofilaxia, foi prescrito Cefalexina 250 mg de 6 em 6 horas durante 7 dias. Além disso, foi prescrito ao paciente sessões de fisioterapia para fortalecimento muscular do membro afetado como tratamento complementar à cirurgia para correção da instabilidade articular do joelho.

Paciente evoluiu sem intercorrências até o momento de alta da unidade hospitalar.

**Prognóstico e acompanhamento**

Atualmente o paciente se encontra no terceiro seguimento pós-operatório. Tem controlado as dores com analgésicos comuns tais como dipirona sódica, e está realizando fisioterapia diariamente para fortalecimento muscular local e assim melhorar a estabilidade articular. Segundo estudo recente da ESKA não há um consenso sobre a reabilitação mais adequada após a reconstrução cirúrgica, quando a lesão do LCA esta associada a lesões da cartilagem articular do joelho, como é o caso do paciente. Do ponto de vista clínico, as decisões a respeito da reabilitação pós-operatória para pacientes submetidos à reconstrução do LCA com lesões da cartilagem articular concomitantes devem ser individualizadas, de acordo com o caso do paciente em

questão.[16]

Optou-se pela realização da viscossuplementação com ácido hialurônico no joelho afetado, como uma medida preventiva de progressão da osteoartrite, visto que o paciente apresentava uma lesão crônica com um certo comprometimento das cartilagens articulares. Este procedimento consiste na injeção intra-articular de ácido hialurônico nas articulações diartrodiais com a finalidade de reduzir a dor e melhorar a função da articulação retardando a evolução da doença.[17]

Um ensaio clínico randomizado comparou o uso do regime único com o regime semanal de viscussuplementação. Um total de 108 participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: O primeiro grupo recebeu aplicação única de seis mililitros de ácido hialurônico enquanto o segundo grupo recebeu três aplicações de dois mimlilitros cada, totalizando ao final das três semanas seis mililitros. Segundo o estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, isto é, ambos os esquemas são eficazes para restaurar a função. Entretanto, o regime das três aplicações semanais foi mais efetivo em reduzir a dor do paciente.[18,17]

## DISCUSSÃO

De acordo com o caso do paciente, a reconstrução do LCA foi realizada tardiamente, cerca de treze anos após a ocorrência da lesão, fato esse que está em contraposição ao preconizado pela literatura que geralmente recomenda um intervalo médio de 6 a 8 semanas após evento agudo, principalmente se o paciente em questão for um atleta de alto nível apresentando instabilidade articular que inviabilize a prática de sua modalidade esportiva ou interfira negativamente em seu desempenho.[19]

Esse fato pode ser explicado, em parte, devido à dificuldade de acesso aos serviços médicos e de saúde visto que o paciente relatou não ter disponibilidade financeira para arcar com os custos do tratamento à época de ocorrência da lesão. Além disso, o município de origem do paciente não conta com serviço especializado em lesões ortopédicas do joelho o que pode ser mais um fator de retardo na busca pelo tratamento adequado, sendo necessário o paciente se deslocar para o Município de Teresópolis – RJ para efetivar o tratamento.

Sendo assim, durante todo o período no qual o paciente ficou sem o tratamento adequado, ele teve que reduzir a frequência de suas práticas esportivas bem como a intensidade das mesmas, a fim de preservar alguma integridade de sua articulação do joelho, já que a instabilidade articular em valgo surgia apenas em situações de maior

estresse, como durante uma corrida por exemplo. Isso acarretou um enorme desconforto e significativa redução da qualidade de vida do mesmo, visto que a prática de exercícios físicos regulares fazia parte de suas atividades diárias.

Em relação ao questionário aplicado ao paciente para avaliação do impacto que a cirurgia causou na sua qualidade de vida é interessante entendermos como os resultados são obtidos após a aplicação do mesmo. Cada uma das 36 questões recebe um escore posteriormente transformado em uma escala que varia de 0 a 100, onde 100 corresponde a um melhor estado de saúde e 0 corresponde a um pior estado. Cada questão é analisada isoladamente de maneira que não há um único valor que resuma toda a avaliação, constituindo-se num estado geral de saúde melhor ou pior. Isso possibilitou evitar o erro de não se identificar os verdadeiros agravos relacionados à saúde do paciente ou mesmo de subestima-los.

Cada domínio do questionário é formado por um conjunto específico de questões, por exemplo, o domínio dor é representado pelas questões sete e oito do questionário. A cada questão é atribuído uma pontuação pré-estabelecida de acordo com a resposta do entrevistado e essa pontuação é inserida numa fórmula matemática que transforma esse escore numa escala que varia de 0 a 100 sendo que quanto maior o valor da escala obtida, melhor é a condição de saúde avaliada.[20,13] De acordo com os dados coletados com o paciente antes da cirurgia, a escala final de cada domínio está disposta na seguinte tabela:

**Tabela 01: Escala do questionário aplicado antes da cirurgia**

| Domínios | Escala |
|---|---|
| Capacidade funcional | 85 |
| Aspectos físicos | 100 |
| Dor | 51 |
| Estado geral de saúde | 87 |
| Vitalidade | 85 |
| Aspectos Sociais | 100 |
| Aspecto Emocional | 33 |
| Saúde Mental | 84 |

Como podemos observar na tabela um, os aspectos mais acometidos antes da cirurgia foram a capacidade funcional, a vitalidade, a dor e o aspecto emocional. A dor provavelmente devido ao processo inflamatório crônico, a vitalidade e a capacidade funcional devido a redução da intensidade na prática esportiva e o aspecto emocional, o mais afetado dos domínios, provavelmente secundário à queda no rendimento esportivo e até mesmo ao afastamento temporário do esporte.

**Tabela 02: Escala do questionário aplicado após a cirurgia**

| Domínios | Escala |
|---|---|
| Capacidade funcional | 95 |
| Aspectos físicos | 100 |
| Dor | 90 |
| Estado Geral de Saúde | 92 |
| Vitalidade | 95 |
| Aspectos sociais | 100 |
| Aspecto Emocional | 100 |
| Saúde mental | 96 |

Como pode ser observado na tabela dois, em todos os domínios avaliados pelo questionário houve um aumento importante da escala final traduzindo um ganho significativo para a qualidade de vida do paciente estudado após a cirurgia. Dentre os domínios, o aspecto emocional foi o que teve um maior ganho em relação aos demais, o que pode ser explicado pela possibilidade de retorno aos esportes com uma frequência e intensidade semelhantes aos níveis habituais do paciente, configurando o melhor indicador de sucesso da reconstrução do LCA.[21] Porém, esse retorno deve ser lento e gradual visto que o rendimento do atleta pode ser prejudicado pela lesão e o mesmo necessita de vastas sessões de fisioterapia para auxiliar no recondicionamento físico.[8]

Um estudo longitudinal prospectivo avaliou 176 indivíduos submetidos à cirurgia de reconstrução do LCA, durante um intervalo de 12 meses. Destes, 121 pacientes (68,8%) retornaram à atividade esportiva prévia à ruptura do LCA. A taxa de retorno foi significativamente maior naqueles pacientes na faixa etária dos 30 anos, o que corrobora com a faixa etária do paciente estudado.[22]

Outro domínio que teve uma recuperação significativa foi a dor, onde o paciente refere ter tido uma melhora da dor, com redução da sua frequência e intensidade. Esse fato pode ser explicado pelo controle do processo inflamatório crônico após a cirurgia e também ao retorno da estabilidade articular tíbio-femoral proporcionada pela mesma.[23]

## CONCLUSÃO

Perante o exposto pelo trabalho, podemos observar um impacto significativamente positivo da cirurgia de reconstrução do LCA sobre a qualidade de vida do paciente abordado. Dentre os oito domínios avaliados pelo questionário, o que mais se destacou em relação ao ganho de pontos no escore foi o Aspecto emocional. Além disso, ficou evidente que a opção pelo tratamento cirúrgico foi a mais adequada a despeito da cronicidade da lesão ligamentar do paciente, visto que o mesmo é jovem, ativo e pratica modalidades esportivas em considerável frequência, fazendo com que o paciente recuperasse a estabilidade articular do joelho e, consequentemente, sua

capacidade de retornar aos esportes com segurança.

## REFERÊNCIAS


1. Moore, Keith L. Anatomia orientada para a clínica/ Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M. R. Agur; tradução Cláudia Lucia Caetano – 8. Ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
2. Hosea T M ,Tria A J Jr., Bechler J R., Embriology of the Knee – In: Scott WN . – The Knee , Mosby ,1994.
3. Burks R T. Gross anatomy. In Daniel D M , Akeson W H , and O'Connor J J.(Eds.),Knee Ligaments: Structure, Function, Injury, and Repair. New York, Raven Press, 1990.
4. Schutte M J,et al: Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament.- J.Bone Joint Surg [Am] 69:243-247,1987
5. Arliani GG, Astur DC, Kanas M, Koleka CC, Cohen M. Lesão do ligamento cruzado anterior: tratamento e reabilitação. Perspectivas e tendências atuais. Rev Bras Ortop. 2012; 47(2): 191-96
6. Smith FW, Rosenlund EA, Aune AK, MacLean JA, Hillis SW. Subjective functional assessments and the return to competitive sport after anterior cruciate ligament reconstruction. Br J Sports Med. 2004;38(3):279–84.
7. Colombet P, Allard M, Bousquet V, de Lavigne C, Flurin PH, Lachaud C. Anterior cruciate ligament reconstruction using four-strand semitendinosus and gracilis tendon grafts and metal interference screw fixation. Arthroscopy. 2002;18(3):232–7.
8. Astur DCA, Xerez M, Rozas J, Debieux PV, Franciozi CE, Cohen M et al. Lesões do ligamento cruzado anterior e do menisco no esporte: incidência, tempo de prática até a lesão e limitações causadas pelo trauma. Rev Bras ortop. 2016; 51(6): 652–656
9. Lulińska-Kuklik E, Rahim M, Domańska-Senderowska D, Ficek K, Michałowska-Sawczyn M, Moska W, et al. Interactions between COL5A1 Gene and Risk of the Anterior Cruciate Ligament Rupture. J Hum Kinet. 2018; 62: 65-71
10. Sizinio, Herbert. Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
11. Comissão de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Ortopedia eTraumatologia. Manual de Trauma Ortopédico. São Paulo: SBOT, 2011.
12. Orlando JN, Leão MGS, Oliveira NHC. Diagnóstico das lesões do joelho: comparação entre o exame físico e a ressonância magnética com os achados da artroscopia. Rev Bras Ortop. 2015; 50(6): 712–719.
13. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36)". São Paulo; 1997. 148 p.
14. Ardern CL, Ekås G, Grindem H, Moksnes H, Anderson A, Chotel F et al. 2018 International Olympic Committee consensus statement on prevention, diagnosis and management of paediatric anterior cruciate ligament (ACL) injuries. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018; 26(4): 989-1010.
15. Burks RT. Infection Management. In: Failed Anterior Cruciate Ligament Surgery. Program end Abstract of the AOSSM Annual Meeting, June 28- July 01, 2001; Keystone, Colorado. Symposium.

16. Thrush C, Porter TJ, Devitt BM. No evidence for the most appropriate postoperative rehabilitation protocol following anterior cruciate ligament reconstruction with concomitant articular cartilage lesions: a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018; 26(4): 1065-1073
17. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. Int J Clin Pract. 2003;57(6):467-74.)
18. Zóboli AAC, Rezende MU, Campos GC, Pasqualin T, Frucchi R, Camargo OP. Ensaio clínico prospectivo e randomizado: regime único e semanal de viscossuplementação. Acta Ortop Bras. 2013; 21(5): 271-5
19. Bollier M, Smith PA. Anterior cruciate ligament and medial collateral ligament injuries. J Knee Surg. 2014; 27(5): 359-68.
20. Severo M, Santos AC, Lopes C, Barros H. Reliability and validity in measuring physical and mental health construct of the Portuguese version of MOS SF-36. Acta Med Port. 2006; 19(4): 281-7
21. Lee DY, Karim SA, Chang HC. Return to sports after anterior cruciate ligament reconstruction – A review of patients with minimum 5-year follow-up. Ann Acad Med Singapore. 2008;37(4):273–8.
22. Almeida A, Valin MR, Ferreira R, Almeida NC, Agostini AP. Correlação entre o resultado da reconstrução artroscópica do ligamento cruzado anterior do joelho e o retorno à atividade esportiva. Rev Bras Ortop. 2014; 49(3): 240–244.
23. Burnham JM, Wright V. Update on Anterior Cruciate Ligament Rupture and Care in the Female Athlete. Clin Sports Med. 2017; 36(4): 703-715

# ASSOCIAÇÃO ENTRE BISFENOL A E FTALATOS E O DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE PRECOCE EM MENINAS

## *ASSOCIATION OF BISPHENOL A AND PHTHALATES AND PRECOCIOUS PUBERTY DEVELOPMENT IN GIRLS*

***Taciana M. Soriano[1]; Walney R. de Sousa[2]***

Descritores: Puberdade Precoce, Disruptores Endócrinos, Dietilexilftalato, Bis-Fenol A-Glicidil Metacrilato
Keywords: Precocious Puberty, Endocrine Disruptors, Diethylhexyl Phthalate, Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate

**RESUMO**

A exposição a produtos químicos presentes no meio ambiente podem afetar as vias moleculares genéticas e epigenéticas, o que leva a alterações no crescimento e desenvolvimento de organismos. Entre essas substâncias, os disruptores endócrinos são uma preocupação especial, poisseres humanos são largamente expostos a esses produtos. Várias substâncias químicas ambientais conhecidas, incluindo ftalatos, como o dietilexilftalato (DEHP) e o bis-fenol A-glicidil metacrilato (ou bisfenol A - BPA), são classificadas como disruptores endócrinos. Eles podem similar, bloquear ou modular a síntese, a liberação, o transporte, o metabolismo e a ligação ou eliminação de hormônios, o que pode desencadear a puberdade precoce central em crianças do sexo feminino. Puberdade precoce é descrita como o início do desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos oito anos de idade em meninas. O objetivo deste estudo é revisar a literatura médica dos últimos anos que analisaram as associações entre a exposição ao BPA e aos ftalatos e a idade do início da puberdade em meninas.

**ABSTRACT**

Exposure to environmental chemicals can affect genetic and epigenetic molecular pathways, and may cause altered growth and development of organisms. Among those exposures, endocrine disrupting chemicals are of a particular concern as humans are abundantly exposed to these chemicals. Several known environmental chemicals, including phthalates, as diethylhexyl phthalate (DEHP) and bisphenol A-glycidyl methacrylate (or bisphenol A - BPA), are classified as endocrine disruptors. They can

[1] Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. taciisoriano@hotmail.com
[2] Professora do Curso de Graduação de Medicina do UNIFESO. walneysousa@uol.com.br

mimic, block or modulate the synthesis, release, transport, metabolism and biding or elimination of hormones, which can trigger central precocious puberty in girls. Precocious puberty is the beginning of secondary characteristics before eight years of age in girls. The aim of this study is to review the medical literature of the last years that analyzed associations between phthalates and BPA exposure and the age of puberty in girls.

## INTRODUÇÃO

Disruptores endócrinos são substâncias exógenas, amplamente usadas nas indústrias, que possuem capacidade de interferir nos sistemas de sinalização celular alterando a função endócrina e causa efeitos adversos à saúde[1,2,3]. Eles podem similar, bloquear ou modular a síntese, a liberação, o transporte, o metabolismo e a ligação ou eliminação de hormônios naturais[4]. Muitas destas substâncias, embora banidas, ainda permanecem e permanecerão por muito tempo na natureza devido a sua alta estabilidade e, mesmo em pequenas quantidades, podem causar efeitos prejudiciais, especialmente quando vários compostos agem em um só alvo[5]. No que diz respeito aos efeitos dessas substâncias, muitos estudos confirmaram que fetos e crianças são mais vulneráveis que adultos à toxicidade, principalmente devido à importância do papel do equilíbrio hormonal no crescimento e desenvolvimento[6,7]. Devido a várias dessas substâncias serem agonistas e/ou antagonistas de esteróides, elas podem causar a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, causando o início precoce ou o atraso da puberdade[1].

A Puberdade Precoce (PP) é uma condição cujo desenvolvimento de características sexuais secundárias ocorrem antes dos 8 anos em meninas (estágio B2 da escala de Tanner)[7,8].A PP afeta aproximadamente 1 a cada 500 meninas e 1 a cada 200 meninos, sendo que a Puberdade Precoce Central (PPC) afeta mais meninas que meninos, em uma relação de, pelo menos, 1:100[9]. A forma mais comum da PP é a PPC[10]. Nos meninos, a PPC é principalmente atribuível à lesões orgânicas[11], enquanto as meninas apresentam tipicamente formas idiopáticas[2,3].Entre as teorias sobre as causas do desenvolvimento da forma idiopática, estão incluídos os fatores genéticos, estresse e exposição a disruptores endócrinos[12].

Entre os disruptores, inclui-se um vasto grupo de compostos, tais como usados em solventes industriais, em plásticos, nos pesticidas, em fungicidas, em produtos farmacêuticos e conservantes[13]. Além destes, também na cadeia alimentar é possível encontrá-los como constituintes de plantas, como as isoflavonas, que existem em

quantidades consideráveis na soja[13]. Bisfenol A (BPA), um dos disruptores mais estudados, é um composto aromático largamente distribuído no meio ambiente como precursor de plásticos e aditivos químicos e possui grande atividade estrogênica[2]. Ésteres ftálicos ou ftalatos (PEs) são produtos utilizados como plastificantes para aumentar a flexibilidade e viabilidade de polímeros e é utilizado para a produção de acessórios domésticos, utensílios médicos, itens infantis e embalagens. Alguns de seus componentes, como o dietilexilftalato (DEHP), mais estudado por seus efeitos tóxicos, podem atuar tanto na via estrogênica, quanto na androgênica[14].

Essas substâncias são amplamente utilizadas na sociedade contemporânea e, há poucos relatos em pesquisas sobre a consolidação do conhecimento dos efeitos que esses disruptoress endócrinos exercem sobre crianças e adolescentes, principalmente no sexo feminino. Isso justifica o interesse em pesquisar trabalhos sobre os mecanismos de ação de substâncias como o BPA e os PEs, e assim suscitar discussão reflexiva acerca do seu uso racional de forma a evitar o surgimento da PPC[11].

## OBJETIVOS

Os objetivos desse estudo é investigar, através da revisão bibliográfica, a associação entre a exposição ao BPA e ftalatos, como o DEHP e o desenvolvimento da puberdade precoce em meninas, uma vez que essa relação tem se mostrado cada vez mais relevante na atualidade.

## MÉTODOS

Procedemos à revisão bibliográfica de artigos científico disponibilizados em bancos de dados como BVS, MEDLINE, SCIELO e PubMed, selecionados dos anos de 1994-2018, principalmente dos últimos 2 anos, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, utilizando os descritores: Puberdade Precoce, Disruptores Endócrinos, Dietilexilftalato e Bis-Fenol A-Glicidil Metacrilato.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Puberdade precoce

Puberdade é a continuação do desenvolvimento da função sexual e a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal do feto para a completa maturação sexual[15]. Evidências clínicas e experimentais indicam que esse eixo encontra-se em condição de supressão durante a infância e é reativado durante a puberdade por mecanismos ainda pouco conhecidos[6]. Durante este período, a maturidade reprodutiva é alcançada através

do desenvolvimento das gônadas e da genitália e o aparecimento de características sexuais secundárias[16]. Ela começa na menina com o aumento das glândulas mamárias (entre 8 e 12 anos), depois surgem os pelos pubianos e por último a menarca[17]. O início da puberdade provém da interação de fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos[3].

A PP é quatro vezes mais prevalente no sexo feminino que no sexo masculino[2,15]. Estudos relataram tendência da redução da idade para o início da puberdade em meninas comparando às últimas décadas[6,18]. Essa condição pode ser causada pela ativação precoce do eixo puberal causando o desenvolvimento isossexual (Puberdade Precoce Central - PPC) e a produção ectópica de gonadotrofinas ou esteróides sexuais causando o desenvolvimento isossexual ou heterossexual (Puberdade Precoce Periférica - PPP)[2,3]. A PPC idiopática é a forma mais comum no sexo feminino (8:1), caracterizada pela ativação antecipada do eixo hipotálamo-hipofise-ovário[2,11].

A regulação do GnRH é devido a um balanço de fatores inibitórios e excitatórios coordenados pelo Sistema Nervoso Central, com o aumento dos fatores estimulantes (glicina, norepinefrina, dopamina, prostaglandinas, serotonina, fatores de crescimento derivados da glia, kisspeptina e o glutamato), e redução de fatores inibitórios (neuropeptídeo Y, β endorfinas, hormônio liberador de corticotrofina, melatonina, a via ácido gama aminobutírico - GABA e neurônios opioidérgicos)[15,3].Recentemente, um neuropeptídeo conhecido como kisspeptina, codificado pelo gene KISS-1 e seu receptor, revelaram-se como principais reguladores do início da puberdade, atuando como potentes estimuladores da secreção pulsátil do GnRH, através da estimulação de esteroides sexuais[19].

Os neurônios GnRH possuem receptores de gonadotrofinas através dos quais o estrogênio e a progesterona podem modular a atividade da kisspeptina[2,19]. O gene KISS-1 regula a síntese e a secreção do GnRH no hipotálamo por ligação e ativação do GPR54 nos neurônios no GnRH[2]. Leptina, hormônio produzido pelos adipócitos e importante regulador de massa gorda e função gonadal, está entre os fatores que levam ao aumento da expressão de kisspeptina durante a puberdade[2,7]. Outro possível regulador da puberdade é o peptídeo relacionado à RFamida3 (RFRP3), que parece desempenhar uma ação inibitória na via do GnRH[2]. Estudos revelaram que há maior concentração de kisspeptina em meninas com puberdade precoce idiopática do que naquelas que não possuem[19]. O início da puberdade precoce decorre de um mecanismo marcado pelo aumento dos estímulos excitatórios e concomitante redução dos aferentes inibitórios

sobre a secreção pulsátil de GnRH hipotalâmico[3].

Outros estudos recentes revelaram possíveis ligações entre o meio ambiente e o controle genético do início da puberdade, onde os mecanismos epigenéticos podem desempenhar um papel importante[20]. Lomnickizi et al. mostrou que a expressão do gene KISS-1 é regulada negativamente por um complexo Polycomb[21]. O grupo Polycomb consiste em um grupo de proteínas que participam do silenciamento transcricional[21]. Na iniciação da puberdade, a metilação do DNA de dois membros desse complexo (Eed e Cbx7) aumentam, levando a uma diminuição de sua expressão repressora sobre o gene KISS-1[21].

Sabemos que, na infância, ocorre supressão dos receptores do hipotálamo para a ação dos esteroides, o que inibe a liberação pulsátil de GnRH e a secreçãode gonadotrofinas[2,15]. Quando a puberdade se aproxima, ocorre redução progressiva da inibição desses receptores e então um momento crítico que coincide com o início da puberdade surge, durante o qual os hormônios gonadais não são mais capazes de inibir o hipotálamoda atividade neurossecretora[2]. Há liberação elevada de GnRH e LH-FSH,e a consequente ativação das gônadas levando ao aumento do nível circulante de esteroides sexuais e produção dos gametas maduros[3,15].

O estrógeno desempenha papel muito importante na diferenciação sexual e está intimamente ligado a várias mudanças no fenótipo da criança: crescimento das mamas, estirão do crescimento puberal, maturação de características sexuais secundárias, menarca e regulação no eixo hipotálamo-hipófise-gônada[15]. Foram identificados três receptores diferentes nos quais o estrógeno realiza suas funções: dois são receptores nucleares (αER eβER)[2], enquanto o outro funciona como um receptor de membrana ou um receptor citoplasmático[22]. Os andrógenos desempenham papel crucial no desenvolvimento sexual masculino, e eles têm duas origens: adrenal egonadal[2,15]. Andrógenos adrenais (DHEA, DHEAS e androstenediona) aumentam sua secreção aos 6–8 anos, momento que corresponde à adrenarca, processo que precede à gonadadarca por aproximadamente 2 anos[2]. Durante a idade pré-puberal, os níveis de esteróides sexuais endógenos são muito baixos, embora os receptores para estrogênios e andrógenos sejam expressos desde a primeira infância[2]. Isso explica como uma pequena mudança nos níveis, mesmo exógenos, pode causar grande mudança no equilíbrio hormonal em crianças, levando à alterações puberais, como a PP[2].

O diagnóstico clínico da PPC baseia-se em reconhecimento do desenvolvimento puberal progressivo, concentrações púberes de LH em condição basal e/ou após o

estímulo com GnRH e avanço da idade óssa[3]. As principais manifestações clínicas da suspeita para puberdade precoce em meninas são o desenvolvimento das mamas e a aceleração da taxa de crescimento concomitante à aceleração da maturação esquelética, culminando com a fusão prematura das epífises ósseas e comprometendo a estatura final[2,3]. Outros sinais incluem desenvolvimento de pelos púbicos ou nas axilas, acne e sudorese axilar com odor *sui genere*[2].O estado puberal é convencionalmente avaliado através da Escala de Tanner[15]. A puberdade precoce é convencionalmente compreendida como o estágio 2 ou superior da Escala de Tanner ocorrendo mais cedo do que o esperado[2,15].

Determinantes do desenvolvimento puberal são uma preocupação de saúde pública devido à associação entre a idade do início da puberdade e a suscetibilidade a doenças na idade adulta[23]. A PP está associada ao aumento do risco de diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares e cânceres, além de problemas sociais, cognitivos e no desenvolvimento comportamental do adulto[23,24]. Sabe-se que no último século, houve queda da idade do início da puberdade em meninas, alcançando uma diferença de 5 anos[20]. Substâncias, como os disruptores endócrinos, possuem a habilidade de interferir no sistema reprodutor feminino e, de acordo com vários estudos, são a causa do desenvolvimento da PPC idiopática em meninas[1].

**Disruptores Endócrinos**

Disruptores endócrinos são um grupo de substâncias similares a hormônios e possuem ação endócrina ativa, cuja exposição pode ser direta ou indireta aos seres vivos e são utilizados há um século pelas indústrias[1,2]. São agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação de hormônios produzidos pelo corpo, sendo estes responsáveis pela homeostase, reprodução e desenvolvimento[6]. Humanos são expostos principalmente pela dieta, mas também pela absorção dermatológica e inalação[2,6]. Além disso, essas substâncias também podem ser transferidas via placenta ou leite materno[2]. Fetos e crianças recebem maior exposição, como foi demonstrado em vários estudos pela alta concentração de metabólitos encontrados em suas amostras de sangue e urina em comparação a amostras de adultos[25]. Apesar da maior gravidade da exposição nessa faixa etária aos efeitos tóxicos dos disruptores, o papel patológico torna-se mais evidente no período puberal, quando os mecanismos neuroendócrinos, o desenvolvimento dos órgãos reprodutores e as características sexuais secundárias tornam-se mais vulneráveis à estimulação ambiental[2].

Os disruptores endócrinos mais comuns, os quais humanos estão mais expostos, são o BPA e os PEs - especialmente o DEHP[6]. O BPA é um composto aromático largamente utilizado na produção de plásticos policarbonatos e resinas epoxídicas para revestimento de embalagens para alimentos e bebidas[2]. Ele pode ser encontrado em mamadeiras, containers de reciclagens, policloreto de polivinila (PVC), brinquedos e selantes dentais[2]. Apesar de vários países recentemente terem elaborado leis que restringem o uso do BPA em produtos de necessidade básica, essa substância ainda é usada em larga escala, com mais de 3,5 milhões de toneladas sendo produzidas todo ano[25]. PEs são compostos orgânicos derivados do ácido 1,2-benzeno dicarboxílico, um grupo de substâncias utilizado na fabricação de produtos de consumo, muito utilizados como plastificantes e aditivos[26]. Os PEs também são empregados como estabilizantes e solubilizantes na fabricação de detergentes, produtos da construção civil; óleos lubrificantes; na formulação de pesticidas; solventes; produtos de higiene pessoal; dispositivos médicos (tubos e embalagens para armazenar sangue) e produtos infantis (mamadeira, brinquedos e chupetas)[27]. Anualmente, mais de 3 milhões de toneladas de PEs são consumidas globalmente[28]. Por ter característica química não covalente, são facilmente liberados e distribuídos no meio ambiente durante a sua fabricação, uso e descarte[26]. Dentre esse grupo de substâncias, estão incluídos os compostos de baixo peso molecular, tais como ftalato de dimetilo (DMP), ftalato de dietilo (DEP), ftalato de di-n-butilo (DnBP) e ftalato de di-iso-butilo (DiBP); e de peso molecular relativamente alto, como ftalato de benzilbenzilo (BBzP) e, o mais utilizado e com maior efeito hormônio-*like*, DEHP[29,30].O DEHP, além de embalagens plásticas, também é encontrado em cereais, pães, biscoitos, bolos, temperos, gordura e óleo em quantidades até cerca de 10mg/kg[30]. Devido aos seus efeitos tóxicos, há hoje tentativa de substituir o DEHP pelo di-iso-nonilftalato (DiNP), um PE que não possui características prejudiciais[28].

Apesar dos mecanismos de ação do BPA ainda serem desconhecidos, sabe-se que é uma substância estudada por sua ação estrógeno-*like*[2]. Devido a sua similaridade estrutural ao 17β-estradiol, muitos estudos demonstraram que o BPA é o principal disruptor na patogênese de várias desordens genitais e reprodutivas, como infertilidade, PP, câncer de mama e de próstata, irregularidades menstruais e síndrome do ovário policístico[31]. Ele compete e interfere nos receptores nucleares do estrógeno (αER e βER) e receptores de membrana, assim desencadeando o *feedback* positivo para a geração da secreção pulsátil de GnRH e, consequentemente, da secreção de LH e FSH, apesar do BPA ser $10^3$ vezes menos potente que o β-estradiol[2,6]. Um estudo realizado por

Mueller et.al., demonstrou que o BPA é capaz de induzir a PPC por estimulação de fatores implicados na ativação do eixo puberal, como o gene KISS-1 e elementos que suprimem o início da puberdade, como o EAP1 e YY1[32].

Os mecanismos pelos quais os PEs afetam o sistema reprodutor também não são totalmente compreendidos[33]. Em alguns estudos, foi demonstrado que a exposição a essas substâncias altera a foliculogênese, a esteroidogênese e a maturação oocitária e desenvolvimento levando assim à redução da fertilidade e à PP[31,34]. A exposição ao DEHP foi associada à redução do número de folículos primários e secundários e o aumento de folículos atrésicos, provavelmente induzindo apoptose em células da granulosa[31]. Além disso, uma complexa interação entre hormônios e fatores genéticos na presença do DEHP e seus metabólitos poderiam levar a efeitos estrogênicos e antiandrogênicos, por ligação direta a receptores estrogênicos aumentando a atividade aromatase e a sensibilidade ao estrógeno indiretamente por seu efeito no GnRH[33]. Em outro estudo, a exposição fetal a ftalatos demonstrou aumento da metilação do DNA e expressão do DNA metiltransferase em roedores, levando à redução da supressão do gene KISS-1, culminando no início da puberdade precoce[21].

Por fim, vários estudos confirmam que, a exposição a desreguladores endócrinos antes da adolescência afetam de forma significativa o sistema neural da puberdade[35]. Sabendo que essas substâncias estão diretamente em contato com seres humanos desde o período intrauterino, é de extrema importância correlacionar os mecanismos de ação e a concentração desses compostos e seus efeitos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônada causando PPC, a fim de conscientizar e reduzir o seu uso e exposição ao meio ambiente[36].

**Puberdade Precoce X Disruptores Endócrinos**

Muitos estudos em animais demonstraram que a exposição ao BPA estava associada a efeitos adversos na função reprodutiva no sexo feminino[37]. Por exemplo, Honna et. al. realizaram um estudo onde foram injetados subcutaneamente uma dose de BPA (2 e 20µg/Kg) em camundongos prenhes uma vez ao dia, dos dias de gestação 11-17, e descobriram que a idade da abertura vaginal (característica da puberdade em roedores fêmeas) ocorria de forma precoce nos filhotes tratados com BPA em comparação com os controles tratados com óleo[11]. Em outro estudo, Chao et al. confirmaram a ativação de folículos mediada pela exposição do BPA pós natal, onde demonstraram uma quantidade de folículos primordiais significativamente diminuídos, porém o aumento de folículos primários, secundários e antrais[38]. Isso pode ser devido a

um efeito estrogênico estimulador da foliculogênese precoce, que leva ao aumento da atresia folicular, culminando na puberdade precoce[38]. No entanto, apenas alguns estudos epidemiológicos avaliaram a associação entre concentrações urinárias de BPA e risco de PPCi com informações inconsistentes[11].

Alguns trabalhos consideraram a correlação entre a exposição ao BPA e a idade da menarca. McGuinn et al. avaliaram essa associação em meninas por meio do estudo do *National Health* e *Nutrition Examination Survey* (NHANES) no período de 2003-2010[39]. Todas as meninas analisadas tinham entre 12-19 anos de idade e, portanto, foi possível considerar o efeito da exposição ao BPA próximo a idade da menarca (72,2% haviam atingido a menarca)[39]. Idade, etnia, país de origem, renda familiar anual, nível de graduação do responsável e o IMC foram considerados como confundidores[39]. Nesse caso, o índice de exposição ao BPA foi representado pelo BPA urinário[39]. Entre as 987 meninas que foram estudadas, naquelas com níveis maiores de BPA urinário, houve atraso na idade da menarca em comparação com aquelas com os valores mais baixos[39]. Aquelas que possuíam potenciais fatores confundidores não alcançaram significância estatística, embora um resultado comum com outros estudos foi o achado de altos níveis de BPA urinário em meninas com excesso de peso, as quais eram mais propensas a ter início precoce da menarca[39].

Outro importante estudo americano foi realizado por Buttke, Sircar e Martin em 2012. Eles consideraram a ligação entre a exposição a certos disruptores endócrinos e a idade da menarca em um grupo de 461 meninas, entre 12 e 16 anos, que foram recrutadas nos *Centers of Disease Control, Prevention's National Health* e NHANTES[40]. Nesse levantamento, o grupo de estudo recebeu um questionário sobre dados demográficos e comportamentos e cada menina foi submetida a avaliações clínicas e laboratoriais[40]. Entre as 461 meninas, foi possível analisar os níveis de BPA urinário em 440 indivíduos[40]. Para obter os resultados mais confiáveis, a interação entre fenóis urinários e IMC e etnia também foram considerados, uma vez que afetam a idade da menarca[40]. Contudo, independentemente dos ajustes feitos, os níveis de BPA urinário não foram significativamente associada à idade da menarca[40].

Enquanto estes estudos não mostraram correlação significativa entre o BPA e a puberdade, diferentes resultados foram obtidos a partir de estudos que levaram em consideração uma população de meninas com puberdade precoce[41]. A maioria desses trabalhos foi realizada em populações asiáticas. Durmaz et al. testaram a diferença BPA urinário entre 28 meninas turcas não obesas afetadas pela PPCi e 25 meninas de

controle saudáveis, entre 4 e 8 anos[41]. No grupo controle, as meninas não apresentavam sinais de ativação puberal no momento do estudo[41]. O nível de BPA urinário no grupo afetado de 26 meninas foi significativamente (p = 0,001) maior do que no grupo controle[41]. O estudo também levou em conta a ausência de correlação entre os níveis urinários de BPA e níveis séricos de LH, FSH e estradiol[41].

Supornsilchai et al., em 2015, consideraram os valores de BPA urinário e estágio puberal em 88 meninas tailandesas. As meninas foram divididas em dois grupos: 41 pacientes acometidos por puberdade precoce e 47 controles saudáveis pareados por idade[42]. Aqueles com sinais de PP apresentaram maiores níveis de BPA na urina em comparação com o grupo controle[42]. Além disso, meninas com sobrepeso/obesas e sinais de desenvolvimento puberal precoce tiveram valores mais elevados de BPA urinário em comparação às meninas com peso normal e também àquelas com sobrepeso e desenvolvimento puberal normal[42]. Nesse estudo, os níveis de BPA não foram associados níveis de FSH, LH ou estradiol[42].

Para determinar se houve associação entre o início da puberdade precoce e os níveis de disruptores endócrinos no plasma, Kwon et. al. realizaram um estudo em 2011 que confirmou a associação entre o BPA e puberdade precoce[43]. Nesse caso, a determinação da exposição ao BPA foi obtida pela dosagem da concentração de BPA no soro associada à da kisspeptina[43]. Ambos os níveis de kisspeptina sérica e BPA foram significativamente maiores no grupo de estudo, consistindo de 31 meninas que foram diagnosticadas com PPC, comparada ao grupo controle de 30 meninas saudáveis[43]. Não foi encontrada uma correlação entre os valores de pico de kisspeptina sérica, BPA, LH e FSH[43].

Em 2010, Qiao et al. compararam os níveis plasmáticos de 3 diferentes fenóis (BPA, octilfenol, e 4-nonilfenol) em 110 meninas afetadas por PP e 100 meninas saudáveis. Esses valores foram comparados com o volume do útero e ovários e o valor de estradiol[44]. O BPA era identificado no sangue de 40,9% das meninas com PP em comparação com 2% dos controles saudáveis[44].Isso confirmou que valores mais altos de BPA são encontrados em indivíduos com início precoce da puberdade[44]. Em tais indivíduos, a exposição a este contaminante influenciou positivamente o volume dos ovários e do útero[44].

Yum et al. não concordaram com os resultados de ensaios prévios conduzidos em populações de crianças com puberdade precoce. Na verdade, eles recrutaram 150 pacientes do sexo feminino afetados pela PP e90 indivíduos de controle na área de Seul,

medindo valores de plasma de 10 diferentes disruptores, incluindo BPA e ftalatos[45]. Nesse estudo, os níveis de BPA de meninas pré-púberes eram mais baixos que em crianças saudáveis, diferentemente de outros compostos, como o monobutil ftalato (MBP), que foi 1,3 vezes maior no grupo afetado comparado aos controles[45].

Entre 2011 e 2012, Chen et al conduziram estudo de caso controle em Shangai, China, cujo objetivo era avaliar o risco da exposição do BPA ao risco do desenvolvimento de PP em meninas na idade escolar. Entre a amostra de 136 indivíduos com diagnóstico de PPCi, foram incluídos menores de 8 anos já com início das características sexuais secundárias e/ou menarca antes dos 10 anos, sem causas orgânicas[11]. Neste estudo, foram analisadas as concentrações de BPA urinário correlacionando-as a exames laboratoriais e de imagem, incluindo estradiol sérico (E2), GnRH basal e estimulado por LH e por FSH, maturidade óssea e medidas de útero e ovários[11]. Entre esses fatores, observou-se uma redução da concentração basal do FSH relacionado à amostra de maior concentração do disruptor[11]. Neste estudo, foi encontrada associação positiva entre a exposição ao BPA ao risco elevado do desenvolvimento da PPCi em meninas e o potencial mecanismo de ação deve-se ao nível relativamente baixo de FSH[11]. A hipótese dos autores sobre o mecanismo de ação desse disruptor é a sua capacidade de atuar como um ligante do receptor de estrogênio, causando um *feedback* negativo na hipófise, que por sua vez suprime a secreção de FSH[11].

Em 2016, Bulus et al. foram os primeiros a avaliar o BPA e DEHP e seu metabólito MEHP e a puberdade precoce periférica[6]. Entre a população turca, eles selecionaram 42 pacientes com PPCi, 42 pacientes com PPP periférica e 50 pacientes saudáveis da mesma idade como controles[6]. Os autores não identificaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de BPA urinário nos três grupos[6]. Além disso, obtiveram dados adicionais através de um questionário investigando a possível fonte de exposição ao BPA na vida diária; a duração amamentação, o tempo de contato com brinquedos de plástico e o uso de cremes ou cosméticos não influenciaram o desenvolvimento da puberdade precoce[6]. Em contraste, ambos os grupos com PPCi e PPP tiveram uma maior presença de janelas de PVC em suas casas em comparação com o grupo de controle[6]. Em contrapartida, o metabólito MEHP presente no plasma foi marcadamente de maior concentração no grupo com diagnóstico de PPCi do que nos grupos com PPP e controle[6]. Esses resultados podem indicar que o DEHP tem um papel mais relevante na etiologia da PPC do que o BPA[6].

Outro estudo que correlacionou PPP e níveis urinários de BPA foi realizado por

Lee et al. Eles selecionaram 42 pacientes com o diagnóstico de puberdade PPC e 40 pacientes com PPP, comparando-os com um grupo de 37 indivíduos saudáveis[46]. Eles descobriram que os níveis urinários de BPA eram ligeiramente mais altos, mas não estatisticamente significante nos grupos PPP e PPC do que no grupo controle[46]. Eles também demonstraram que a testosterona, androstenediona, androstenediol, 16-alfa-hidroxi-desidroepiandrosterona e 5-alfa-androstenediona foram maiores em ambos os grupos com puberdade precoce em relação ao controle[46]. Além disso, os níveis de 17-beta-estradiol foram maiores em indivíduos com PPC do que nos outros dois grupos, e outros estrógenos foram levemente aumentados em ambos os grupos de puberdade precoce[46]. Além disso, os níveis de testosterona, 17-beta-estradiol, e pregnenolona foram significativamente maiores em pacientes com níveis elevados de BPA urinário[46].

Em 2018, Berger et. al. analisaram a associação entre a exposição pré-natal entre ftalatos e BPA e a puberdade da progênie de grávidas, as quais participavam do *Centro for the Health Assesment of Mothers and Childrem of Salinas* (CHAMACOS), em um estudo de coorte. Foram analisadas duas amostras de urinas de cada grávida em diferentes idades gestacionais (14 e 29 semanas), onde foram quantificados metabólitos de BPA e ftalatos e foi realizado o estadiamento clínico de Tanner em sua progênie a cada 9 meses, entre 9 e 13 anos de idade[14]. Um total de 179 meninas fez parte do estudo. Crianças acima do peso/obesas não foram incluídas[14]. A soma dos metabólitos urinários de DEHP e BPA foi associada ao início tardio de pelo menos um dos três fatores avaliados em todas as meninas - telarca (178), pubarca (176) e menarca (159)[14]. Esses resultados não apoiam a hipótese original dos autores de que essas substâncias estrariam associadas à puberdade precoce em meninas, e isso não ajuda a explicar a recente tendência global de a puberdade acontecer cada vez mais cedo nesse grupo[14].

Como a telarca prematura isolada pode antecipar um quadro de PPC e resultar da exposição a xenoestrogênios, é apropriado considerar estudos referentes a este fenômeno[2]. Sabe-se que o desenvolvimento fisiológico da mama acompanha um aumento de hormônios esteróides, principalmente estrogênio[2]. Estudos clínicos ou epidemiológicos limitados avaliaram a relação entre a exposição a disruptores e telarca prematura[2]. Chen et al. selecionaram apenas pacientes com pelo menos a fase 2 da telarca pelos critérios de Tanner, sem outros sinais de desenvolvimento puberal. Os resultados obtidos mostraram uma concentração sérica de BPA significativamente maior em meninas de telarca precoce em comparação com o grupo controle saudável[47]. Além disso, dentro do grupo de estudo, houve uma distribuição diferente dos valores de BPA

com base na idade meninas: as meninas mais jovens tinham valores muito mais altos do que as meninas de 4 anos[47]. Isso destaca o possível efeito nocivo da maior exposição ao BPA nos primeiros estágios da vida[47].

Outro estudo contrasta com esse resultado. Em 2015, Ozgen et al. analisaram os níveis de urinários de BPA em 28 meninas com puberdade precoce central, 28 meninas com telarca precoce e 22 crianças pré-puberais como controles, sem identificar diferenças significativas entre os três grupos[48]. Em seu estudo, eles também mediram os níveis séricos de kisspeptina e encontraram maiores concentrações no grupo com diagnóstico de PPC, mas nenhuma correlação entre os valores do BPA e estradiol[48]. O contraste com o de estudo de Chen, pode derivar das diferentes idades dos pacientes selecionados (meninas com telarca prematura isolada idade entre 5,41 e 8,12 anos foram analisadas); de fato, o estudo anterior encontrou valores mais altos de BPA urinário nas meninas mais jovens[2].

Assim como ocorre com o BPA, os dados existentes são insuficientes para avaliar os efeitos reprodutivos da exposição dos PEs em humanos[28]. Em animais, no entanto, há indicadores fortes de que essas substâncias possuem grande potencial para afetar o desenvolvimento normal e desregular as funções reprodutivas[28]. Wang et. al. avaliaram a exposição *in utero* ao DEHP, onde camundongos prenhes foram expostos à substância, por via oral (gavage), com o regime proporcional de dosagem a partir de níveis de exposição relevantes para o ser humano. Após a exposição, observou-se aumento da atresia folicular em filhotes fêmeas após o nascimento, demonstrado pelo *upregulate* da expressão de *Foxl2* (marcador da diferenciação celular da granulosa) e *downregulate* do FST, produzido pelas células da granulosa, que se liga especificamente à ativina, assim bloqueando a produção de FSH e prevenindo que a actina induza a atresia folicular[37]. Potencialmente, essas modificações levam à puberdade precoce[37]. Um estudo feito por Gray Jr et.al. evidenciou que os diferentes tipos de PEs possuem implicações distintas no sistema reprodutivo de roedores[34]. Nesse estudo, DEHP e DnBP alterou a diferenciação sexual exibindo atividade antiandrogênica, enquanto outros ftalatos, como DEP ou DMP não demonstrou esses efeitos[34].

Em 23 de Maio de 2011, o *Food and Drug Administration* assim como o *Ministry of Heatlh and Welfare* em Taiwan anunciaram que os ftalatos DEHP e/ou di-isononil ftalato (DiNP) foram utilizados como agentes turvantes em produtos alimentares de forma adulterada[29]. Uma concentração elevada (isto é, 600 ppm) de DEHP foi detectada nas matérias primas de probióticos[29]. Valendo-se desse incidente, Hou et. al. em 2013,

convidaram 38 adolescentes, entre 6,5-8,5 anos, que disseram ser vítimas da contaminação para participarem do estudo, o qual investigou os efeitos combinados de nonifenóis e ftalatos sobre a obesidade e maturidade puberal. Além disso, outros 270 adolescentes não contaminados entre 6,5-15 anos participaram do estudo[29]. Foram investigadas amostras de urina, a fim de ratificarem a presença de metabólitos do DEHP[29]. Neste estudo não foi encontrada nenhuma correlação entre o aumento da exposição ao DEHP com a redução da idade da puberdade em meninas, porém foi fortemente relacionada ao sobrepeso e obesidade nesses indivíduos[29].

No entanto, Srilanchakon et. al. identificaram uma relação entre os metabólitos monoetil ftalato (MEP) e monometil ftalato (MMP) e o desenvolvimento da puberdade precoce[49]. Foi realizado um estudo transversal, onde 24 meninas com desenvolvimento da telarca antes dos 8 anos de idade foram recrutadas[49]. Além da quantificação dos PEs nas amostras de urinas, foram mensurados no plasma o estradiol e GnRH basal e estimulado por FSH e LH[49]. Os altos níveis de MEP urinários foram significantemente maiores no grupo com PPC do que no grupo controle, enquanto a alta concentração de MMP não teve relação com a doença[49]. Nesse estudo, não houve correlação entre o sobrepeso, a alta concentração do MEP e o desenvolvimento da PPC[49].

Corroborando com a pesquisa anterior, Hashemipour et. al. conduziu um estudo de caso-controle, entre 2014 e 2017, em que foram selecionadas 87 meninas com diagnóstico de PPCi e 63 saudáveis como controle[33]. Sete metabólitos do DEHP foram mensurados do plasma dos indivíduos, monometil ftalato (MMP), monoetil ftalato (MEP), monobutil ftalato (MBP), monobenzil ftalato (MBzP), mono-2-etilhexil ftalato (MEHP), mono (2-etil-5-ohexyl) ftalato (5oxo-MEHP) e mono (2-etil-5-hidroxihexil) ftalato (5OH-MEHP)[33]. Os níveis de metabólitos, principalmente MEHP, foram significantemente mais altos naquelas com diagnóstico da doença do que no grupo controle ($p<0,05$)[33].

Durmaz et. al., em um estudo feito entre 2010 e 2012, analisou o efeito dos metabólitos do DEHP no desenvolvimento da telarca precoce (TP) isolada, em que foram recrutadas meninas entre 4 e 8 anos, sendo 29 diagnosticadas com TP e 25 saudáveis[36]. Foram utilizadas amostras de urina para identificar sete metabólitos do DEHP[36]. Também foram dosados o LH, FSH e GnRH no plasma da amostra[36]. Nesse estudo, foi encontrada relação positiva entre as concentrações desse PE no organismo e o desenvolvimento da doença, onde houve redução das taxas de LH e FSH, identificados com as altas taxa do metabólito MEHP na urina das meninas acometidas por TP, demonstrando que o ftalato possui ação esteroidal positiva[36]. Os resultados, portanto, sugerem que o DEHP é mais

eficientemente convertido em MEHP em meninas com TP[36].

Além desses estudos, Binder et. al. analisaram o impacto da exposição dos PEs e compostos fenólicos na idade da menarca em chilenas. Foram selecionadas 200 meninas, entre as quais se obteve amostras de urina no momento em que estavam no estágio B1 de Tanner (entre 6,7-7,9 anos de idade) e B4 (entre 9,4-13,1 anos de idade)[23]. Neste estudo, um aumento exponencial (ng/ml) nas concentrações de biomarcadores de DEHP no estágio B1 foi associado com menarca tardia, enquanto concentrações elevadas do biomarcador isolado MMP, no estágio B4, foram altamente associadas à menarca precoce[23]. Ou seja, de modo inverso, as concentrações de MMP próximo à menarca foram associadas à precocidade[23].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal fator limitante na obtenção de quaisquer conclusões sobre os efeitos dos disruptores endócrinos no sistema reprodutivo feminino é a escassez de dados reais dessa exposição. Apesar dos estudos *in vivo* em roedores apontarem para relações positivas entre esses compostos químicos e o desenvolvimento da puberdade precoce nesses animais, faltam estudos em seres humanos que corroborem com essa hipótese, uma vez que as populações a serem estudadas são consideravelmente limitadas e existem muitas contradições entre os resultados dos respectivos autores. Portanto, é relevante salientar que a ação endócrina dessas substâncias é um tema bastante atual, onde ainda são necessários dados esclarecedores sobre os mecanismos de ação, não apenas do DEHP e outros ftalatos e BPA, mas também outras substâncias consideradas desreguladores hormonais. Além disso, é importante frisar que a maioria dos estudos sobre as populações humanas apontam para uma relação positiva entre o desenvolvimento precoce da puberdade central em meninas e o contato exacerbado com disruptores endócrinos, cuja presença tornou-se ampla há apenas aproximadamente um século em nossa sociedade. No entanto, isto é somente uma especulação, já que os estudos disponíveis não permitem um estabelecimento de um papel claro desses compostos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, embora esses compostos químicos possuam moléculas semelhantes aos hormônios esteroidais e atuem como agonistas ou antagonistas hormonais. Todas as descobertas relacionadas ao BPA e aos ftalalos, em especial ao DEHP e à puberdade precoce devem, portanto, ser interpretadas com cautela com relação a essas limitações, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre o papel potencial de qualquer disruptor endócrino com a desregulação hormonal

em seres humanos.

## REFERÊNCIAS

1. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. Human Reproduction Update.2018;(14):59-72.
2. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L et al. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017;14(9):1044.
3. Macedo D, Cukier P, Mendonca B, Latronico A, Brito V. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014;58(2):108-117.
4. Soto A, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. Nature Reviews Endocrinology. 2010;6(7):363-370.
5.Alves C, Flores L C, Cerqueira T S, Toralles M B P. Exposição ambiental a interferentes endócrinoscom atividade estrogênica e sua associação comdistúrbios puberais em crianças. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2007;23(5):1005-1014.
6.Buluş A, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty.Toxicology Mechanisms and Methods. 2016;26(7):493-500.
7. Parent A, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth S, Mastronardi C et al. Early Onset of Puberty: TrackingGenetic and Environmental Factors. Horm Res 2005;(64):41–47
8. Latronico A, Brito V, Carel J. Causes, diagnosis, and treatmentof central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;(4):265–74.
9.Portal for rare diseases and drugs: central precocious puberty [Internet]. Orphanet. 2014 [cited 15 November 2018]. Available from: http://www.orpha.net
10. Williams V, Soliman A, Barrett A, Klein K. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2018;31(5):485-495.
11. Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X et al. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China. Environment International. 2018;115:410-416.
12. Olshan J. Precocious Puberty - NORD (National Organization for Rare Disorders) [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2018 [cited 16 November 2018]. Available from: https://rarediseases.org/rare-diseases/precocious-puberty/
13. Castro-Correia C, Fontoura M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianaas e adolescentes. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2015;10(2):186–192
14. Berger K, Eskenazi B, Kogut K, Parra K, Lustig R, Greenspan L et al. Association of Prenatal Urinary Concentrations of Phthalates and Bisphenol A and Pubertal Timing in Boys and Girls. Environmental Health Perspectives. 2018;126(9):097004.
15. Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Kronenberg; 2010.
16. Bridges H, Christopher N, Hindmarsh J, Brook P. Sexual precocity: Sex incidence

and etiology.Arch. Dis. Child. 1994;(70):116–118.
17. Beserra I.Puberdade Precoce. Revista de Pediatria SOPERJ. 2011;(8):62-67.
18. Cesario S, Hughes L. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. J. Obstet. Gynecol.Neonatal. Nurs. 2007;(36):263–274.
19. Livadas S, Chrousos G. Control of the onset of puberty. Current Opinion in Pediatrics. 2016;28(4):551-558.
20. Parent A, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon J. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. Frontiers in Neuroendocrinology. 2015;38:12-36.
21. Lomniczi A, Loche A, Catellano J, Ronnekleiv O, Boch M,Kaidar G et al. Epigenetic control of female puberty. Nat. Neuroscience 2013;(16):281-289.
22.Schiff R, Osborne C. Endocrinology and hormone therapy resistance in breast cancer. Breast Cancer Res. 2005;(7):205-211.
23. Binder A, Corvalan C, Calafat A, Ye X, Mericq V, Pereira A et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. Environmental Health. 2018;17(1).
24. Wang Z, Li D, Miao M, Liang H, Chen J, Zhou Z et al. Urine bisphenol A and pubertal development in boys. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2017;220(1):43-50.
25. Vandenberg I, Chahoud I, Heindel J, Padmanabhan V et al. Urinary circulating and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environment Health Perspective. 2010;(118):1055-1070
26. Rodríguez-Carmona Y, Cantoral A, Trejo-Valdivia B, Téllez-Rojo M, Svensson K, Peterson K et al.Phthalate exposure during pregnancy and long-term weight gain in women. 2018;(169):26-32.
27. Herrero L, Calvarro S, Fernández M, Quintanilla-López J, González M, Gómara B.Feasibility of ultra-high performance liquid and gas chromatography coupled to mass spectrometry for accurate determination of primary and secondary phthalate metabolites in urine samples. AnalyticaChimica. 2015; (853):625-636.
28. Lyche J. GutlebA, Bergman A,Eriksen G, Murk A, Ropstad E et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B. 2009;(12): 225-249
29. Hou J, Linb C, Tsai Y, Chang C,Liao C, Yu C et al.The effects of phthalate and nonylphenol exposure on body size andsecondary sexual characteristics during puberty.International Journal of Hygiene and Environmental Health.2015;(218):603–615.
30.Frederiksen H, Skakkebaek N, Andersson, A. Metabolism of phthalates in humans. Mol. Nutr. Food Res. 2007;51(7):899-911.
31. Mallozi M, Bordi G, Garo C, Caserta D. The effects of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on fetal and neonatal development: a review on the major concerns, Birth Defects Res. C Embryo Today 2016;(108):224-242.
32. Mueller J, Dietzel A, Lommiczi A, Loche A, Tefs K, Kiessm W et al. Transcriptional regulation of the human KISS1 gene. Mol. Cell. Endocrinal.2011;(342):8-19.
33. Hashemipour M, Kelishad R, Amin M, Ebrahim K. Is there any association between

phthalate exposure and precocious puberty in girls? Environmental Science and Pollution Research.2018;25(14):13589-13596
34. Gray Jr L, Ostby J,Furr J, Price M, Veeramachneni D, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but not DEP, DMP or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol. Sci. 2000;(58):350-355.
35. Liu T, Wang Y, Yang M, Shao P, Duan L, Li M et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces precocious puberty in adolescent female rats. Iran J Basic Med Sci. 2018;21(8):848-855.
36.Durmaz, E.; Erkekoglu, P.; Asci, A.; Akçurin, S.; Bircan, I.; Kocer-Gumusel, B. Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarc. Environment Toxicology and Pharmacology.2018;(59):172-181
37. Wang Y, Yang Q, Liu W, Yu M, Zhang Z, Cui X. DEHP exposure in utero disturbs sex determination and itspotencially linked with precocious puberty in female mice. Toxicology and Applied Pharmacology 2016;(2016):123-129.
38.Chao H, Zhang X, Chen B, Pan B, Zhang LJ, Li L et al. 2012. Bisphenol A exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor signaling pathway. Histochem Cell Biol. 2012;137(2):249-259.
39. McGuinn L, Ghazarian A, Su J, EllisonG.Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: Evidence from NHANES 2003–2010. Environ. Res. 2015;(136):381–386.
40.ButtkeD, Sircar K, Martin C. Exposures to endocrine-disrupting chemicals and age of menarche in adolescent girls in NHANES (2003–2008). Environ. Health Perspect.2012;(120):1613–1618.
41. Durmaz E, Asçı A, Erkekoglu P, Akçurin S, Gümüsel B, Bircan, I. Urinary Bisphenol A Levels in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.2014;6(1):16-21.
42. Supornsilchai V, Jantarat C, Nosoognoen, W, Pornkuwilai S, Wacharasindhu S, Soder O. Increased levels of bisphenol A (BPA) in Thai girls with precocious puberty. J. PediatrEndocrinolMetab. 2016;29(11):1233-1239.
43. Kwon A, Chae H, Lee K, Kim H,Rhie, Y. Serum Kisspeptin and Bisphenol A Levels in Girls with Central Precocious Puberty [Internet]. Endocrine Society.2011 [Cited 16 November 2018] Available from: http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2011.PART4.P13.P3-721.
44.Qiao L, Zheng L, Cai D. Study on the levels of the bisphenol, A.; octylphenol, 4-nonylphenol in serum of precocious girls. Wei Sheng Yan Jiu.2010;(39):9–12.
45. Yum T, Lee S, Kim Y.. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma.J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2013;48(8):912-917.
46.Lee S, Lee W, Chae H, Lee E, Kim J, Kim D et al. Determination of serum di-(2-ethylhexyl) phthalate and bisphenol A level in children with idiopathic central precocious puberty. J. Korean Soc. Pediatr. Endocrinol.2009;(14):154–162.
47.Chen L, Shi J, Fang Y, Liang L, Chen W, Chen, X. Serum bisphenol A concentration and premature thelarche in female infants aged 4-month to 2-year. Indian J. Pediatr.2015;(82):221–224.

48. Ozgen I, Torun E,Bayaraktar-Tanyeri B, Durmaz E, Kiliç E, Cesur Y. The relation of urinary bisphenol A with kispeptin in girls diagnosed with central precocious puberty and premature thelarche. J. Pediatric Metab. 2016;(29):337–341
49. Srilanchakon K, Thadsri T,Jantarat C, Thengyai S, Nosoognoen W, Supornsilchai V. Higher phthalate concentrations are associated with precocious puberty in normal weight Thai girls. JPediatrEndocrinolMetab, 2017;30(12):1293-1298.

# A HISTÓRIA DA SÍFILIS E SEU TRATAMENTO AO LONGO DOS ANOS

*THE HISTORY OF SYPHILIS AND ITS TREATMENT THROUGHOUT THE YEARS*

***Pedro R. de M. P. Anjos[1]; Daniel P. Hernandez[2].***

Descritores:Sífilis; História; Terapêutica; Penicilinas.
*Keywords:Syphilis; History; Therapeutics; Penicillins.*

**RESUMO**

**Introdução:** provas da ocorrência da sífilis começaram a ser mais evidenciadas a partir de 1495, na Europa, graças à quantidade de relatos que descreviam uma doença que, ao infectar as pessoas, produzia "furúnculos saltados como bolotas". Assim, ao longo dos anos, a comunidade médica da época começou a procurar formas de combater essa entidade clínica, gerando, assim, várias alternativas para o tratamento. **Objetivo:** enfatizar os principais marcos históricos referentes à sífilis, salientando os tratamentos empregados desde tempos remotos até a atualidade, com especial destaque aos antibióticos que hoje se mostram eficazes e aqueles para os quais a sífilis desenvolveu resistência. **Métodos:** revisão da literatura, com pesquisa nas bases de dados Pubmed, SciELO, LILIACS, MEDLINE, utilizando os descritores "Sífilis", "História", "Terapêutica", "Penicilinas". **Resultados e discussão:** em nenhum dos artigos estudados foi descrito que o uso de arsênio, bismuto ou mercúrio tenha sido eficaz na melhora da doença. Assim, as informações disponíveis, sobre a sífilis, eram extremamente incipientes, de modo que somente na era dos antibióticos foi possível conseguir a cura da doença. Neste aspecto, não houve relatos de resistência à Penicilina. Dos antibióticos, além do uso da Penicilina, as evidências científicas demonstraram que houve regressão de lesões da Sífilis com o uso da Ceftriaxone. Por outro lado, a Sífilis mostrou-se resistente ao uso da Azitromicina devido a mutações, sendo hoje contraindicada em homossexuais. **Conclusões**: com base na história, e nos conhecimentos científicos podemos afirmar que a Penicilina continua a ser o tratamento ideal da sífilis, junto com Ceftriaxone.

**ABSTRACT**

[1] Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO;
[2] Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

**Background**: Evidence of the occurrence of syphilis began to be more revealed as from 1495, in Europe, due to the number of reports describing a disease that, by infecting people, produced boils jumped like acorns. Thus the medical community of the time and over the years began to seek treatment for this clinical entity, thus leading to various forms of treatment. **Objective**: To bring the medical community knowledge about the history of syphilis and its treatment, with special emphasis on antibiotics that have proved to be effective and those for which syphilis has developed resistance. **Methods:** review of the literature, with a search in the databases Pubmed, SciELO, LILIACS and MEDLINE, with descriptors "Syphilis", "History", "Therapeutics", "Penicillins"**. Results and discussion**: In none of the articles studied has it been described that the use of arsenic, bismuth or Mercury has been effective in improving the disease. Thus the available information about syphilis was extremely incipient. Only in the era of antibiotics that it was able to get the cure of the disease. There was no history of resistance to penicillin. In the other alternative treatments, the scientific evidence demonstrated that there was regression of syphilis lesions with the use of Ceftriaxone. Syphilis was resistant to Azithromycin due to mutations. Syphilis has been shown to be resistant to Azithromycin and is now contraindicated in homosexual people. **Conclusion:** Based on the history and scientific knowledge, can be affirmed that penicillin remains the ideal syphilis treatment, along with ceftriaxone.

## INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é enfatizar os marcos históricos da Sífilis, e o tratamento desta doença, levando em consideração as diversas abordagens registradas ao longo do tempo, chegando até o momento atual, com o uso de diversos antibióticos. E, quando possível, inserir dados ou relatos sobre eficácia, resistência e formas de utilização dos diversos medicamentos utilizados na terapia contra a Sífilis.

Algumas teorias foram elaboradas e inseridas na história da Sífilis, tais como: tal doença já existia muito antes de 1495, – época em que se considera ter surgido a doença –, sendo confundida com a lepra; a Sífilis teve sua origem na África; foi levada para a Europa a partir do Novo Mundo, pela frota de Colombo, em 1492, sendo, esta última, a teoria a mais aceita.[1,2.]

Porém, estudos feitos por LEITNER, KÖRTE, EDO e BRAGA revelaram que a Sífilis pode ser muito mais antiga. Hipócrates, em sua obra "Epidemias", já tinha descrito uma doença que acometia mãos, pés e partes íntimas. Na obra "Ayurveda", que compila

os conhecimentos médicos da Índia antiga, é mencionada a existência de uma doença que se manifestava com úlceras em regiões íntimas e, posteriormente, podia levar ao surgimento de erupções palmares e plantares[3]

Entretanto, a doença ganhou impacto em torno de 1495, quando da sua disseminação no continente europeu, pelos soldados do rei Carlos VIII, da França, após retornarem de uma invasão bem-sucedida na Itália. Os franceses chamavam a doença de "mal italiano", e os italianos a chamavam de "doença napolitana", numa espécie de maneira inconsciente de transferir a origem do problema ou de esconder a verdadeira origem da doença.[3]

A história, então, sugere que a Sífilis seja uma doença bastante antiga, podendo ter surgido na América, entre seus povos antigos, antes da chegada dos europeus ao continente. Desde esse tempo, já era considerada uma doença ligada ao ato sexual, e como referência ao mal social da prostituição. Por muito tempo a doença foi chamada de "*gallicusmorbus*", que significa "doença francesa", em latim. O nome Sífilis só surgiu na metade do século XVI, devido um poema renascentista onde o herói do texto, Syphilus, depois de causar a ira do deus sol, é infectado como punição.[4]

Entre os séculos XV e XVI, foi considerada uma entidade clínica social, como consequência social da prostituição. Já era entendido que o comportamento sexual, de fato, atuava como fator de transmissão da doença. Numa espécie de espiral mortífera, os homens contraiam a doença das prostitutas, e estes transmitiam para suas mulheres. Era, então, considerada "doença do mal moral". Esta denominação é tão real que prisioneiros com Sífilis eram castigados com chibatadas em praça pública[4]

Atualmente, sabemos que a Sífilis é uma doença infecciosa, de contágio principalmente por via sexual, mas que também tem sua transmissão por via transplacentária, cujo agente etiológico é o *Treponema pallidum*. É uma doença de evolução crônica, se não tratada. Manifesta-se, basicamente, sob duas formas: a precoce, caracterizada pelas fases primária, secundária e latente precoce, e a forma tardia, caracterizada pelas fases latente tardia e terciária da doença.[5]

A fase primária é identificada pela presença do cancro duro; a fase secundária aparece seis a oito semanas depois da primária, com grande disseminação linfático-hematogênica, exantema morbiliforme, artralgia, febrícula, adinamia, cefaleia e aparecimento de pápulas; a fase terciária pode apresentar, como características, comprometimentos articular e neurológico, além de aneurisma aórtico.[5]

A Sífilis, quando assombrou a Europa no século XV, tinha um poder de virulência

muito alto. Foi descrita como doença que, quando infectava as pessoas, produzia furúnculos saltados como bolotas, de cor verde- escuro, acompanhados por um mau cheiro terrível e por dores tão severas que era como se o doente tivesse sido colocado em cima do fogo. O maior poder de virulência, no início, pode ser explicado pela circunscrição dessa doença, antes desse período, na Europa. Isso explica porque as lesões causadas nesse período eram mais severas, as dores eram mais intensas, e os cancros com aspectos muito piores. Diante dos estudos realizados, chegaram a conclusão que a cepa teve uma mutação desfavorável, o que determinou a diminuição do seu poder de virulência com o passar dos anos. *De* acordo com Robert J. Knell o poder de virulência da doença diminui entre 5 a 7 anos depois do início da epidemia.[1]

A partir desses relatos históricos, é preciso ter consciência do tratamento ao longo dos anos. O primeiro tratamento a ser feito foi com o uso de Guaiacun, um extrato de árvore caribenha, que já era utilizado pelas tropas francesas.[4] Posteriormente, foram utilizadas várias formas de tratamento para a Sífilis, incluindo mercúrio, bismuto, arsênio e iodetos, mas todos se mostraram de baixa eficácia e bastante toxicidade. O mercúrio, por exemplo, era jogado em todo corpo ou a pessoa se banhava nele.[4]

Em 1579, foi descrito que o uso de banho de mercúrio, juntamente com banho de calor, curou Diane de Poitiers, a bela amante do rei Henrique II. Esse tratamento ficou conhecido em toda a corte e foi publicado por Jean Fernel (1506-1568). O próprio Jean foi o primeiro a descrever que a Sífilis e que a Gonorreia eram enfermidades completamente distintas[3].

Em 1905,Fritz Chaudinn, que trabalhava em um laboratório, resolveu tirar uma amostra de um cancro duro e, assim, descobriu o *Treponema pallidum,* classificado, primeiramente, como um protozoário, sendo denominado, inicialmente, de *Espiroqueta pallidum*.[1]

Depois disso, em 1908, na Alemanha, os médicos Ehrlich e Hirata modificaram o arsênio e criaram o composto 606 ou Salvarsan, acreditando que esse composto tinha o poder de neutralizar o treponema. Foi considerado, à época, como a “bala mágica”. Alguns anos mais tarde esse composto iria ser substituído pelo Neo-salvasan, que tinha efeito menos tóxico. Foram recebidos na comunidade científica da mesma maneira que a descoberta da Penicilina. A partir de então vem a era dos antibióticos, os quais, de fato, conseguiram grandes efeitos ao tratamento da Sífilis.[5]

Em 1928, Alexander Flemming descobriu o poder de um fungo que causava a lise de bactérias, e assim nascia a substância denominada Penicilina. Uma década depois,

a penicilina foi desenvolvida e estudada como agente terapêutico, por pesquisadores de Oxford (Florey, Chain e Abraham). Em 1940, já mostravam seus efeitos contra infecções estreptocócicas. Diante disso, em 1940, a Penicilina curou a Sífilis e, em 1956**,** começou a ser usada para tratamento[6].

Desde então, esse antibiótico se mostrou eficaz no tratamento da Sífilis. Mas, durante os anos, a necessidade de outras opções, seja por questões de alergia apresentada por alguns pacientes, seja pelo desabastecimento, trouxe a possibilidade de que outros antibióticos fossem estudados, e, assim, colocados em prática para o tratamento dessa doença sexualmente transmissível.[6]

Como é sabido, o tratamento clássico é feito com Penicilina Benzatina, na posologia de 2.400,000 UI,4 milhões de unidades, sendo 1.200.000 UI em cada glúteo, em se tratando de Sífilis primária. Mas, outras formas de tratamento foram estabelecidas e preconizadas pelo Ministério da Saúde, como o uso de Doxiciclina, Ceftriaxone e, por fim, Azitromicina.[7] Isto porque a penicilina estava em falta em 60% dos estados, no início do ano de 2016. Era um dado alarmante, que fez pensar na possibilidade de outros antibióticos substituírem o uso da Penicilina.[8]

Assim, conhecer outras formas de tratamento para Sífilis era, e é, de extrema importância, considerando que o eventual desabastecimento da penicilina pode ser uma realidade em diversos locais. [8]

A partir de 1956, várias outras classes de antibióticos foram desenvolvidas e colocadas no mercado, para o tratamento de diversas doenças. Alguns desses antibióticos serão citados a seguir, levando em consideração as possibilidades de emprego no tratamento da Sífilis. [8]

Derivada da classe dos Macrolídeos, pela inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactâmico da Eritromicina , a Azitromicina é o primeiro antibiótico da classe denominada de “azalídeos”. Quimicamente constitui a 9-deoxo-9-metil-homoeritromicina. Foi descoberta por pesquisadores na Croácia e, posteriormente, desenvolvida nos Estados Unidos da América. A Azitromicina é um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. De mecanismo similar ao da Eritromicina, inibe a síntese de proteínas por ligar-se à fração 50s do ribossomo, impedindo a fixação do RNA transportador, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas.[9]

Outra opção a ser considerada é a Ceftriaxone, do grupo dos Beta-lactâmicos, sendo considerada como uma Cefalosporina de terceira geração, com ação mais

alargada para bactérias gram negativas.

Por fim, as Tetraciclinas constituem outro grupo muito empregado no tratamento da Sífilis, com amplo espectro para gram-negativos e gram–positivos. Dentro desse grupo tem-se as próprias Tetraciclinas e a Doxiclina.[9]

## OBJETIVOS

**Objetivo Primário:** Suscitar, nos profissionais de saúde, o conhecimento sobre a eventual possibilidade de substituição da Penicilina por outros antibióticos, enfatizando casos e razões para que isso aconteça, bem como analisar a produção do conhecimento científico, sobre o tema**.**

**Objetivo Secundário:** Trazer, à comunidade médica, o conhecimento dos marcos históricos da sífilis e do seu tratamento ao longo dos anos.

## MÉTODOS

Revisão de literatura, com pesquisa nas bases de dados Pubmed, SciELO, LILIACS e MEDLINE, com descritores “Sífilis”, “História”, “Terapêutica”, “Penicilinas”. Foram selecionados 18 artigos que continham tais descritores, e após uma análise cuidadosa, foram selecionados 13 e descartados cinco, em função da adequação dos conteúdos observações necessárias para atingir tais objetivos. Foram fatores de inclusão a citação de fatos históricos, datas, e dados biológicos e moleculares que justificassem ou contraindicassem o uso de determinado tratamento ao longo dos anos.

## DISCUSSÃO E RESULTADOS

O uso de bismuto, arsênio, mercúrio, ou de qualquer outro “quimioterápico”, àquela época, não pode ser considerado como eficaz para o tratamento da Sífilis. Em nenhum dos artigos estudados foi possível evidenciar que esses tratamentos foram eficazes. Na época não se tinha a ideia de que a Sífilis era uma doença sistêmica. Com o desenvolvimento do Salvarsan houve relatos de que esse medicamento foi capaz de regredir a lesão dessa doença venérea, mas o que pode ser evidenciado, com propriedade, é que esse medicamento trouxe muito efeitos colaterais. E, em relatos, sobre os agentes quimioterápicos, tanto sobre o mercúrio como sobre o Salvarsan, acreditava-se que regrediam a doença. Mas, isso não passava de uma conclusão precipitada, já que o cancro desaparece em torno de uma semana, independente de tratamento ou não. [1,2,3,8]

Em 1940, houve o primeiro relato de que a Sífilis foi tratada com a Penicilina. Em

1956, a Penicilina Benzatina foi preconizada para o tratamento da Sífilis. Desde então esse tratamento sempre mostrou-se eficaz. A Penicilina Benzatina ainda hoje é considerada padrão-ouro no tratamento da Sífilis, principalmente nos estágios secundários e terciários.

Por questões de intolerância ao uso da Penicilina, e por questões alérgicas, a Azitromicina passou a ser usada como segunda escolha, por ser um medicamento com uma posologia de baixa dosagem, de fácil acesso, e não ser de uso parenteral. A droga é rapidamente absorvida no intestino delgado, alcançado sua concentração sérica máxima duas a três horas após a ingestão, com meia-vida terminal de 68 horas. Isso faz dela um medicamento de grande valia no tratamento da Sífilis, devido a sua meia vida longa. É uma droga que possui tropismo por tecidos infectados.[6,10]

Ao longo dos anos percebeu-se que tal medicamento começou a apresentar falhas e, assim, a Azitromicina passou a não mais ter relevância, apesar de ter sido colocada, em muitos protocolos, como tratamento alternativo. No Brasil podemos encontrar o uso da Azitrocimina em alguns protocolos, como no do SUBPAV- RJ (Subsecretária de Atenção Primária do Rio de Janeiro), preconiza o uso de 2g VO para tratamento de Sífilis primária e secundária (Figura 1), contraindicando o seu uso para homens que fazem sexo com outros homens.[11]

**Tabela 1: Tratamento Primário e Secundário para Sífilis.**

| Tratamento da sífilis fora da gestação | |
|---|---|
| **Estágio** | **Tratamento** |
| **Sífilis Primária ou Cancro Duro** | • PENICILINA G BENZATINA, 2,4 milhões UI, IM, em dose única (1,2 milhão UI em cada nádega).<br>**Alérgicos à Penicilina:**<br>• DOXICICLINA* 100mg, VO, 2 vezes ao dia, por 14 dias; ou<br>• TETRACILINA** 500mg, VO, 4 vezes ao dia, por 14 dias; ou<br>• CEFTRIAXONA*** 1g, intravenoso ou intramuscular, 1 vez ao dia, por 10 a 14 dias; ou<br>• AZITROMICINA**** 2g, VO, em dose única. |
| **Sífilis Secundária** | • PENICILINA G BENZATINA, 2,4 milhões UI, IM, em dose única (1,2 milhão UI em cada nádega). Repetir mesma dose após uma semana.<br>**Alérgicos à Penicilina:**<br>• DOXICICLINA * 100mg, VO, 2 vezes ao dia, por 14 dias; ou<br>• TETRACILINA** 500mg, VO, 4 vezes ao dia, por 14 dias; ou<br>• CEFTRIAXONA*** 1g, intravenoso ou intramuscular, 1 vez ao dia, por 10 a 14 dias; ou<br>• AZITROMICINA**** 2g, VO, em dose única. |

Fonte: Justino ALA. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Superintendência de Atenção Primaria, Rio de Janeiro, 1 ed, 2013. [7]

No início dos anos 2000, um estudo de equivalência evidenciou que a Azitromicina era eficiente no tratamento: uma população foi dividida em quatro grupos, sendo dois que faziam uso de Azitromicina e dois que faziam o tratamento com a Penicilina. Os

grupos 1 e 2 foram submetidos ao uso da Penicilina Benzatina nas doses, respectivamente, de 2.400.000 UI em dose única e, o outro, de 2.400.000 UI uma vez por semana, em duas semanas. Nos grupos 3 e 4 foi usado o tratamento com a Azitromicina, na dose de 1g V. O. por semana, respectivamente durante duas e três semanas.

Assim, num universo de 171 pessoas, os percentuais de cura, em cada grupo, foram: grupo 1, de 88.64%, grupo 2, de 90,48%, grupo 3, de 92,5%, e grupo 4, de 95,55%. Dessa maneira, tal estudo revela o poder de equivalência do tratamento da Sífilis, tanto com o uso da Penicilina Benzatina como no uso da Azitromicina.[11]

Com o passar dos anos, o uso da Azitromicina não manteve o efeito esperado, como se observara antes. De modo geral, os trabalhos realizados vieram a demonstrar que os resultados não são mais favoráveis para o uso do Macrolídeo.[6]

Pesquisas que vieram mais à frente, na Irlanda, revelaram falhas da Azitromicina, com a constatação de cepas resistentes a ela: de 36 amostras positivas para Sífilis, 30 delas mostraram mutação na cadeia do RNA Mensageiro, no lócus A2058AG. Esse tipo de mutação foi encontrada também nos Estados Unidos. Tal trabalho revelou essa mutação em homossexuais, contraindicando o uso nessa população por grandes falhas ao tratamento.[12]

Verificou-se que nos EUA, em São Francisco, a falha era em torno de 4%, em 2002, aumentando para 76,5% em 2005, e em Seattle, nesse mesmo período, foram determinadas taxas de 9% e 56% nos respectivos períodos.

A mutação A2058AG observada no *treponema* se mostrou capaz de criar resistência a alguns tipos de antibióticos, tais como Eritromicina, Claritromicina e Azitromicina. Além dessa mutação, com o passar dos anos foi identificada outra, no lócus A2059AG, acometendo, também a subunidade 50s do ribossomo. Esta última mutação revelou resistência para a Espiramicina.[12]

Uma outra opção de tratamento é o uso da Ceftriaxone. De maneira geral, não se constatou resistência, quando do seu uso, longo da história. Trabalhos feitos em animais, principalmente em coelhos, revelaram haver cura clínica tal como com a Penicilina. Nesse caso, a melhor opção a tratamento, com o uso da Ceftriaxone, é o emprego de 1 a 2 g I.V., estendendo o tratamento de 10 a 14 dias. E assim, as Cefalosporinas de terceira geração se mostraram tão eficientes quanto a Penicilina [13, 14]

Porém, para ter a eficácia da Penicilina e obter 50% da inibição do *treponema*, a Ceftriaxone tem que ter uma concentração de 0,104mm$^3$/l, comparado com 0,02mm$^3$/l

da Penicilina. Ou seja, para se obter o mesmo resultado, é preciso concentrações maiores de Ceftriaxone no sangue[15]

Com relação ao uso da Doxiclina, seu uso é preconizado na ordem de 100mg, V.O., duas vezes ao dia, durante 14 dias, tanto na Sífilis primária, quanto na secundária. Mesmo diante disso, não foram encontradas evidências, em estudos feitos em animais, que justifiquem seu emprego no tratamento da Sífilis.

Analisando os dados históricos e os artigos estudados, observa-se que nenhum medicamento foi eficaz para a cura da Sífilis antes do isolamento do *treponema pallidum*. Já com o isolamento, foi possível observar avanços, excluindo dessa afirmação o composto Salvarsan que foi descoberto nesse mesmo período. O Salvarsan só trouxe efeitos colaterais para a população e nenhum efeito curativo, apesar de ser considerado, na época, como a grande esperança para o tratamento da Sífilis.[3,8]

A Penicilina Benzatina é, desde 1956, considerada ideal para o tratamento da Sífilis. Nos artigos estudados, não vimos qualquer referência a mutação que tornasse o *treponema* resistente a ela. Mais que isso, em todos os artigos ela se mostrou extremamente eficaz, mesmo em estudos comparativos com outros antibióticos.[11,12]

Já o uso da Azitromicina se mostrou eficaz por um bom tempo. Um estudo comparativo feito pela UFF, no ano 2000, mostrou que a Azitromicina é eficaz como a Penicilina. Porém, os estudos que se sucederam pelo mundo, a partir de 2002, detectaram resistência à Azitromicina devido a uma mutação na subunidade 50s do ribossomo, o que tornou tal medicamento menos eficaz. Além disso, os estudos mostraram que essa resistência foi encontrada em homossexuais. Atualmente, em alguns protocolos, é possível encontrar o uso da Azitromicina para o tratamento da Sífilis, porém sendo apontada sua falha terapêutica, em se tratando desses grupos de riscos.[10,11]

As Cefalosporinas de terceira geração, principalmente a Ceftriaxone, se mostraram bastante eficazes no tratamento da Sífilis. Os trabalhos já mencionados revelaram que, em concentrações maiores do que da Penicilina, no sangue, foram obtidos excelentes resultados, concluindo que o uso de tais Cefalosporinas é eficaz para o tratamento da Sífilis.[13,14,15]

Quanto à Doxiclina não foi encontrado nenhum estudo, em animais ou humanos, que justifique seu uso no tratamento da Sífilis.[7]

## CONCLUSÃO

Analisando os artigos de teor histórico, em nenhum momento foi possível observar que o uso de Bismuto, Arsênio, Mercúrio ou de qualquer outro agente quimioterápico, foi considerado curativo para a Sífilis. A comunidade médica ou científica da época não tinha a ideia de que a Sífilis era uma doença de base sistêmica e, portanto, todos os tratamentos empregados se baseavam no emprego de substâncias de uso tópico no tratamento das lesões sifilíticas.

Com a descoberta da Penicilina a cura da doença se estabeleceu. E, desde então, não foi possível encontrar nenhum estudo que revelasse que houve resistência ao seu uso. Muito pelo contrário, a Penicilina continua a ser o padrão -ouro para o tratamento da Doença.

Durante os anos, outros antibióticos forma estudados, para tratamento da sífilis, levando em consideração as reações à Penicilina, como as de fundo alérgico, e a eventual falta desse produto no mercado farmacêutico. Assim, é claro que não se pode negar o benefício da Ceftriaxone no tratamento da doença, já que, como apresentado na discussão, é considerado um antibiótico eficaz para o tratamento. Porém, seu uso em larga escala seria uma desvantagem para o sistema de saúde devido ao seu alto custo. Deve-se concluir que sua aplicação deve ser reservada às pessoas alérgicas à Penicilina.

E, levando em conta o espectro das resistências aos antibióticos, constantemente observadas no atual contexto, concluímos que o uso da Azitromicina não deve mais ser recomendado, devido às altas chances de resistência. O seu uso deve ser reduzido ao máximo, e de acordo com protocolos bastante específicos, pois as chances de não se obter a cura da doença se torna cada vez maior.

## REFERÊNCIAS

1. Knell JR. Syphilis in Renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease?.Proc. R. Soc. Lond. B (Suppl.) 271, S174–S176, 2004.
2. Neto BN; Soler SG; Braile DM; DaherW. A sífilis no século XVI- o impacto de uma nova doença. ArqCiêncSaúde jul-set; 16(3):127-9, 2009.
3. Leitner RMC; Körte C; Edo D; Braga M. Historia Del Tratamiento De La Sífilis. RevArgentDermatol, 88: 6-19, 2007.
4. Dunes G. O Paciente é um Artista Plástico. Estante do Autor, Rio de Janeiro, 1 ed, 2015.
5. Regazzi JC; Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. AnBrasDermatol. 81(2):111-26, 2006.
6. Muldoon EG; Walsh A; Crowley B; Mulcahy F. Treponema pallidum Azithromycin

Resistance in Dublin, Ireland. Sexually Transmitted Diseases, Vol 39, 10, 2012.
7. Justino ALA. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Superintendência de Atenção Primaria, Rio de Janeiro, 1 ed, 2013.
8. Vázquez GGH. Vênus nos Braços de Mercúrio, Bismuto e Arsênio. Notas históricas sobre Sífilis Gestacional Antes da Penicilina. Sexualidad, Salud y Sociedad - Revista Latino americana, n. 28 , pp.226-245, 2018.
9. Passos MRL; et al. Azitromicina no Tratamento de Sífilis Recente na Gravidez. DST, Jornal bras Doenças Sex Transm 13(3):33-38, 2001.
10. Mashkilleyson AL; Gomberg MA; Mashkilleyson, MN; Kutin, AS. Treatment of Syphilis With Azithromycin. InternationalJournalof STD &AIDS, Suppl. 1: 13- 15, 1996.
11. Passos MRL; et al. Estudo de Equivalência entre Azitromicina e Penicilina G Benzatina no Tratamento da Sífilis. DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1): 52-66, 2004.
12. Stamm LV. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. Epidemiol. Infect., Page 1 of 8. © Cambridge University Press 2014.
13. Korting HC; et al. Ceftriaxone Given Repeatedly Cures Manifest Syphilis in the Rabbit. Chemotherapy 33: 376-380, 1987.
14. Porvén CP; et al. Sífilis: perspectivas terapêuticas actuales. An. Med. Interna (Madrid) Vol. 19, n.º 2, p. 89-95, 2002.
15. Korting HC; Walther D; Riethmüller U; Meurer M. Comparative in Vitro Susceptibility of Treponema Pallidum to Ceftizoxime, Ceftriaxone and Penicillin G. Chemoterapy, 32, p 352-355, 1986.

# PARALISIA CEREBRAL: PRINCIPAIS INOVAÇÕES DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS

*CEREBRAL PALSY: MAIN INNOVATIONS OF THE LAST TEN YEARS*

***Manuela P. Gomes[1]; Andreia S. S. Moreira[2]***

Descritores: paralisia cerebral; desenvolvimento infantil; fatores de risco.
Keywords: cerebral palsy; child development; risk factors

**RESUMO**

**Introdução:** O presente trabalho trata de uma revisão bibliográfica sobre Paralisia Cerebral atualmente chamada de Encefalopatia Crônica Não Progressiva ou Não Evolutiva. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica dos últimos 10 anos sobre as principais profilaxias e condutas diagnósticas e manejo da paralisia cerebral**. Materiais e métodos**: Trata-se de uma Revisão de Literatura sobre as mudanças que ocorreram nos últimos 10 anos em relação as abordagens da paralisia cerebral. Para desenvolver este trabalho foram utilizados 19 artigos, dentre eles, metanálises, estudos comparativos e relatos de caso. **Resultados/Discussão:** É importante ressaltar que a lesão na Paralisia Cerebral (PC) é estática e que sua etiologia pode variar desde a imaturidade cerebral, até infecções congênitas. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de PC são a prematuridade e o baixo peso ao nascer. O quadro clínico é caracterizado por déficit motor, redução do tônus muscular e distúrbios posturais. A idade em que o paciente deveria ser diagnosticado seria ainda na fase de lactente. Não é incomum que essas crianças apresentem outras doenças neurológicas associadas e nos últimos anos, verificou-se a alta prevalência na associação de PC com o Transtorno do Espectro Autista. O tratamento da PC deve ser multiprofissional, com atenção à alimentação desses pacientes, pois grande parte deles apresenta um déficit nutricional que pode ser consequente a alterações endócrinas que envolvem os hormônios envolvidos no crescimento. A toxina botulínica apresentou efeitos positivos na redução da espasticidade e controle do tônus muscular e seu uso na terapêutica deve ser encorajado. Quando se fala em profilaxia, deve-se ter em mente a extrema importância de um pré-natal completo. O sulfato de magnésio quando implementado antes da 30ª

[1] Discente do curso de Medicina do UNIFESO.

[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO, Centro Universitário Serra dos Órgãos.

semana mostrou efeito neuro protetor reduzindo os números de PC em pacientes de risco em 40-45%.

## ABSTRACT

**Introduction:** The present work deals with a literature review on Cerebral Palsy, currently called Chronic Non Progressive or Non-Evolutionary Encephalopathy. **Objectives**: To carry out a bibliographical review of the last 10 years on the main prophylaxis and diagnostic procedures and management of cerebral palsy. **Materials and methods:** This article is a literature review of the changes that have occurred in the last 10 years in the approaches to cerebral palsy. To develop this work, 19 articles were used, among them, meta-analyzes, comparative studies and case reports**. Conclusion**: It is important to emphasize that the lesion in Cerebral Palsy is not progressive and that its etiology can range from cerebral immaturity to congenital infections. The main risk factors for PC development are prematurity and low birth weight. The clinical picture is characterized by motor deficit, reduction of muscle tone and postural disorders. The age at which the patient is diagnosed is still in the infancy stage. It is not uncommon for these children to have other associated neurological diseases, and in recent years there has been a high prevalence in the association of PC with Autism Spectrum Disorder. The treatment of the CP should be multiprofessional, with attention to the diet of these patients, since most of them present a nutritional deficit that can be consequent to the endocrine changes that involve the hormones involved in the growth. Botulinum toxin presented positive effects in reducing spasticity and control of muscle tone and its use in therapy should be encouraged. When talking about prophylaxis, one should keep in mind the extreme importance of a complete prenatal care. Magnesium sulfate when implemented before the 30th week showed a neuroprotective effect reducing the numbers of CP in patients at risk by 40-45%.

## INTRODUÇÃO

O termo paralisia cerebral (PC), não se refere a uma doença específica, mas sim a um grupo de condições com variáveis gravidade que tem certas características de desenvolvimento em comum. Pode ser definida como um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento de movimento e postura, causando limitação nas atividades, que são atribuídas a distúrbios que ocorreram no desenvolvimento do sistema nervoso central fetal, perinatal ou infantil. Os distúrbios motores da paralisia cerebral são muitas vezes acompanhados de distúrbios de sensação, percepção,

cognição, comunicação, comportamento, epilepsia e por problemas musculoesqueléticos secundários.[1]

Em 1843, o ortopedista inglês Willian John Little, pela primeira vez, relatou 47 casos de crianças com rigidez muscular, principalmente nos membros inferiores e com menor acometimento nos membros superiores, denominando o quadro como “Síndrome de Little”. Essas crianças descritas nasceram prematuramente ou por partos complicados e Little sugeriu que este quadro seria resultado de asfixia perinatal. Em 1862, o mesmo autor instituiu a relação entre o quadro da paralisia cerebral e o parto anormal. O termo Paralisia Cerebral foi introduzido por Freud enquanto estudava a “Síndrome de Little”. Desde o Simpósio de Oxford, em 1959, a expressão PC foi definida como sequela de uma agressão encefálica, que se caracteriza, primordialmente, por um transtorno persistente, mas não invariável, do tônus, da postura e do movimento, que aparece na primeira infância.[1,2]

A partir dessa data, a PC passou a ser conceituada como encefalopatia crônica não evolutiva da infância que, constituindo um grupo heterogêneo, tanto do ponto de vista etiológico quanto em relação ao quadro clínico, tem como ligação comum o fato de apresentar, predominantemente, sintomatologia motora, à qual se juntam, em diferentes combinações, outros sinais e sintomas.[1,2.]

Vários autores consideram o termo PC inadequado, uma vez que significaria a parada total das atividades motoras e mentais, o que não é o caso. Atualmente, tem-se utilizado o termo Encefalopatia Crônica Não Progressiva ou Não Evolutiva para deixar claro o caráter persistente, mas não evolutivo, apesar das manifestações clínicas modificarem com o desenvolvimento da criança e com a plasticidade cerebral. Contudo, o termo Paralisia Cerebral ainda é útil para diferenciar a PC das Encefalopatias Crônicas Progressivas, que derivam de patologias com degeneração contínua. [1,2]

A PC é a incapacidade motora mais comum na infância. Registros baseados em população de paralisia cerebral, em grande parte na Austrália e na Europa, encontraram historicamente prevalência de paralisia cerebral variando de 1,5 a 2,5 por 1.000 nascidos vivos[2]. Entretanto, estudos recentes nos Estados Unidos Estados encontraram prevalência acima de 3 por 1.000 nascidos vivos em pessoas de 4 a 48 anos de idade. O aumento da sobrevida de bebês muito prematuros contribuiu para um aumento modesto da prevalência paralisia cerebral nos países desenvolvidos durante o final do século XX[3].

A descrição clínica mais precoce de crianças com paralisia reconheceu que a

maioria dos pacientes tinha dois fatores em comum: parto prematuro e trabalho de parto difícil com asfixia neonatal[3]. Ambos os fatores foram considerados causas diretas de paralisia cerebral, mas agora são considerados reflexos dos fatores que interferiram anteriormente no desenvolvimento como infecções perinatais, são mais propensos a nascer prematuramente e desenvolver paralisia cerebral. O risco em bebês nascidos antes de 28 semanas de gestação é aproximadamente 50 vezes a dos partos a termo[4].

Vários ensaios recentes demonstraram que a paralisia cerebral é reduzida em aproximadamente 30% em prematuros cujas mães receberam sulfato de magnésio durante o parto. . Nas crianças a termo, que representam a maioria de casos de paralisia cerebral, sinais clínicos no nascimento como baixo índice de Apgar, também se correlacionam com aumento do risco de desenvolver paralisia cerebral[5].

Um avanço recente muito importante na prevenção de paralisia cerebral é a descoberta de que 72 horas de hipotermia em bebês nascidos a termo com asfixia ao nascer pode reduzir a prevalência de paralisia cerebral[6].

A paralisia cerebral tem diversas formas de classificação de acordo com as limitações que a doença impõe aos pacientes, e atualmente o *The Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) tornou-se o padrão ouro para classificar função motora em crianças com paralisia cerebral. O GMFCS é uma classificação ordinal na qual diferentes descritores são usados de acordo com a idade da criança, e subdivide em graus de I a V, sendo o grau I as crianças que andam em casa, escola, ao ar livre e na comunidade. Eles podem subir escadas sem o uso de um corrimão. As crianças realizam habilidades motoras, como correr e saltar mas com a velocidade, o equilíbrio e a coordenação limitados. No grau V, as crianças são transportadas em uma cadeira de rodas estando limitadas em sua capacidade de manter posturas antigravitacionais da cabeça e do tronco e controle da perna e movimentos do braço[7].

O diagnóstico da PC é feito levando-se em consideração, clinicamente, a história pré-natal e pós-natal, exame físico (tônus muscular, postura, coordenação) e exames complementares como ressonância magnética cerebral, cariótipo e punção lombar. Não há teste que confirme ou exclua PC. Em casos graves, o diagnóstico pode ser feito em breve após o nascimento, mas para a maioria, o diagnóstico é estabelecido nos dois primeiros anos de vida.[7]

O desenvolvimento psicológico, a comunicação e a educação são prioridades no tratamento do paciente com PC. Os objetivos são ajudar a criança a alcançar a máxima independência nas atividades do dia-dia, como se alimentar, vestir-se e higiene pessoal.

À medida que a criança se torna mais velha a avaliação e o treinamento para uma ocupação em potencial podem se tornar importantes. O tratamento da criança com PC requer uma equipe multidisciplinar para abordar os múltiplos aspectos médicos, sociais, necessidades psicológicas, educacionais e terapêuticas[8].

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre PC, considerando sua epidemiologia, patogênese, classificação e condutas, analisando as mudanças nas abordagens ao paciente nos últimos 10 anos.

## OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica dos últimos 10 anos sobre as principais profilaxias e condutas diagnósticas e manejo da paralisia cerebral.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão não sistemática da literatura sobre as mudanças que ocorreram nos últimos 10 anos nas abordagens da paralisia cerebral. Para desenvolver este trabalho foram utilizados 19 artigos, dentre eles, metanálises, estudos comparativos e relatos de caso. Durante a pesquisa foram utilizadas as bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, através dos seguintes descritores: paralisia cerebral, desenvolvimento infantil, fatores de risco. Os idiomas utilizados para a busca da bibliografia utilizada nesta pesquisa foram Português, Espanhol e Inglês. Foram utilizados artigos publicados nos últimos 10 anos. A seleção foi realizada primeiramente pela leitura dos Abstracts com base nos títulos que se enquadravam ao tema. Em seguida, foi realizada a leitura completa das publicações escolhidas para compor as referências deste trabalho.

## RESULTADOS/ DISCUSSÃO

A Paralisia Cerebral (PC) é decorrente de uma agressão encefalopática não progressiva que ocorreu enquanto o desenvolvimento neuronal ainda era imaturo, causando limitações no tônus muscular, na postura e no sistema motor.[9]A incidência de PC é de 2 casos a cada 1000 nascidos vivos e pode ser dividida de acordo com a idade gestacional e com o peso de nascimento. Quanto menor a idade gestacional maior é a incidência desta patologia. O peso de nascimento também é inversamente proporcional ao número de casos de PC ao nascer. Logo, pode-se concluir que a prematuridade e o baixo peso ao nascer são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de PC.[10] (Figura 1)

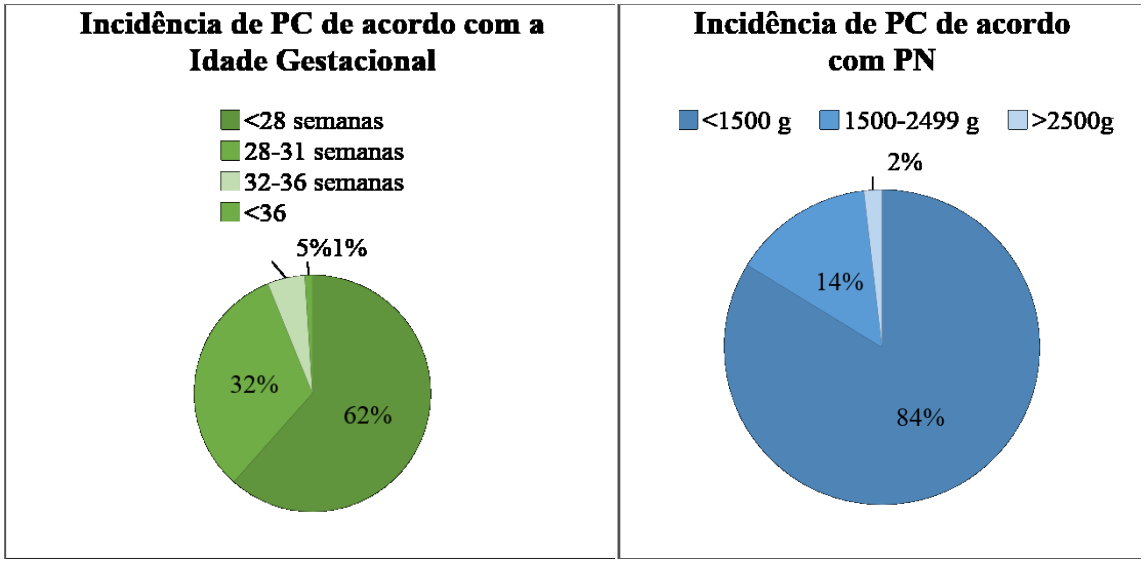



Figura 1: Incidência de PC (1:1000). Up to Date 2018.[10]

Dentre os demais fatores de risco para o desenvolvimento de PC pode-se citar as infecções perinatais, uso de drogas e álcool durante a gestação, predisposição genética, obesidade materna, dentre outros. Além disso, acredita-se que a etiologia da Paralisia Cerebral seja multifatorial.[10]

O quadro clínico é explicitado pelas alterações motoras, posturais e redução do tônus muscular. Diferentemente de uma criança normal, aquelas com PC apresentam o arco de movimento lentificado, muitas vezes marcado pela falta de coordenação motora e pelos reflexos neurológicos que alguns movimentos podem desencadear. Movimentos que são extremamente corriqueiros e por vezes, automáticos em uma criança sem PC, exigem muita concentração dos pacientes com PC, que também são mais propensos a falhas.[11] A média de idade para o diagnóstico de PC está entre os 18-24 meses, baseado principalmente em alterações do crescimento e desenvolvimento da criança, associadas à história de prematuridade, baixo peso ao nascer e a presença dos fatores de risco presentes anteriormente.[11]

O desenvolvimento motor é compreendido como o aparecimento e ampliação do indivíduo em funcionar no ambiente de forma superior. Durante anos, o desenvolvimento motor foi associado ao amadurecimento do Sistema Nervoso, exclusivamente. Com o passar dos anos, esta teoria foi modificada e atualmente aceita-se que as evoluções motoras sejam resultado do amadurecimento neurológico acrescido de influências ambientais e psicológicas. A Teoria Neuromaturacional é a mais tradicional e acredita que as mudanças nas habilidades motoras grossas na criança são decorrentes do processo de mielinização e que são pré-codificadas pelo sistema nervoso central. A

Teoria dos Sistemas Dinâmicos também defende o Sistema Nervoso Central como o principal pilar do desenvolvimento, porém não o único. Segundo essa tese, o desenvolvimento se completa com os fatores intrínsecos e extrínsecos à criança, como por exemplo, a força muscular, controle postural, estado emocional da criança e os estímulos ambientais aos quais ela está submetida.[12]

A criança com PC também se desenvolve, porém de uma forma mais lenta, atingindo os marcos do desenvolvimento mais tarde, porém tal fato não está relacionado ao grau de inteligência ou grau de comportamento. As alterações no desenvolvimento motor são mais perceptíveis quando a criança se apresenta mais ativa, quando ela começa a querer sentar e andar. É neste momento que aparecem os sinais clínicos de espasticidade, ataxia e atetose, os quais ficam mais evidentes com o passar do tempo. Desse modo, percebe-se que a criança tenta se adaptar de forma compensatória, utilizando as partes do seu corpo que são menos afetadas.[12]

Em 2005 o Comitê da Academia Americana de Paralisia Cerebral e Desenvolvimento de Medicina propôs uma classificação para o acometimento motor, baseada na natureza e tipologia da desordem, como espasticidade, tônus muscular, discinesia, coreoatetose e ataxia; habilidade motora funcional (avaliadas pelo *Gross Motor Function Classification Scale* - GMFCS) e critérios anatômicos como hemiplegia, tetraplegia, diplegia e monoplegia.[9]

O GMFCS foi desenvolvido para sanar a necessidade de se padronizar o acometimento motor da criança com PC, ele possui cinco níveis e leva em conta a mobilidade nas posições sentada, andando e sob rodas. O nível I inclui crianças e jovens com PC que andam sem limitações, e o Nível II inclui limitações para caminhar longas distâncias e balanceamento. No nível III, o indivíduo caminha usando um dispositivo de mobilidade manual (bengalas, muletas, andadores). Crianças e jovens no nível IV são mais propensos a serem transportados em uma cadeira de rodas manual ou usar mobilidade motorizada. No Nível V, os indivíduos têm limitações severas no controle da cabeça e do tronco e requerem ampla assistência técnica e assistência física. O GMFCS inclui quatro faixas etárias (menos de 2 anos, 2 a 4 anos, 4 a 6 anos e 6 a 12 anos) e é adaptado culturalmente para o português brasileiro. O GMFCS *Expanded and Revised* (GMFCS E & R) inclui faixa etária para jovens de 12 a 18 anos de idade e sua tradução para a língua portuguesa foi realizada em 2010 por um grupo que incluía um neurologista e terapeutas ocupacionais.[13,14]

Em 2013, no Brasil, um estudo buscou avaliar a confiabilidade da GMFCS E & R

traduzida para o português, foram selecionadas 90 crianças, na faixa etária de 4 a 18 anos, atendidas por um serviço de neurologia e reabilitação brasileiro, onde os pais utilizaram a escala GMFCS E & R traduzida e os terapeutas a original. Os resultados mostraram que a escala traduzida é confiável e que além disso, os pais classificaram seus filhos de forma mais rigorosa, o que foi justificado pelo convívio maior dos pacientes com suas famílias.[13]

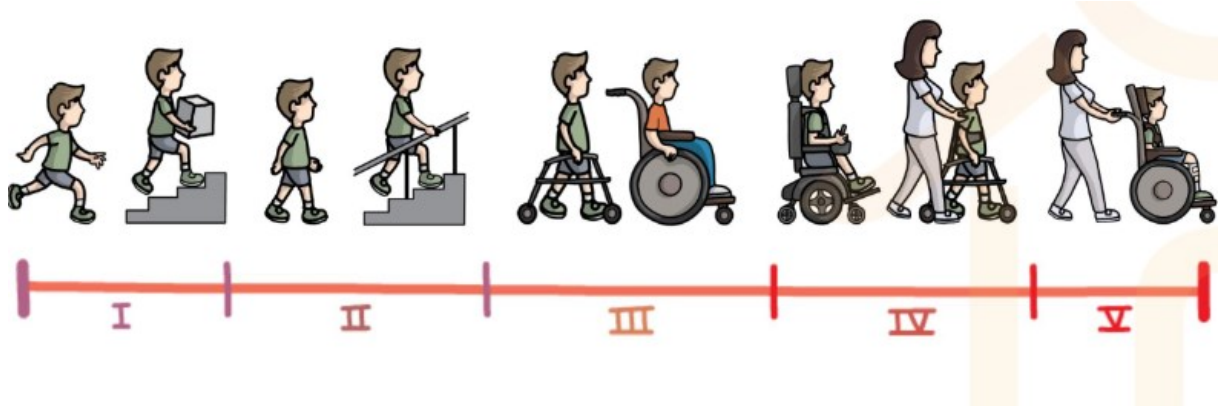



Figura 2: Escala de Classificação da Função Motora Grossa[14]

Em 2012, um estudo transversal buscou comparar os dados obtidos pela GMFCS E & R com o desenvolvimento cognitivo das crianças portadoras de PC. Foram selecionadas 612 crianças, na faixa etária de 3-14 anos, que foram avaliadas pela GMFCS E & R e pela *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence and the Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised*. Os resultados demonstram que na avaliação motora 10,4% das crianças se apresentava no nível I, 38% nos níveis II e III e 51,5% no nível IV e V. Quando comparada ao escore de inteligência, as crianças do nível I se saíram melhor do que as crianças do nível V. Atestando uma possível correlação da escala motora com a inteligência, ou seja, quanto menor for o acometimento motor, maior será o nível de inteligência.[15]

Ao exame clínico a criança também pode demonstrar extrema docilidade ou irritabilidade, acompanhada de má alimentação no período neonatal, criança irritável, que dorme mal, vomita frequentemente, difícil de manusear e apresenta pouca atenção visual. Durante o exame também deve-se ficar atento a possíveis sinais de redução do tônus muscular, permanência de reflexos primitivos após os seis meses de idade, controle inadequado da cabeça, dentre outros.[11]

Nos Estados Unidos da América, em 2008, foi realizado um levantamento que buscou comparar a prevalência de Transtorno do Espectro Autista em crianças com PC. Foram avaliadas 451 crianças pela Rede de Monitoramento de Incapacidade Autista, a

incidência de Transtorno Autista foi de 6,9% nas crianças com PC, quando avaliadas as crianças sem alterações motoras espásticas, esse percentual aumentou para 18,4%. Os autores ainda não encontraram uma possível explicação para o caso e concluíram que esse aumento de percentual nas PC não espásticas deve ser melhor investigado.[3]

O tratamento da paralisia cerebral envolve uma equipe multidisciplinar e tem como objetivos reduzir a extensão da deficiência, bem como garantir a essa criança a máxima independência nas atividades cotidianas, maximizando a qualidade de vida. A gestão deste tipo de terapêutica requer suporte médico, psicológico, fisioterápicos, educacionais e sociais.[16]

Nos últimos dez anos, a toxina botulínica vem ganhando espaço na terapêutica da PC. A injeção de toxina botulínica tipo A tem sido correlacionada à redução da espasticidade, prolongando ou atrasando o encurtamento muscular. Seu mecanismo de ação é conhecido por bloquear a liberação de acetilcolina na placa motora, reduzindo o tônus e contração muscular. O procedimento tem se mostrado seguro, no entanto alguns casos de intoxicação foram relatados nos últimos anos. A maior indicação da aplicação de toxina botulínica é em crianças na faixa etária pré-escolar e escolar, com grande potencial de crescimento, presença de pé equino e alto risco de intervenções cirúrgicas reincidentes.[8]

No Brasil foi realizado um estudo que avaliou a qualidade de vida de crianças portadoras de Paralisia que foram submetidas às aplicações de toxina botulínica tipo A. Foram avaliados 68 pacientes e a seguir foram divididos em três grupos diferentes, de acordo com a aplicação prévia da toxina e o intervalo em que a mesma foi realizada. Os resultados foram mais evidentes no grupo que já tinha realizado a aplicação prévia e estava realizando novamente, neles foi constatada melhor qualidade de vida, melhor desenvolvimento postural e ganho de interação e comunicação nos pacientes tetraplégicos. No grupo que realizou a primeira aplicação durante o estudo, também houve uma melhora do quadro, porém esta foi menor quando comparada ao primeiro grupo. No terceiro grupo, estavam pacientes que haviam realizado a aplicação prévia da toxina, porém não foi realizada novamente, deste modo não foram relatadas diferenças significativas.[16]

Como dito anteriormente, o tratamento ideal para o paciente com PC deve ser multidisciplinar, no entanto sabemos que esta questão também está diretamente relacionada a questões financeiras e ao nível socioeconômico do grupo familiar, principalmente em países subdesenvolvidos. Um estudo realizado no Brasil em 2013

buscou avaliar se as crianças portadoras PC têm uma diminuição na qualidade de vida quando suas famílias apresentam baixos índices sócio econômicos. Foram selecionadas 49 crianças brasileiras, portadoras de PC, na faixa etária de três a sete anos e meio. Suas famílias foram divididas nos grupos de baixa e alta rendas, de acordo com o Critério de Classificação Econômica do Brasil. Os resultados demonstram que a gravidade da PC está diretamente relacionada aos custos do tratamento, de modo que os grupos que apresentam menor nível socioeconômico encontram maiores dificuldades de oferecer as medidas terapêuticas, bem como maior qualidade de vida. É importante ressaltar, que este estudo não levou em conta somente os fatores financeiros, mas também o nível de esclarecimento do grupo familiar. Sendo assim, quanto menor o nível socioeconômico, maior será o comprometimento da terapêutica.[17]

Nos últimos anos, têm se tornado frequente a discussão sobre o grau de atividade física e nutrição dos pacientes com PC. Sabe-se que devido às condições impostas pela doença, esses pacientes ficam cada vez mais sedentários, o que foi confirmado pela elevação dos índices de doenças crônicas nos adultos com PC. Desse modo, ganha força as estratégias de promoção de atividades físicas e fortalecimento muscular. No entanto, é de suma importância que a dieta para esses pacientes seja preconizada da forma correta, uma vez que o treinamento não poderá ser maximizado se o corpo não receber os nutrientes necessários para garantir o seu reparo e adaptação adequada. Além disso, é de conhecimento geral que os pacientes com PC apresentam com maior frequência, quadros de desnutrição. Segundo o Colégio Americano de Medicina Esportiva, a alimentação deve ser centrada na ingesta de carboidratos, proteínas e na reposição hídrica regular. O consumo de carboidratos deve ser anterior ao exercício, uma vez que o mesmo garante o metabolismo regular de glicose, impedindo o uso do glicogênio muscular. Após o exercício, nova ingesta de carboidratos é preconizada, juntamente com o consumo de proteínas e a hidratação regular.[18]

Como dito anteriormente, as crianças portadoras de PC geralmente apresentam déficits nutricionais e diminuição do crescimento. Este tem como etiologia o estado de subnutrição, associado à atrofia muscular devido à imobilidade, alto gasto energético decorrente da espasticidade e anomalias endócrinas. Sendo assim, no Brasil 2012 foram pesquisadas as dosagens de IGF-1 (Fator Semelhante à Insulina – 1) e de GH (Hormônio do Crescimento) em crianças portadoras de PC, crianças saudáveis e crianças com distúrbios de crescimento. Foram selecionadas 30 crianças de cada grupo, sendo que no grupo dos portadores de PC, sete apresentavam restrição do crescimento. Após a

dosagem, verificou-se que o grupo de pacientes com PC e restrição do crescimento apresentou níveis basais menores de IGF-1.[19] Além disso, os pacientes com a deficiência não responderam adequadamente à insulina, sugerindo que há um déficit no eixo hormonal do crescimento, mais precisamente na hipófise destes pacientes. Desse modo, os autores sugeriram que mais estudos nesta área sejam realizados.[20]

Como foi visto até aqui, a PC é uma doença grave, de grande impacto na qualidade de vida de seu portador e de toda a sua família, sem falar dos custos financeiros. Diante disso, diversos estudos vêm progredindo no contexto da profilaxia da PC. Sem dúvidas, o acompanhamento pré- natal é imprescindível, uma vez que detecta possíveis infecções congênitas e intercorrências que levam ao desenvolvimento de PC. Porém, muito se tem estudado sobre o uso de Sulfato de Magnésio na prevenção de PC e na redução de sua gravidade. [10]

Em 2009 foi feito um estudo randomizado sobre o efeito neuroprotetor do Sulfato de Magnésio para as mulheres com risco elevado do feto desenvolver PC ou morte. O sulfato de Magnésio foi implementado entre a 32ª e 34ª semanas de idade gestacional e antes da 30ª semana de idade gestacional. No grupo que utilizou o Sulfato de Magnésio entre a 32 e 34 semanas, não houve redução significativa no risco de morte, porém ocorreu uma redução de 30% no número de casos que desenvolveram PC. Além disso, também foi observado o menor número de pacientes acometidos pela doença moderada-grave, resultando em aproximadamente 40 a 45% dos casos. Tais dados foram maiores e mais significativos no grupo que fez o Sulfato de Magnésio antes da 30ª semana. Dessa forma, fica explícito que esta droga apresenta fundamental importância para a prevenção de PC e demais acometimentos neurológicos. Apesar do bom desfecho, o estudo não evidenciou uma dose adequada para a neuroproteção, necessitando de mais pesquisas sobre o tema.[5]

Com relação ao prognóstico, a maioria das crianças sobrevive até a vida a adulta, porém os relatos mais atuais sugerem que tal fato depende da qualidade de vida que o paciente, nível de gravidade da doença, peso ao nascer, número de deficiências associadas, grau de incapacidade do paciente e condições socioeconômicas familiares. A principal causa de morte desses pacientes são as pneumonias aspirativas.[10]

## CONCLUSÃO

A Paralisia Cerebral é um acometimento que envolve o Sistema Nervoso Central, causado por fatores que levam à agressão cefálica e resultam em déficit motor, que

geralmente vem acompanhado de deficiência intelectual, defeitos sensoriais ou epilepsia. É importante ressaltar que a lesão não é progressiva e que sua etiologia pode variar desde a imaturidade cerebral, até infecções congênitas. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de PC são a prematuridade e o baixo peso ao nascer. O quadro clínico é caracterizado por déficit motor, redução do tônus muscular e distúrbios posturais. A idade em que o paciente é diagnosticado é ainda na fase de lactente. O profissional de saúde deve ficar atento quanto a alterações do desenvolvimento neuropsicomotor, retardo da perda dos reflexos primitivos e atrasos significantes nos marcos de desenvolvimento. Não é incomum que essas crianças apresentem outras doenças neurológicas associadas e nos últimos anos, verificou-se a alta prevalência na associação de PC com o Transtorno do Espectro Autista.

O tratamento da PC deve ser multiprofissional, com atenção à alimentação desses pacientes, pois grande parte deles apresenta um déficit nutricional que pode ser consequente a alterações endócrinas que envolvem os hormônios envolvidos no crescimento. Essas crianças devem ser submetidas à exercícios físicos e fortalecimento muscular, o principal foco da terapêutica é dar independência aos pacientes. A toxina botulínica apresentou efeitos positivos na redução da espasticidade e controle do tônus muscular e seu uso na terapêutica deve ser encorajado. Quando se fala em profilaxia, deve-se ter em mente a extrema importância de um pré-natal completo. O sulfato de magnésio quando implementado antes da 30ª semana mostrou efeito neuroprotetor reduzindo os números de PC em pacientes de risco em 40-45%.

## REFERÊNCIAS

1. Rosenbaum P et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev. Med. Child Neurol. Suppl. 109, 8–14; 2007.
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. Dev. Med. Child Neurol. 44, 633–640 ;2002.
3. Christensen D et al. Prevalence of cerebral palsy, occurring autism spectrum
4. disorders, and motor functioning — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev. Med. Child Neurol. 56, 59–65 ;2014.
5. Kuban KCK et al. Cranial ultrasound dlesions in the NICU predict cerebral pals yat age 2 years in children born at extremely low gestational age. J. Child Neurol. 24, 63–72; 2009.
6. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuro protection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 114, 354–364 2009.
7. Jacobs SE et al. Cooling for new borns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 1, CD003311 2013.

8. Glader L, Barkoudah E. Evaluation and diagnosis of cerebral palsy. Up to Date. Literature review current through: May 2018.
9. Patterson MC. Management and prognosis of cerebral palsy. Up to Date, Literature review current through: May 2018.
10. Rebel G. Motor prognosis and current perspectives in Cerebral palsy. Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum, 20(2): 342-350, 2010.
11. Barkhoudad E. Epidemiology, etiology, and prevention of cerebral palsy. Up to Date Literature review current through: May 2018.
12. Gleader L. Clinical features and classification of cerebral palsy. Up to Date Literature review current through: May 2018.
13. Madeira EAS, Carvalho SG. Paralisia cerebral e fatores de risco ao desenvolvimento motor: uma revisão teórica. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do desenvolvimento, São Paulo, v.9, n.1, p.142-163, 2009.
14. Silva DBR, Pfeifer L, Funayama CAR. Gross Motor Function Classification System Expanded & Revised (GMFCS E & R): reliability between therapists and parents in Brazil. Braz J Phys Ther, 17(5):458-463, 2013.
15. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M. GMFCS – E & R. Sistema de Classificação da Função Motora Grossa Ampliado e Revisto. Can Child, 2007.
16. Dalvand H et al. Relationship Between Gross Motor and Intellectual Function in Children With Cerebral Palsy: A Cross-Sectional Study. Arch Phys Med Rehabil Vol 93, 2012.
17. Assis TRS, Forlin E, Bruck I, Antoniuk SA, Santos LHC. Quality Of Life Of Children With Cerebral Palsy Treated With Botulinum Toxin. Arq Neuropsiquiatr; 66(3-B):652-658, 2008.
18. Madeira EAS, Carvalho SG. Desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral de níveis socio econômicos alto e baixo. Rev Paul Pediatria;31(1):51-7, 2013.
19. Verschuren O. Nutrition and physical activity in people with cerebral palsy: Opposite sides of the same coin. Dev Med Child Neurol; 58(5): 426, 2016.
20. Hegazi MA et al. Growth horm one/insulin-like growth factor-1 axis: a possible non-nutritional factor for grow thret ardation in children with cerebral palsy. Jornal de Pediatria - Vol. 88, N° 3, 2012.

# ANÁLISE DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS AO HIV ENTRE OS ANOS DE 2015-2017 NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS.

## *ANALYSIS OF THE CLINICAL EVOLUTION OF THE CASES OF NEWBORNS EXPOSED TO HIV BETWEEN THE YEARS 2015-2017 IN THE REFERRAL CLINIC IN THE CITY OF TERESÓPOLIS.*

***Margarete Domingues[1]; Fátima S. M. Jorge[1]; Vinícius B. Neumann[2]***

Descritores: Recém-nascido, Acompanhamento dos cuidados de saúde, HIV, Prontuários.
Keywords: Newborn, Continuity of patient care, HIV, Medical records.

**RESUMO**

**Introdução:** O trabalho aborda o conceito da criança exposta ao HIV e seu acompanhamento clínico-laboratorial, envolvendo a análise de prontuários nos quais foram avaliados os dados descritos entre 2015 e 2017. Levando em consideração a epidemiologia, é perceptível que a taxa de detecção de gestantes com HIV no estado do Rio de Janeiro é superior à nacional. Sabe-se que a infecção pelo HIV-1 pode condicionar doenças com elevada morbidade. Assim, fica claro a importância do diagnóstico precoce, do acompanhamento clínico e do correto preenchimento dos prontuários para implementação de medidas em saúde. **Objetivo:** Analisar o acompanhamento dos recém-nascidos expostos ao HIV, as repercussões dessa exposição no crescimento/desenvolvimento e seus parâmetros clínicos/laboratoriais. **Métodos:** Trata-se de pesquisa quantitativa, descritiva, utilizando como instrumento de coleta de dados os prontuários de RN exposto ao HIV no município de Teresópolis entre 2015 e 2017 no ambulatório pediátrico de referência do programa de DST/AIDS, objetivando avaliar o acompanhamento e sua repercussão no crescimento/desenvolvimento dessas crianças. Estes dados foram tabulados utilizando planilhas do Microsoft Excel, em seguida, as informações colhidas foram analisadas e interpretadas. **Resultados**: Foi identificada subnotificação dos casos de crianças

[1]Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2]Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

expostas, além da ausência de registro nos prontuários de dados clínicos e dos exames realizados no acompanhamento desses pacientes. **Conclusão:** É necessária capacitação e conscientização dos profissionais sobre o preenchimento das fichas de notificação, além de frisar a importância do registro de dados nos prontuários. Também se faz necessária a integração dos setores de saúde do município que lidam com a criança exposta para promover um bom acompanhamento.

## ABSTRACT

**Background**: This work addresses the concept of the child exposed to HIV and its clinical laboratory follow-up, involving the analysis of medical records in which the data described between 2015 and 2017 were evaluated. Taking into consideration the epidemiology, it is noticeable that the detection rate of pregnant women with HIV in the state of Rio de Janeiro is superior to national. It is known that HIV-1 infection can lead to diseases with high morbidity. Thus, it is clear the importance of early diagnosis, clinical follow-up and correct completion of medical records for the implementation of health measures. **Aims:** Analyze the follow-up of newborns exposed to HIV, the repercussions of this exposure on growth / development and their clinical / laboratory parameters. **Methods:** It is a quantitative, descriptive research, using as a data collection tool the records of newborns exposed to HIV in the city of Teresópolis between 2015 and 2017 in the pediatric outpatient clinic of the STD / AIDS program, aiming to evaluate the follow-up and its repercussion in the growth / development of these children. This data was tabulated using Microsoft Excel spreadsheets, then the information collected was analyzed and interpreted. **Results**: It was identified underreporting of exposed children, as well as the lack of registration of clinical data and the tests performed in the follow-up of these patients. **Conclusion:** Professional training and awareness is needed on filling in the notification forms, as well as highlighting the importance of recording data in medical records. It is also necessary to integrate the health sectors of the municipality that deal with the exposed child to promote a good follow-up.

## INTRODUÇÃO

Na busca de uma análise mais acurada sobre o acompanhamento de determinados grupos, o trabalho em questão versa sobre o conceito de criança exposta ao HIV, mais precisamente os recém-nascidos (RN). Dentro dessa temática vale ressaltar que entre os retrovírus responsáveis por causar doenças ao ser humano podemos identificar dois grupos: os Vírus Linfotrópicos-T humanos (HTLV-1 e HTLV-2)

e os Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1 e HIV-2). Pertencente à família Retroviradae, o HIV-1 é o principal agente etiológico da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) sendo responsável por danos citopáticos, tanto direta quanto indiretamente, que culminam por caracterizar uma doença com elevada morbidade. Esta é possuidora de um quadro clínico diversificado, desde sua fase aguda até sua fase avançada nas diversas faixas etárias.(1,2,3,4)

A priori, tem-se a necessidade de definir o conceito de criança exposta ao HIV. Esse grupo enquadra aquelas crianças expostas ao vírus durante a gestação ou parto, ou que tenham sido amamentadas por mulher infectada. No que tange ao diagnóstico, será considerada infectada pelo HIV a criança que possuir dois resultados consecutivos de carga viral acima de 5.000 cópias/ml.(1,3,5,6)

A criança infectada pelo HIV pode evoluir de três formas distintas podendo ser classificada em progressões do tipo rápida (20% a 30%), normal (70% a 80% ou lenta (<5%). A progressão rápida corresponde na maioria dos casos àqueles não tratados, que evoluem com quadros de prognóstico reservado no primeiro ano de vida. A progressão normal compreende a maioria dos casos com aparecimento dos sintomas entre a idade escolar e adolescência com sobrevida média de 10 anos. Já as crianças com progressão lenta, possuem mínima ou nula evolução da doença. Assim, a partir do que foi exposto, fica claro a importância do diagnóstico precoce. Vale ainda ressaltar a importância de notificar tais casos para fins de vigilância epidemiológica antes mesmo da investigação/conclusão diagnóstica.(1)

Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DIAHV/SVS/MS), apesar da notificação compulsória do HIV ter se iniciado no ano de 2014, o início da coleta dos dados data de 2007, quando foi implementado o SINAN NET, ocorrendo dessa forma uma notificação retroativa dos casos. Assim, tem-se acesso ao fato de que, em nosso país, entre os anos de 2000 até junho de 2017, foram notificadas 108.134 gestantes infectadas com HIV. Sendo que, desse total, aproximadamente 40% residiam na região sudeste. Além disso, foi possível determinar a taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil no ano de 2016 que foi de 2,6/mil nascidos vivos, estando o Rio de Janeiro com uma taxa de detecção superior a nacional, alcançando valores equivalentes a 2,8/mil nascidos vivos.(7)

Dessa forma, com a elevação da taxa de detecção de gestantes HIV positivas,

consequentemente, haverá por definição um incremento do número de crianças expostas ao HIV. Surge então o questionamento se tais crianças estariam sendo acompanhadas da maneira correta, seguindo os protocolos do Ministério da Saúde, ou se há uma falha no que diz respeito as medidas que deveriam ser empregadas no manejo de uma criança exposta.

Assim, dentre os cuidados que devem ser instituídos aos recém-nascidos expostos ao HIV, podemos citar alguns que devem ser colocados em prática na sala de parto e pós-parto imediato e na maternidade: iniciar a primeira dose do AZT (Zidovudina) solução oral logo após os cuidados imediatos ou nas primeiras 4 horas após o parto, administrar quando indicado a NVP (Nevirapina) dentro das primeiras 48 horas de vida, orientar quanto à não-amamentação associada a inibição medicamentosa da lactação (Cabergolina), monitoramento laboratorial por possibilidade de reações adversas aos antirretrovirais, correto preenchimento da ficha de notificação de criança exposta ao HIV e alta da maternidade com consulta de retorno em no máximo 15 dias. Além disso, realizar sorologia após 18 meses para documentar sororreversão.(1)

Frente a esse cenário, o trabalho em questão envolve a análise de prontuários e dados da propedêutica armada. Desse modo, será avaliado o acompanhamento das crianças expostas ao HIV entre os anos de 2015 e 2017 no que tange ao que é recomendado pelo Ministério da Saúde e consequentemente sua evolução clínica. Essa análise propiciará a correlação de dados e criação de tabelas retratando o perfil epidemiológico do município de Teresópolis e, caso necessário, se algo do que é recomendado ainda não estiver sendo colocado em prática, trabalhar junto à equipe do sistema de saúde, identificando áreas que devem ser potencializadas, contribuindo para a saúde da criança.

## OBJETIVO

### Primário

Analisar o acompanhamento dos recém-nascidos expostos ao HIV, quais suas repercussões para a criança no que diz respeito ao crescimento/desenvolvimento e seus parâmetros clínicos/laboratoriais no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis entre os anos de 2015 e 2017.

### Secundários

- Analisar o prontuário de todo recém-nascido cuja mãe é soropositiva para HIV que foram acompanhados por um período mínimo de 18 meses de

vida, no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis entre os anos de 2015 e 2017;

- Analisar os prontuários dos recém-nascidos expostos ao HIV acompanhados no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis entre anos de 2015 e 2017, com ênfase nos seguintes tópicos: se o aleitamento materno não ocorreu, dados referentes ao parto, por exemplo, via de parto realizada, o APGAR e presença de intercorrências;
- Analisar dados referentes ao pré-natal, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, o momento do início do AZT xarope e da Nevirapina no RN no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis entre os anos de 2015 e 2017;
- Analisar os resultados dos exames laboratoriais de crianças expostas ao HIV buscando evidencias de reações adversas aos antirretrovirais no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis entre os anos de 2015 e 2017;
- Verificar se ocorreu o correto preenchimento da ficha de notificação de criança exposta ao HIV no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS no município de Teresópolis nos anos de 2015 e 2017.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, descritiva, utilizando como instrumento de coleta de dados os prontuários de todos os casos de RN expostos ao HIV no município de Teresópolis-RJ entre os anos 2015 a 2017 no ambulatório pediátrico de referência do programa de DST/AIDS, objetivando avaliar o acompanhamento e sua repercussão no crescimento/desenvolvimento dessas crianças. Para isso, foi confeccionada uma tabela no programa Excel (Anexo 1) utilizando como tópicos a serem analisados as recomendações do Ministério da Saúde para acompanhamento dos casos de crianças expostas ao HIV. Dessa forma, foram utilizados os seguintes dados: exames laboratoriais aos quais o RN foi submetido, informações da internação contidas na caderneta da criança como por exemplo, via de parto, o APGAR e se houve ou não intercorrências. Além disso, avaliar no resumo de alta dados referentes ao pré-natal, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, o momento do início do AZT xarope e da Nevirapina no RN (se indicada) e verificar se ocorreu o preenchimento da ficha de

notificação.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO, sob o CAAE: 97964718.8.0000.5247, respeitando-se os termos preconizados na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

**Tabela 01: Dados colhidos a partir da análise dos prontuários na Divisão de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Teresópolis.**

| Indicador | Caracterização | N° de casos | Porcentagem |
|---|---|---|---|
| **Ano da notificação do caso de RN Exposto ao HIV** | 2015 | 0 | 0 |
| | 2016 | 2 | 6,66% |
| | 2017 | 14 | 46,66% |
| | Sem Registro | 14 | 46,66% |
| | Total | 30 | |
| **Faixa Etária da Gestante (2015-2017)** | 15 – 20 anos | 6 | 20% |
| | 21 – 25 anos | 3 | 10% |
| | 26 – 30 anos | 4 | 13,33% |
| | 31 – 40 anos | 4 | 13,33% |
| | Sem Registro | 13 | 43,33% |
| | Total | 30 | |
| **Vias de Parto (Obstétrico x Normal)** | Obstétrico | 23 | 76,66% |
| | Normal | 3 | 10% |
| | Sem Registro | 4 | 13,33% |
| | Total | 30 | |
| **Índice de APGAR (Índice no 1° e 5°min)** | < 7 (1°min) | 0 | 0 |
| | ≥ 7 (1°min) | 24 | 80% |
| | ≥ 7 (5°min) | 24 | 80% |
| | Sem Registro | 6 | 20% |
| **Aleitamento** | Realizado | 1 | 3,33% |
| | Não realizado | 16 | 53,33% |
| | Sem Registro | 13 | 43,33% |

**Tabela 02: Exames laboratoriais recomendados pelo Ministério da Saúde na condução dos casos de RN expostos ao HIV.**

| Indicador | Caracterização | Realizaram | Porcentagem |
|---|---|---|---|
| **Exames laboratoriais recomendados pelo Ministério da Saúde na condução dos casos de RN expostos ao HIV (2015-2017)** | Hemograma | 25 | 83,33% |
| | Sorologia Anti-HIV-1 e HIV-2 | 24 | 80% |
| | VDRL | 17 | 56,66% |
| | TORCH | 10 | 33,33% |
| | HBV/HCV | 8 | 26,66% |

**Tabela 03: Terapia antirretroviral, reação adversa, manifestações clínicas e comprovação da infecção**.

| Indicador | Caracterização | N° de casos | Porcentagem |
|---|---|---|---|
| **Terapia Antirretroviral Instituída** | Azt Mãe + Azt Xarope RN | 2 | 6,66% |
| | Azt Mãe+Azt Xarope RN +Nevirapina RN. | 8 | 26,66% |
| | Registro Incompleto | 13 | 43,33% |
| | Sem Registro | 7 | 23,33% |
| **Reação Adversa à terapia antirretroviral (2015-2017)** | Sim | 0 | 0 |
| | Não | 30 | 100% |
| **Intercorrências Clínicas (2015-2017)** | Pneumonia | 1 | 3,33% |
| | Bronquiolite | 1 | 3,33% |
| | Fechamento precoce da fontanela / TC de crânio alterada | 1 | 3,33% |
| | Sem Registro | 27 | 90% |
| **Infecção pelo HIV confirmada** | Sim | 3 | 10% |

A tabela 1 evidencia que houve um acréscimo no número de casos notificados de recém-nascidos expostos ao HIV no município de Teresópolis entre os anos de 2015-

2017. Dentre os 30 prontuários analisados na Secretaria Municipal de Saúde (SMS) em sua divisão de vigilância epidemiológica, nenhum caso havia sido notificado no ano de 2015. Já em 2016 dois casos foram notificados o que corresponde a 6,66% do espaço amostral e em 2017 quatorze casos (46,66%) foram informados. Além disso, foi perceptível uma amostra equivalente a quatorze prontuários em que não constava registro de notificação.

A faixa etária das gestantes expostas ao HIV em Teresópolis que fizeram acompanhamento na SMS para condução do caso de recém-nascido exposto entre 2015-2017 seguiu a seguinte proporção: 20% dos casos estavam entre 15-20 anos, 10% entre 21-25 anos, 13.33% entre 26-30 anos, 13,33% entre 31-40 anos em 43,33% dos prontuários não havia informações referentes a idade materna.

A respeito do tipo de parto praticado na condução dos casos de recém-nascido exposto ao HIV no município de Teresópolis, dos 30 prontuários analisados, em 23, o que corresponde a 76,66% dos casos optou-se pelo parto cesáreo. Além disso, foi verificado que o parto por via vaginal ocorreu em 10% das situações e que 13,33% dos prontuários não especificava a via de parto.

Em relação ao índice de APGAR, escore utilizado para avaliar vitalidade fetal no primeiro e quinto minuto de vida, daqueles que possuíam registro, nenhum dos recém-nascidos expostos ao HIV apresentou escore inferior a 7 no primeiro minuto. Assim, seguindo com a avaliação, 24 dos casos tiveram APGAR maior ou igual a 7, valendo ressaltar que 6 prontuários não demonstravam o escore.

No que tange à prática do aleitamento materno nesses casos, foi possível identificar que uma das puérperas amamentou seu filho, 16 mães não amamentaram seus conceptos, tendo baseado a alimentação dos mesmos no uso de fórmula infantil. Contudo, em 13 dos casos que faziam acompanhamento na SMS entre 2015-2017, não constava o tipo de alimentação empregada.

A tabela 2 traz os exames laboratoriais que são recomendados pelo Ministério da Saúde na condução dos casos de recém-nascido exposto ao HIV. Dos 30 prontuários analisados, em 83,33% havia informações referentes à realização do hemograma completo, 80% dos casos realizaram sorologias Anti-HIV 1 e 2. Além desses, 56,66% dos pacientes tinham dados sobre VDRL, 33,33% sobre pesquisa das TORCH e 26,66% investigaram os vírus da Hepatite B e Hepatite C.

A tabela 3, por sua vez, evidencia o tratamento medicamentoso empregado no acompanhamento dos casos de recém-nascidos expostos ao HIV entre os anos de 2015-

2017 no município de Teresópolis. Foi possível definir que em dois casos o esquema utilizado baseou-se no tratamento da mãe com Zidovudina intraparto e Zidovudina para o recém-nato, em 8 dos casos analisados esse esquema foi acrescido do uso de três doses da Nevirapina. Por fim, vale ressaltar que daquelas crianças que estavam em acompanhamento, 13 possuíam registro incompleto referente ao tratamento empregado, faltando ora informações sobre o tratamento materno ora sobre a terapêutica para o concepto e 7 não possuíam nenhuma informação.

No que diz respeito à pesquisa da carga viral, 3 pacientes tiveram exames com carga detectável, o que representa 10% da amostra, 15 casos tiveram carga viral indetectável e em 12 dos prontuários não havia referência à realização desse exame.

Foi analisada se ocorreu alguma reação adversa à terapia antirretroviral e se durante o acompanhamento desses recém-nascidos ocorreu alguma intercorrência clínica digna de nota. Com relação ao quesito reação adversa, nenhum dos casos analisados teve reação condicionada pelos fármacos. No que se refere às intercorrências clínicas, um dos casos evoluiu com pneumonia, outro com bronquiolite e um dos pacientes acompanhados teve fechamento precoce das fontanelas associada a calcificações evidenciadas na tomografia computadorizada de crânio.

Entre os 30 casos de criança exposta ao HIV acompanhados durante os anos de 2015-2017 na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Teresópolis, 10% tiveram a infecção pelo HIV confirmada. Através da análise dos prontuários foi possível identificar que em dois desses casos não houve acompanhamento pré-natal e duas dessas crianças não nasceram em Teresópolis. Além disso, em um dos casos não oriundos do município, não há registro de administração da quimioprofilaxia antirretroviral durante o parto/primeiras semanas de vida somado ao fato de ter ocorrido o aleitamento materno a posteriori. Por fim, vale ressaltar que há registro nos prontuários de não comparecimento às consultas agendadas, caracterizando um acompanhamento irregular que motivou até o acionamento do conselho tutelar.

## DISCUSSÃO

De acordo com o Ministério da Saúde, dentre as doenças de notificação compulsória está a infecção pelo HIV/Aids em todas as faixas etárias, incluindo a criança exposta. No Brasil, ficou determinado que os casos de Criança Exposta ao HIV devem ser relatados através do preenchimento da Ficha de Notificação/Investigação da Criança Exposta no SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – (Anexo 2).(1)

A Notificação quando realizada corretamente impacta positivamente na articulação de políticas públicas, proporcionando a racionalização do sistema no que diz respeito ao fornecimento contínuo de medicamentos, serviço assistencial e laboratorial, além de outras ações de vigilância em saúde. Vale ressaltar que o preenchimento da ficha/notificação pode ser realizado por qualquer profissional de saúde seja da rede pública ou privada. Apesar dessa praticidade, observa-se uma subnotificação que prejudica a quantificação e consequentemente o acompanhamento desses casos.(1,7)

Conforme visto na tabela 1, 30 casos de criança exposta ao HIV estavam em acompanhamento na secretaria municipal de saúde do município de Teresópolis entre os anos de 2015-2017. Através da análise desses prontuários é perceptível que houve um incremento no número de casos notificados, uma vez que, nenhum havia sido informado em 2015 e 14 foram relatados em 2017. No entanto, 14 casos continuavam sem registro no SINAN, subnotificação esta que compromete a análise epidemiológica e consequentemente ações em saúde que beneficiariam essa população para um bom crescimento e desenvolvimento.(1,7)

Com relação à faixa etária das gestantes, a princípio é importante frisar que a notificação compulsória é um fenômeno recente, o que prejudica uma análise epidemiológica criteriosa da tendência da infecção em Brasil. Com relação ao município de Teresópolis entre os anos de 2015-2017, a faixa etária com maior número de gestantes infectadas pelo HIV estava entre 15-20 anos já no âmbito nacional, desde o ano 2000, a faixa etária mais acometida encontra-se entre 20-24 anos. Isso reflete a precocidade da infecção dos dias de hoje reforçando a necessidade de medidas de educação em saúde para prevenção de agravos materno/fetais.(6,7,8,9,10)

Os resultados encontrados sobre as vias de parto na gestante vivendo com HIV em acompanhamento na Secretaria de Saúde do município de Teresópolis apontaram uma prevalência do parto cesáreo com cifras equivalentes a 76,66% dos casos analisados. Sabe-se que o manejo dessas pacientes se baseia no valor da sua carga viral, optando-se assim pelo parto obstétrico ou por via vaginal. No entanto, por não haver registro desses valores nos prontuários, não é possível definir se a conduta baseou-se no fato de carga viral ser desconhecida ou mensurável na 34ª semana de gestação ou por indicação obstétrica.(5,6,10,11 ,12)

O escore APGAR no primeiro e quinto minuto é um método amplamente aceito para avaliar o estado do recém-nato imediatamente após o nascimento. Assim, a análise dos prontuários evidenciou que as crianças expostas ao HIV não possuíram valores do

APGAR inferior a 7, podendo inferir dessa forma que tal condição comumente não prejudica sua vitalidade apesar de serem expostos aos antirretrovirais intraútero quando a gestante já possui diagnóstico.(13)

A tabela 1 evidencia em seu último tópico os dados referentes à prática do aleitamento materno. Dentre os casos estudados, uma puérpera amamentou e sabe-se da possibilidade de infecção pelo HIV mediante tal prática, mesmo na vigência de terapia antirretroviral. Assim, reconhecendo que o risco de transmissão do HIV ao lactente varia de 7% a 10%, para minimizá-lo pode-se inibir a lactação utilizando a cabergolina.(1,10,14,15,16)

A tabela 2 consta de apenas um indicador, mas de suma importância no acompanhamento das crianças expostas ao HIV. O Ministério da Saúde, em seu protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças, traça um roteiro de exames laboratoriais que devem ser realizados para monitoramento de possíveis reações adversas condicionadas pela exposição intrauterina e pós-natal aos antirretrovirais. Dessa forma, devido à falta de registro dos exames realizados nos prontuários analisados, fica prejudicada a avaliação da evolução clínica da criança exposta ao HIV além de tornar impreciso o dado levantado na tabela 3 do estudo que aponta a não ocorrência de efeitos adversos.(1,5)

A tabela 3 demonstra que o manejo intraparto e a quimioprofilaxia empregada para o recém-nascido exposto ao HIV acompanhado na SMS não tem sido registrado ou quando feito, está incompleto prejudicando o acompanhamento dos casos. Com relação às intervenções intraparto, a Zidovudina deve ser administrada a todas gestantes infectadas pelo HIV durante o trabalho de parto. Sabe-se que a quimioprofilaxia escolhida está condicionada ao uso prévio de antirretrovirais durante o pré-natal o que consequentemente refletirá na carga viral materna, se a gestante possui histórico de má adesão ao tratamento ou possui alguma infecção sexualmente transmissível e caso seja possuidora resultado reagente no momento do parto.(5,11,16)

No que tange às manifestações clínicas entre os casos de criança exposta ao HIV foram encontrados registros de pneumonia e bronquiolite. Além disso, justamente uma das crianças que a posteriori teve infecção confirmada, apresentou fechamento precoce da fontanela associada a calcificação puntiforme residual em lobo parietal na tomografia computadorizada de crânio. Há, portanto, a necessidade de acompanhamento dessas crianças até a exclusão da infecção pois suas manifestações clínicas podem ser variadas e inespecíficas. Além disso, em caso de infecção pelo HIV as crianças são mais

susceptíveis a infecções bacterianas recorrentes e fúngicas como pneumonia por Pneumocystis jiroveci.(17,18,19)

Por fim, coloco em discussão a confirmação da infecção pelo HIV em 3 dos casos acompanhados entre 2015-2017. Sabe-se que a precocidade do início do pré-natal e sua realização continuada são fundamentais no intuito de diminuir os riscos de transmissão materno fetal, uma vez que promove medidas de prevenção durante o trabalho de parto, referentes ao próprio parto e cuidados no puerpério. Nesse contexto, o protocolo de quimioprofilaxia antirretroviral recomendado pelo Ministério da Saúde que se baseia no uso do AZT intraparto e por 4 semanas isolado ou associado a 3 doses da Nevirapina tem papel de destaque ao reduzir o risco de transmissão do HIV à criança exposta para menos de 2%. Assim, o sucesso da prevenção depende da compreensão por parte do responsável pela criança acerca da adesão à medicação e não instituição de práticas como o aleitamento materno.(1,9,11,15,16)

Com relação ao diagnóstico em crianças que receberam a profilaxia é imprescindível a realização de no mínimo dois exames de carga viral. O primeiro exame deverá ser realizado duas semanas após o término da profilaxia e a segunda carga viral será coletada seis semanas após o termino da mesma. No estudo em questão, essa análise fica prejudicada pois não há registro das realizações dos exames de carga viral em todos os prontuários além do fato de que os pacientes não comparecem à unidade quando agendados. Dessa forma, há um prejuízo na avaliação do diagnóstico e consequentemente do crescimento e desenvolvimento dessa criança.(1,3,20)

## CONCLUSÃO

Primeiramente, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) onde é sabido a escassez de recursos é extremamente importante a construção de políticas públicas baseadas em parâmetros epidemiológicos para racionalizar o direcionamento dos investimentos. Dessa forma, a ficha de notificação da criança exposta ao HIV tem um papel fundamental ao elucidar o número de casos. Assim, o reconhecimento da importância do preenchimento da ficha de notificação pode ser promovido através da implementação da educação permanente, sensibilizando os profissionais acerca da sua participação como coautores da construção de políticas públicas que proporcionarão melhorias ao sistema e a posteriori beneficiarão os usuários da rede.

Em relação ao que é recomendado pelo Ministério da Saúde para o bom acompanhamento da criança exposta ao HIV e o que foi realizado na secretaria municipal

de saúde de Teresópolis entre os anos de 2015-2017 há um distanciamento que prejudica a análise do crescimento e desenvolvimento dessas crianças em sua totalidade. Além da subnotificação encontrada, dos tópicos enumerados como essenciais pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes a ausência de registro alcançou números alarmantes o que levanta o questionamento, por exemplo, se os exames não foram realizados ou apenas seus resultados não foram especificados no prontuário.

Levando em consideração a identificação de 3 crianças que tiveram a infecção pelo HIV confirmada ficou evidente a importância de medidas de prevenção da transmissão que poderão ser colocadas em prática caso políticas de promoção em saúde pública sejam reforçadas. O pré-natal tem, portanto, papel fundamental na orientação da gestante e programação das ações de cuidado da criança exposta ao HIV. Além disso, ficou claro a importância do protocolo quimioprofilático, valendo ressaltar que a condução dos casos no Hospital das Clínicas está sendo efetiva já que, dos três casos de infecção, duas delas não nasceram no município e aquela proveniente do mesmo tem o registro de uso dos antirretrovirais, sendo assim, sua infecção se deu após a conclusão do protocolo.

Diante do exposto, há a necessidade de uma integração de todas as esferas de saúde que participam do cuidado das crianças expostas ao HIV no município, isto é, o Hospital e a SMS. O recém-nascido então, sairá da maternidade com a notificação da criança exposta preenchida, sendo então encaminhado para a divisão de vigilância epidemiológica. Para isso, como contribuição ao serviço, foi construída junto a equipe da SMS uma tabela (Anexo 3) na qual deverá constar os dados referentes ao parto, quimioprofilaxia empregada e exames que serão realizados no acompanhamento. Tal instrumento será levado até o setor responsável no Hospital das Clínicas Costantino Ottaviano e caso aceito, proporcionará uma análise das repercussões da exposição ao HIV no crescimento e desenvolvimento dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, 2017. Acesso em: 10 Mar 2018. Disponível em: www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e.

2- Kasper DL, Hauser SL, Jameson JR, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JL. HARRISON'S,

Pinciples of Internal Medicine. 19th Edition. New York. McGraw-Hill. 2015
3- Quinn TC. Global epidemiology of HIV infection. [Internet] UpToDate. Abr 04,2018. Acesso em 7 Set, 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection?topicRef=5962&source=related_link
4- Aberg JA, Cespedes MS. HIV and women. [Internet]. UpToDate. Sep 13, 2018. Acesso em 27 Nov 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/hiv-and-women?topicRef=3694&source=related_link.
5- Hughes B, Cu-Uvin S. Patient education: HIV and pregnancy (Beyond the Basics). [Internet]. UpToDate. Jun 08, 2018. Acesso em 10 Out 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/patient-education-hiv-and-pregnancy-beyond-the-basics?topicRef=3799&source=related_link.
6- Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, Thompson DR, Roux AD, Yehia BR. Time of HIV Diagnosis and Engagemente in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. 1 Julho 2015. Acesso em 29 Nov 2018. Disponível em: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/jornal.pone.0132262..
7- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Aids e IST. Ano V – N°1, 2017. Acesso em 5 Abr 2018. Disponível em: www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaids-2017.
8- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Prevenção Combinada do HIV/Sumário Executivo, 2017. Acesso em 10 Mar 2018. Disponível em: www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/prevencao-combinada-do-hiv-sumario-executivo.
9- Domingues RMSM, Saraceni V, Leal MC. Mother to child transmission of HIV in Brazil: Data from the “Birth in Brazil study”, a national hospital-based study. Fev 13, 2018. Acesso em 27 Nov 2018. Disponível em: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0192985.
10- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais, 2017. Acesso em 12 Mar 2018. Disponível em: www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv
11- Havens PL, Mofenson LM. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States, Jan 2009. American Academy of Pediatrics. Acesso em: 13 Mai 2018 Disponível em: http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/175.
12- Hughes B, Cu-Uvin S. Prenatal evaluation of the HIV-infected woman in resource-rich settings. [Internet]. UpToDate Nov 16, 2018. Acesso em 27 Nov 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/prenatal-evaluation-of-the-hiv-infected-woman-in-resource-rich-settings?topicRef=6006&source=related_link.
13- McKee-Garrett TM, Overview of the routine management of the healthy newborn infant. [Internet] UpToDate. Out 23, 2018. Acesso em 27 Nov 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant?search=APGAR%20e%20crian%C3%A7a%20exposta%20ao%20HIV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

14- John-Stewart G. Prevention of HIV transmission during breastfeeding in resource-limited settings. [Internet]. UpToDate Jul 30, 2018. Acesso em 20 Nov 2018. Disponível em: http://uptodate.com/contents/prevention-of-hiv-transmission-during-breastfeeding-in-resouce-limited-settings?topicRef=6006&source=related_link.
15- Flynn PM, Abrams EJ, Fowler MG. Prevention of mother-to-child transmission in resource-limited settings. [Internet] UpToDate. Sep 13, 2018. Acesso em 5 Nov 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-mother-to-child-transmission-in-resource-limited-settings?topicRef=15799&source=related_link.
16- Gillespie SL. Epidemiology of pediatric HIV infection. [Internet] UpToDate. Nov 16, 2017.Acesso em 21 Out 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pediatric-hiv-infection?topicRef=5963&source=related_link.
17- WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2nd Edition. Acesso em 15 Out 2018. Disponível em: http://who.int/hiv/pub/arv/chapter4.pdf?ua=1.
18- Gillespie SL. Pediatric HIV infection: Classification, clinical manifestations and outcome. [Internet]. UpToDate Jun 20, 2018. Acesso em 12 Nov 2018. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and=&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
19- Gillespie SL. Diagnostic testing for HIV infection in infants and children younger than 18 months. [Internet]. UpToDate Nov 10, 2017. Acesso em: 17 Jul 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-testing-for-hiv-infection-in-infants-and-children-younger-than-18-months?search=crian%C3%A7a%20exposta%20ao%20HIV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1.
20- Hughes B, Cu-Uvin S.Antiretroviral and intrapartum management of pregnant HIV-infected women and their infants in resouces-rich settings. [Internet] UpToDate. Jun 27, 2018. Acesso em 17 Out 2018. Disponível em: http:// www.uptodate.com/contents/antiretroviral-and-intrapartum-management-of-pregnant-hiv-infected-women-and-their-infants-in-resource-rich-settings?topicRef=5963&source=related_link.

## ANEXO 1: Tabela Confeccionada para Coleta de Dados

**Análise da evolução clínica dos casos de recém-nascidos expostos ao HIV entre os anos de 2015-2017 no ambulatório de referência no município de Teresópolis.**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| UNIFESO Teresópolis - RJ | E | **HEMOGRAMA** | **Sorologia HIV.** | **TORCH** | **HBV/HCV** |
| | X | Hmc: | S( ) N( ) | S( ) N( ) | S ( ) N ( ) |
| | A | Hb: | Data/Resultado: | Data/Resultado: | Data/Resultado: |
| | M | Leuco: | | | |
| | E | Plaqueta | **Sífilis (VDRL)** S( ) N( ) | | |
| Ano da Notificação: | S | | Resultado: | | |
| _____ | F | **Tempo de seguimento:** | **N° de Consultas:** | **Carga Viral:** | **Infecção Confirmada:** |
| N° Prontuário:_____ | O | | | | S ( ) N ( ) |
| Iniciais do RN:_____ | L | **Notificação Criança Exposta** | **Aleitamento** | **Intercorrências Clínicas** | **Reação adversa à TARV** |
| Idade da Mãe:_____ | L | | S( ) N( ) | | S ( ) N ( ) |
| Carga Viral:_____ | O | **Observações:** | | | |
| N° Cons. Pré-Natal:_____ | W | | | | |
| APGAR:_____ | | | | | |
| Tipo de Parto:_____ | U | | | | |
| Observações:_____ | P | | | | |
| _____ | Esquema Terapêutico | AZT Injetável (Mãe): S ( )N( ) | AZT XAROPE(RN): S ( )N( ) | Nevirapina: S( ) N( ) | Observações |
| | | Descrição: | Descrição: | Descrição: | |
| | | | | | |

## ANEXO 2: Ficha de Notificação de Criança Exposta ao HIV

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA SAÚDE
ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO
CRIANÇA EXPOSTA AO HIV

Nº

**Criança exposta ao HIV: Entende-se como criança exposta aquela nascida de mãe infectada ou que tenha sido amamentada pormulheres infectadas pelo HIV. Os critérios para caracterização da detecção laboratorial do HIV estão descritos em publicaçãoespecifica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).**

**Dados Gerais**

1 Tipo de Notificação — 2 - Individual

2 Agravo/doença — **CRIANÇA EXPOSTA AO HIV** — Código (CID10) **Z 20.6**

3 Data da Notificação

4 UF — 5 Município de Notificação — Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) — Código

7 Data de Diagnóstico

**Notificação Individual**

8 Nome do Paciente

9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade — 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano

11 Sexo — M - Masculino F - Feminino I - Ignorado

12 Gestante

13 Raça/Cor — 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado

14 Escolaridade

15 Número do Cartão SUS

16 Nome da mãe

**Dados de Residência**

17 UF — 18 Município de Residência — Código (IBGE)

19 Distrito

20 Bairro

21 Logradouro (rua, avenida,...) — Código

22 Número

23 Complemento (apto., casa, ...)

24 Geo campo 1

25 Geo campo 2

26 Ponto de Referência

27 CEP

28 (DDD) Telefone

29 Zona — 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado

30 País (se residente fora do Brasil)

**Dados Complementares do Caso**

**Antec. Epid. da Mãe/Nutriz**

31 Idade da mãe/nutriz — Anos

32 Escolaridade da mãe/nutriz — 0-Analfabeto; 1-1ª 4ª série incompleta do EF; 2- 4ª série completa do EF; 3-5a à 8a série incompleta do EF; 4-Ensino fundamental completo; 5-Ensino médio incompleto; 6-Ensino médio completo; 7-Educação superior incompleta; 8-Educação superior completa; 9-Ignorado

33 Raça/cor da mãe/nutriz — 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado

34 Ocupação da mãe/nutriz

35 Fez uso de anti-retroviral para profilaxia/tratamento durante a gestação — 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se aplica 9 - Ignorado

36 Fez uso de anti-retroviral para profilaxia durante o parto — 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se aplica 9 - Ignorado

**Investigação da criança exposta ao HIV**

37 Nº da Declaração de Nascido Vivo

38 Tipo de parto — 1 - Parto vaginal 2 - Parto cesáreo 9 - Ignorado

39 UF — 40 Município do local de nascimento: Código (IBGE)

41 Local de nascimento (Unidade de Saúde ): Código

42 Aleitamento materno: 1 - Sim 2 - Não 3 -Alimentação mista 9 - Ignorado

43 Aleitamento cruzado: 1 -sim 2 - não 9 - Ignorado

44 Uso de profilaxia com anti-retroviral oral — 1 - sim 2 - não 9 - ignorado

45 Tempo total de uso de profilaxia com anti-retroviral oral (semanas): 1 - menos de 3 2 - de 3 a 5 3 - 6 semanas 4 - não usou 9 - Ignorado

46 Dados laboratoriais da criança — 1 - Positivo/reagente 2 - Negativa/não reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 5 - Indeterminado 6 - Detectável 7 - Indetectável 9 - Ignorado

1º Teste de detecção de ácido nucléico — Data da coleta

2º Teste de detecção de ácido nucléico — Data da coleta

3º Teste de detecção de ácido nucléico — Data da coleta

Teste de triagem anti-HIV — Data da coleta

Teste confirmatório anti-HIV

Teste rápido 1 — Teste rápido 3 — Data da coleta

Teste rápido 2 — Data da coleta

HIV CRIANCA 18/05/2010 MR COREL Criança exposta ao HIV Sinan NET SVS 18/05/2009

## ANEXO 3: Tabela para Acompanhamento da Criança Exposta ao HIV.

TABELA DO ACOMPANHAMENTO DA CRIANÇA EXPOSTA AO HIV

Nome:_____ Nº Prontuário_____ Alta Hospitalar em:_____

Realizou Pré-Natal_____ AZT Intraparto_____ AZT Xarope_____ Nevirapina:_____

Aleitamento:_____ Consulta marcada na SMS para:_____ Contato:_____

| EXAMES | IDADE | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ao nascer ou 1ª consulta Ambulatorial | 1-2 MESES | 4 MESES | 6-12 MESES | 12-18 MESES |
| PESO | | | | | |
| Hemoglobina | | | | | |
| Hemácias | | | | | |
| Hematócrito | | | | | |
| Leucócitos Totais | | | | | |
| Plaquetas | | | | | |
| AST/ALT | | | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| GGT/FA | | | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Bilirrubina Direta | | | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Bilirrubina Indireta | | | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Glicemia | | | | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Sorologia HIV | XXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Carga-Viral | XXXXXXXXXX | | | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXXX |
| TORCH | | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXXX |
| Sífilis(VDRL,RPR) | | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXXX |
| Anti-HBs | XXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | | XXXXXXXXXXXXXXXXXXX |
| Sorologia Anti-HCV | XXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Sorologia HTLV 1/2 | XXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXX | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | |
| Intercorrências Clínicas | | | | | |

# CÂNCER COLORRETAL: INFLUÊNCIA DA OBESIDADE, ATIVIDADE FÍSICA E DIETA.

*COLORECTAL CANCER: INFLUENCE OF OBESITY, PHYSICAL ACTIVITY AND DIET.*

***Laura de B. Manes[1]; Rodrigo J. D. Tavares[2]***

Descritores: câncer colorretal; atividade física; estilo de vida; dieta; obesidade
Keywords: colorecta cancer; physical activity; lifestyle; diet; obesity

**RESUMO**

**Introdução:** o câncer colorretal (CCR) é definido como a neoplasia maligna que atinge as regiões do cólon e/ou reto do intestino grosso. Em países desenvolvidos, a população apresenta alto risco de 60% de aparecimento. Sua incidência é multifatorial hereditária e ambiental. Porém, sua principal incidência é a forma esporádica, relacionada a fatores ambientais como estilo de vida. **Objetivo:** este estudo objetivou conhecer as possíveis influências da atividade física e da dieta no aparecimento do câncer colorretal. **Método:** foi utilizado o método de estudo qualitativo, descritivo desenvolvido através de uma Revisão integrativa de Literatura, em uma análise da literatura nos últimos 10 anos. **Resultados**: foi observado que um IMC de obesidade eleva as chances do aparecimento do câncer colorretal em até 19% e o IMC de sobrepeso em até 9%. A atividade física implica nos seguintes mecanismos: diminuição da insulina circulante e do IGF-1; modifica a secreção das adipocinas; restringe a inflamação crônica de baixo grau; e reduz o estresse oxidativo. A dieta oriental é composta por carnes ricas em ômega 3 (peixes e frutos do mar), frutas, leguminosas, verduras e laticínios que reduzem os riscos da neoplasia. **Conclusão:** os estudos evidenciaram uma forte associação entre o aparecimento do câncer colorretal em pacientes portadores de obesidade, sendo o exercício físico um possível fator de proteção para o desenvolvimento da neoplasia. Bem como a dieta oriental que reduz em 43% a probabilidade do câncer.

**ABSTRACT**

**Background:** colorectal cancer (CRC) is defined as a malignant neoplasm that affects the colon and / or rectum regions of the large intestine. It is known that in developed countries, the population presents a high risk of 60% onset. Its incidence is multifactorial,

[1] Graduanda do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. E-mail: laura.manes@hotmail.com
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

hereditary and environmental. However, its main incidence is the sporadic form, related to environmental factors such as lifestyle. **Aims:** this study aimed to acknoledge the possible influences of physical activity and diet on the appearance of colorectal cancer. **Methods:** for this, the qualitative, descriptive study method developed through an integrative literature review was used in an analysis of the literature in the last 10 years. **Results:** it was observed that a BMI of obesity raises the chances of the appearance of colorectal cancer by up to 19% and the BMI of overweight up to 9%. Physical activity implies the following mechanisms: decrease of circulating insulin and IGF-1; modifies the secretion of adipokines; restricts chronic low-grade inflammation; and reduces oxidative stress. The oriental diet is composed of meats rich in omega 3 (fish and seafood), fruits, vegetables and dairy products that reduce the risk for neoplasia. **Conclusions:** the studies pointed a strong association between the appearance of colorectal cancer in patients with obesity, and physical exercise as a possible protective factor for the development of neoplasia. Just like the oriental diet that reduces the likelihood of cancer onset by 43%.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é definido como a neoplasia maligna que atinge as regiões do cólon e/ou reto do intestino grosso. Sabe-se que em países desenvolvidos, a população apresenta alto risco de desenvolvimento dessa doença, podendo chegar a 60% de chance de aparecimento da neoplasia (1). Estima-se a ocorrência de 1,4 milhão de casos por ano, tornando-o um dos cânceres mais comuns do mundo (2), sendo o terceiro mais comum em homens e o segundo mais comum em mulheres (3).

Segundo dados do INCA, para o ano de 2018 no Brasil, a incidência de CCR nos estados brasileiros são de 17.380 novos casos em homens, tendo uma taxa bruta de 16,83 e taxa ajustada de 20,03 para a população masculina. Nas mulheres observa-se um número de 18.980 novos casos, com taxa bruta de 17,90 e taxa ajustada de 18,40 na população feminina. Já os números estimados para as capitais brasileiras são de 5.630 novos casos, taxa bruta de 25,34 e taxa ajustada de 25.16 para os homens, e para as mulheres são esperados 6.820 novos casos, taxa bruta 27,49 e taxa ajustada de 20,84.

A neoplasia colorretal ocorre após um crescimento anormal do epitélio intestinal que gera pólipos, geralmente, benignos que evoluem posteriormente para o carcinoma, forma maligna (4). O surgimento do câncer colorretal esporádico depende em até 80%

da sequência adenoma-carcinoma, apresentação clássica da fisiopatologia dessa doença. Essa se dá por meio de anormalidades genéticas e epigenéticas culminando na perda de genes supressores de cânceres adicionais e supressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) que acarretarão mutações responsáveis pelo carcinoma (5).

Possui como fatores genéticos a história familiar de CCR, doença inflamatória intestinal e história de polipose adenomatosa anterior (3). Porém, acredita-se que a principal forma de ocorrência de CCR seja esporádica, relacionada a fatores ambientais como estilo de vida não saudável baseado em tabagismo, consumo elevado de álcool, alimentação com alta da ingesta de ácidos graxos saturados, carnes vermelhas, aumento da obesidade e sedentarismo (6)(7).

O sobrepeso (IMC≥25Kg/m² e <30Kg/m²) e a obesidade (IMC>30Kg/m²) aumentam a probabilidade de câncer colorretal em 9% e 19% respectivamente. A obesidade, principalmente a obesidade visceral, implica em funções fisiológicas do sistema imunológico e endócrino, levando ao crescimento de adipocinas pró-inflamatórias, além de estar diretamente relacionada ao aumento dos níveis circulantes de insulina (hiperinsulinemia), desenvolvimento de resistência à insulina nos tecidos corporais, aparecimento de diabetes mellitus tipo 2, aumento do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e das proteínas de ligação do IGF-1 (3)(6). A insulina e o IGF-1 juntos em excesso, estimulam a proliferação celular e a ação anti-apoptótica o que pode acarretar em lesões mutagênicas e formação de neoplasias (6)(8).

Em relação a atividade física, no ano de 2007, o Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer identificou que níveis elevados de atividade física estavam associados a índices reduzidos de risco de 25% a 30% para neoplasias colorretais. Três anos mais tarde, em 2010, a Organização Mundial da Saúde decretou que a inatividade física era responsável pela quarta colocação de mortalidade global, e que a atividade física diminui em 7% o risco geral de câncer, principalmente sobre o colorretal e mama feminino. (3)(9)(10).

Como já mencionado, o aparecimento do câncer colorretal é multifatorial, porém parâmetros relacionados à atividade física como a intensidade, a frequência, o tipo e a duração do exercício podem influir nas alterações genéticas que proporcionam o aparecimento de mutações e consequentemente de neoplasia (3). Assim, as Diretrizes de Atividade Física da Austrália recomendam a prática de exercícios físicos semanais totalizando, ao menos, 150 minutos de atividade moderada ou 75 minutos de atividade vigorosa (1)(11). Um estudo avaliou que mulheres e homens com práticas de atividade física elevada nos últimos 20 anos reduziram em até 40% - 50% a incidência de câncer

colorretal quando contrastados com indivíduos que se exercitam pouco ou não se exercitam (2).

Os benefícios dos exercícios físicos podem ser notáveis tanto na prevenção primária do câncer colorretal quanto na sua prevenção terciária (pós diagnósticos), evitando recidiva do câncer e de surgimento de pólipos precursores (11)(12).

Os efeitos da atividade física sobre o surgimento das neoplasias colorretais ainda não são totalmente elucidados, porém sabe-se que a prática de exercícios físicos melhora o trânsito gastrointestinal, reduz os níveis de insulina plasmática e resistência à insulina, regula os níveis plasmáticos de IGF-1 e melhora a função imunológica (2)(8). A melhora do padrão plasmático de insulina, da resistência a esse hormônio e da circulação de IGF-1 permite uma neutralização da ação do eixo carcinogênico deste hormônio (12).

Vários estudos apontam que o exercício físico regular também eleva a produção de miocinas (proteínas secretadas durante a contração muscular) que possuem efeito benéfico metabólico, anti-inflamatório e anti-carcinogênico. Ao longo do tempo, diversas miocinas estão sendo identificadas e estudadas, e com relação a neoplasia colorretal a miocina ASPARC tem recebido destaque. O seu aparecimento após atividade física tem tido relação com a redução de aparecimento de novas células tumorais (11)(12).

A dieta, junto à atividade física, promove uma ação protetora contra o aparecimento de neoplasias, entre elas a colorretal. O World Cancer Research Fund através de estudos observacionais concluiu que a ingestão alta de fibras alimentares, frutas, leguminosas, verduras e laticínios e ingestão baixa de carnes vermelhas, processadas e gordura animal reduzem o risco de desenvolvimento de câncer colorretal (7)(13). Isto pode servir como comparativo quando o câncer colorretal demonstra-se mais incidente nas populações ocidentais do que nas populações orientais que possuem a dieta chamada mediterrânea, rica em frutas, legumes, aves e peixes (12).

Esse estudo pretende analisar a produção bibliográfica dos últimos 10 anos, tendo como foco o aumento da incidência e da prevalência do câncer colorretal nas sociedades modernas, principalmente as ocidentais. A escolha do tema foi feita após 6 meses de internato no Hospital Federal de Bonsucesso, localizado no Rio de Janeiro, onde foi observado o número de casos de câncer colorretal abordados no local. Além disso, em coleta de anamnese de alguns pacientes foi identificado o sedentarismo e dieta não balanceada, definindo os objetivos deste trabalho.

## OBJETIVOS

Analisar a produção bibliográfica sobre o câncer colorretal nos últimos 10 anos e suas correlações com a atividade física e dieta; determinar se a atividade física tem correlação com o câncer colorretal e estabelecer possíveis correlações entre a dieta e o aparecimento de câncer colorretal.

## METODOLOGIA

Para o artigo científico foram selecionados artigos que abordam o tema da Relação entre o Câncer Colorretal e Estilo de vida entre os anos de 2008 e 2018. Foram utilizados os descritores presentes no Descritores em Ciência e Saúde (DeCS), sendo eles: câncer colorretal/cancer colorectal, atividade física/physical activity, estilo de vida/lifestyle, dieta e obesidade. Os artigos foram buscados na base de dados da literatura latino-americana e do Caribe em ciências e saúde (LILACS), US National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo) usando a expressão de pesquisa (câncer colorretal) AND (atividade física) OR (estilo de vida) OR (dieta) OR (obesidade). Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram: artigos completos disponíveis com publicação em português, em inglês e em espanhol nos últimos 10 anos e que tratasse da temática referente ao objetivo do trabalho. Os critérios de exclusão dos artigos foram presença da data de publicação fora do período estipulado e artigos incompletos e pagos. Na discussão do trabalho as associações do câncer colorretal foram separadas por subtítulos para melhor compreensão, sendo estas: associação com a obesidade, associação com a atividade física e associação com a dieta.

## RESULTADOS

Durante a pesquisa foram encontrados 345 artigos na base de dados da Scielo, dos quais foram selecionados 12 artigos. Após leitura e seleção dos artigos ficaram 04 artigos dos quais se tornaram nossa mostra final nessa base de dados.

No PubMed foram encontrados 122 artigos relevantes, destes foram selecionados 20 artigos para leitura e avaliação. Após foram utilizados 8 artigos para mostra final nessa base de dados.

Na base de dados do LILACS após pesquisa com os descritores foram encontrados 91 artigos, sendo selecionados 6 artigos para leitura. Para mostra final foram selecionados 1 artigos.

Os conteúdos avaliados foram ordenados de acordo com o ano de publicação, o

periódico, título e autoria referentes aos artigos.

## DISCUSSÃO

### O cancer colorretal:

Como já foi mencionado, a neoplasia que acomete as regiões do cólon intestinal e do reto é definida como carcinoma colorretal. Este câncer é um dos mais comuns no mundo, sendo a terceira causa mais comum entre os homens e a segunda entre as mulheres, totalizando quase 1,4 milhão de novos casos anualmente no mundo. (1)(2). Sua carcinogênese ocorre devido a expressão de proteínas acentuada derivadas de mutações de genes que as codificam. Além disso, alterações estruturais proteicas também estão envolvidas nesse processo.(14). O aparecimento dessa neoplasia geralmente se inicia com o surgimento de um pólipo adenomatoso que evolui para o carcinoma.(7) Porém, essas alterações genéticas são responsáveis por apenas 15% dos casos, ao passo que a forma esporádica da doença equivale a 70-80% total dos casos.(6). No aspecto hereditário os fatores intrínsecos como as alterações gênicas e a redução do reparo celular, são responsáveis pela sua eclosão. Na forma esporádica, o aparecimento do CCR é atribuido a fatores de risco como condições ambientais e estilo de vida, sendo estes: a presença de obesidade; práticas de atividades físicas e alimentação.(1)(2)(7)(11).

### Associação com a obesidade:

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a obesidade é definida como o excesso ou acúmulo anormal de gordura corporal que apresenta risco à saúde. No ano de 2016, 39% da população mundial masculina e feminina estavam com sobrepeso ou obesidade, no Brasil 26% da pulação se enquadrava nesses índices, sendo destes 19% homens e 26% mulheres. Grande parte dos estudos utilizam o Índice de Massa Corporal (IMC) para a avaliação do paciente. O IMC emprega o peso do indivíduo em relação a sua altura, de acordo com a OMS o excesso de peso consiste no valor ≥ 25Kg/m² e a obesidade valores ≥ 30Kg/m². Porém, alguns estudos aplicam medidas como o perímetro da cintura (PC) ou da razão cintura-anca (RCA), pois o uso do IMC possui limitações quanto a incapacidade de diferenciar a massa corporal magra da massa corporal gorda. As medidas do PC e da RCA são examinadores dependentes, explicando a maior utilização do IMC devido a sua facilidade e melhor confiabilidade.(3)(6)

A obesidade está relacionada a cerca de 2,8 milhões de mortes por ano, pois implica em complicações como o aumento do risco de doenças crônicas e do

aparecimento de diversas neoplasias, dentre elas o carcinoma colorretal. Um IMC de obesidade eleva as chances do aparecimento do câncer colorretal em até 19% e o IMC de sobrepeso em até 9%. (3). A presença de gordura, principalmente a visceral, induz aumento da circulação de hormônios endócrinos (insulina), adipocinas (proteínas secretadas pelo tecido adiposo) e fatores pró inflamatórios. (6)

Na obesidade o nível de insulina plasmática está aumentado estando associada ao surgimento de resistência à insulina. Este hormônio junto ao fator de crescimento semelhante à insulina – 1 (IGF-1) favorece o desenvolvimento e surgimento do tumor por estímulos de proliferação celular e diminuição da morte celular. Estas últimas podem ser explicadas por duas vias distintas: na via mais importante ocorre inibição da atuação das proteínas de ligação do IGF-1; na via menos importante ocorre ativação direta dos receptores celulares de insulina e de IGF-1. Sendo assim, há elevação da taxa de IGF-1 livre o qual é responsável pelas alterações da gênese celular, aumento da ativação, expressão e translocação de proteínas, facilitando o avanço do ciclo celular tumoral e normal. (6)

Além disso, a gordura visceral aumentada interfere na atuação e secreção de algumas adipocinas como a adiponectina e a leptina. A primeira tem seus níveis plasmáticos reduzidos visto que seus receptores adipoR1 e adipoR2 estão suprimidos em resposta a hiperinsulinemia. A ligação da adiponectina aos seus receptores induz uma resposta negativa ao surgimento de novos vasos sanguíneos e estimula a ação dos macrófagos (células de defesa) nas células tumorais, o que reduziria o crescimento da neoplasia. Já a leptina tem seus níveis elevados na presença da obesidade, tendo seus valores cerca de 5 vezes maior. As células neoplásicas também apresentam receptores de leptina e a ativação desses receptores promove efeito mitogênico celular como ação anti-apoptótica, angiogênica (formação de novos vasos) e pró-inflamatória. Estes, por sua vez, impulsionam a multiplicação celular e a capacidade de invasão do tecido tumoral nos tecidos adjacentes, potencializando a predisposição metastática. (6)

Tanto a obesidade quanto a ingesta excessiva de alimentos calóricos implicam no aparecimento de um estado inflamatório sistêmico. Esta condição propicia a secreção de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas o Fator de Necrose Tumoral Alfa ( TNF alfa) e a Interleucina 1 (IL-1), que promovem a síntese de espécies reativas de oxigênio e da COX-2. Estas últimas inibem a atuação de proteínas de reparo do material genético celular, permitindo a sobrevivência de células anormais. (6)

**Associação com a atividade física:**

O exercício físico é elencado como um possível fator de proteção no aparecimento do câncer colorretal e diminuição de sua recorrência.(10) A OMS define que qualquer movimento muscular esquelético que produza gasto energético caracteriza atividade física, incluindo trabalho doméstico, recreação e exercício físico de moderada a alta intensidade. Ela indica, para pessoas de 18 a 64 anos, a realização de pelo menos 150 minutos de atividade de moderada energia ou 75 minutos de atividade vigorosa semanais. De forma adicional à saúde, a OMS recomenda 300 minutos semanais da prática de exercícios de moderada intensidade, semelhante ao recomendado pela Diretrizes de Atividade Física da Austrália. (1)(11). O Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer/Instituto Americano de Pesquisa do Câncer afirma que há evidências epidemiológicas na associação do exercício físico levando a redução do risco do carcinoma colorretal. (3). Dois estudos relataram aumento de 27% do risco para câncer de cólon e de 6% do risco para câncer de reto em relação ao sedentarismo. (1)(2). As estatísticas foram avaliadas nos grupos que não apresentam predisposição genética (história familiar), visto que ainda não foi determinado se a atividade física possui ação protetora igual ou maior nessa população em comparação com a forma esporádica da doença.(3)

Os exatos mecanismos produzidos pela atividade física na redução do aparecimento da neoplasia colorretal ainda não são totalmente esclarecidos. (1)(2). Sabe-se que os exercícios estimulam a peristalse colônica, diminuindo o tempo de contato das fezes com a mucosa intestinal. Isto pode explicar o porquê dela reduzir a probabilidade da neoplasia no cólon e não reduzir a do reto, pois o reto é preenchido por material fecal irregularmente e a motilidade tem pouca influência a nível retal. (8). Além disso, a atividade física implica nos seguintes mecanismos: diminuição da insulina circulante e do IGF-1; modifica a secreção das adipocinas; restringe a inflamação crônica de baixo grau; e reduz o estresse oxidativo. (10)

Durante o exercício físico há o aumento do aporte sanguíneo à musculatura, tornando suas células mais sensíveis a ação da insulina, reduzindo, assim, sua forma circulante (15), também ocorre baixa dos níveis de IGF-1, fatores que estão relacionados ao aumento da proliferação e diminuição da morte celular.(8)(10).

A redução das células adipócitas obtidas pela prática de exercícios físicos acarreta na diminuição da secreção da adipocina leptina e aumento da adiponectina. Este mecanismo leva a uma menor taxa mitótica celular e ao regulamento da apoptose.(10)

Durante a contração muscular há liberação de miocinas anti-inflamatórias. (10). Mais de 3000 miocinas são conhecidas, muitas dessas com potencial protetor carcinogênico. (11). Uma recente miocina estudada em ratos, SPARC (proteína secretada ácida rica em cisteina), evidenciou efeitos benéficos sobre a aparição da neoplasia colorretal. Nos estudos a SPARC foi capaz de prevenir a formação de criptas intestinais aberrantes, lesões percursoras do carcinoma colorretal, depois da prática de exercícios de aspecto moderado.(10)(11)(12). A musculatura quando contraída também estimula a secreção de interleucina 6 (IL-6) a qual tem efeito antineoplásico, pois direciona as células imunes para combater as células mitóticas. (10)(11). Além disso, o exercício diminui a concentração do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF alfa), importante citocina pró- inflamatória responsável na carcinogênese.(10)

As células cancerígenas colorretais produzem mediadores inflamatórios como a ciclooxigenase 2 (COX-2) e a prostaglandina E2 (PGE2). Estas atuam no crescimento tumoral e supressão de genes de reparo celular. A atividade física possui efeito anti-inflamatório reduzindo a secreção dessas substâncias.(12)

Por último, As células de defesa do organismo liberam espécies reativas de oxigênio (ROS) que, em níveis elevados na circulação, levam a alterações genéticas que podem contribuir para o desenvolvimento e crescimento do câncer. O efeito da atividade física, durante um período crônico, acarreta na diminuição do estresse oxidativo em resposta a uma reação adaptativa, pois a contração muscular também produz ROS.(10)

**Associação com a dieta:**

Sabe-se que a dieta tem papel importante no aparecimento de neoplasias, entre elas a colorretal. Estudos revelam que a dieta oriental, também conhecida como mediterrânea ou pescovegetariana, está relacionada a redução do aparecimento do câncer colorretal e de sua recidiva (risco 43% menor). Ela consiste na ingesta de carnes ricas em ômega 3 (peixes e frutos do mar), frutas, leguminosas, verduras e laticínios. Já a alimentação ocidental rica em carnes vermelhas, gordura animal e elevado índice glicêmico está associada ao um risco 3 vezes maior de aparecimento, recidiva e morte pelo câncer colorretal. (7)(12).

Em um estudo recente foi observado que pacientes com IMC < 25Kg/m² quando aumentada a ingesta de carga glicêmica não houve efeito deletério na sobrevida. Já pacientes com o IMC de obeso esse aumento foi consideravelmente prejudicial a sobrevida desses pacientes. Além disso, também foi constatado que a restrição da ingesta de carboidratos auxilia na sobrevida dos pacientes, principalmente dos obesos,

tornando indispensável a perda de peso pós-diagnóstico.(12)

Outro estudo constatou que a vitamina D tem relevância no prognóstico do paciente portador de neoplasia colorretal e no seu aparecimento. Seu mecanismo de ação ainda não foi evidenciado, porém, os resultados das pesquisas mostram que uma suplementação de vitamina D na dieta poderia ser benéfica. (12)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa de revisão integrativa de literatura permitiu identificar alguns aspectos relacionados ao estilo de vida que possuem influência no desenvolvimento, crescimento e prognóstico dos pacientes portadores de neoplasia colorretal.

Por se tratar de uma doença multifatorial, sua forma esporádica está associada a fatores ambientais e de estilo de vida como: presença de obesidade visceral, práticas exercícios físico e dieta.

Os autores dos artigos pesquisados, evidenciaram uma forte associação entre o aparecimento do câncer colorretal em pacientes portadores de obesidade. A obesidade desencadeia diversas alterações hormonais capazes de suprimir genes de apoptose celular e de aumentar a proliferação celular, importantes para o surgimento e progressão da doença. Dentre esses hormônios, destaca-se a importância dos níveis elevados de insulina circulante, IGF-1 e da leptina. Além disso, tanto a obesidade quanto a ingesta excessiva de alimentos calóricos proporcionam um ambiente inflamatório capaz de produzir citocinas, interleucinas e espécies reativas de oxigênio que permitem a sobrevida das células tumorais.

O exercício físico foi elencado como um possível fator de proteção para o desenvolvimento da neoplasia, assim como de sua recorrência. Este diminui o tempo do material fecal no interior das alças intestinais por promover uma maior motilidade da musculatura colônica, fato não observado na musculatura do reto. O aporte sanguíneo destinado a musculatura esquelética durante a atividade reduz os níveis circulantes tanto da insulina quanto do IGF-1. A quebra das células gordurosas acarreta em uma diminuição da liberação de leptina e aumento da liberação da adiponectina, importante adipocina responsável pela menor taxa mitótica. O efeito anti-inflamatório do exercício físico deve-se à liberação de miocinas, dentre ela destaca-se a SPARC. Esta parece estar associada na capacidade de redução da formação de criptas aberrantes na mucosa intestinal. Porém, seus efeitos e disponibilidade ainda necessitam de mais estudos para a afirmação da sua real ação. Outra ação anti-inflamatória é na redução da produção da

COX-2 e PGE2 que atuam na carcinogênese. Para mais, a prática de atividade a longo prazo proporciona uma reação adaptativa contra a ação das ROS.

Estudos analisaram que uma dieta mediterrânea ou pescovegetariana possuem relação com o aparecimento do câncer colorretal, abaixando seu risco para 43%. Além disso, uma pesquisa constatou que pacientes obesos que obtiveram ingestas calóricas altas, tiveram consequências prejudiciais na sobrevida. Junto a isso, uma suplementação de vitamina D pode ser benéfica ao prognostico, assim como a diminuição da ingesta de carnes vermelhas e de gorduras derivada de animais.

Portanto, parece ser notável a influência do estilo de vida na saúde. Ainda não se sabe os reais e totais mecanismos nos quais a redução da obesidade, aumento da prática de atividade física e modificação da dieta auxiliam na redução da incidência do câncer colorretal. Necessita-se de mais estudos referente a tais assuntos.

## REFERÊNCIAS

1. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, Sitas F, Bauman A. Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. BMC Public Health. 6 de março de 2018;18(1):325
2. Ghafari M, Mohammadian M, Valipour Aa, Mohammadian-Hafshejani A. Physical Activity and Colorectal Cancer. Iran J Public Health. dezembro de 2016;45(12):1673–4.
3. Shaw E, Farris MS, Stone CR, Derksen JWG, Johnson R, Hilsden RJ, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 11 de janeiro de 2018;18(1):71.
4. Hibler E. Epigenetics and Colorectal Neoplasia: the Evidence for Physical Activity and Sedentary Behavior. Curr Colorectal Cancer Rep. dezembro de 2015;11(6):388–96.
5. KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins patologia básica. Elsevier Brasil, 2013.
6. Simões ML, Barbosa LE. Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal. :17.
7. Fernandes GM de M, Leme CVD, Ruiz-Cintra MT, Pavarino ÉC, Netinho JG, Goloni-Bertollo EM, et al. Clinical and epidemiological evaluation of patients with sporadic colorectal cancer. J Coloproctology Rio Jan. dezembro de 2014;34(4):216–23
8. Gunathilake MN, Lee J, Cho YA, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, et al. Interaction between physical activity, PITX1 rs647161 genetic polymorphism and colorectal cancer risk in a Korean population: a case-control study. Oncotarget. 11 de janeiro de 2018;9(7):7590–603.
9. Brenner DR, Poirier AE, Grundy A, Khandwala F, McFadden A, Friedenreich CM. Cancer incidence attributable to inadequate physical activity in Alberta in 2012. CMAJ Open. 3 de maio de 2017;5(2):E338–44.
10. Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR. Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. J Mol Med (Berl). 2017;95(10):1029–41.
11. Roy P, Chowdhury S, Roy HK. Exercise-induced myokines as emerging therapeutic

agents in colorectal cancer prevention and treatment. Future Oncology. 10 de janeiro de 2018;14(4):309–12
12. Schoenberg MH. Physical Activity and Nutrition in Primary and Tertiary Prevention of Colorectal Cancer. Visc Med. junho de 2016;32(3):199–204.
13. Lee CF, Ho JWC, Fong DYT, Macfarlane DJ, Cerin E, Lee AM, et al. Dietary and Physical Activity Interventions for Colorectal Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. Sci Rep 10 de abril de 2018
14. Anselmi Júnior RA, Souza CM de, Azevedo MLV de, Montemor Netto MR, Baldin RKS, Sebastião APM, et al. The role of Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) and Cycloxygenase-2 (COX2) in carcinogenesis of colorectal polyps. Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro). março de 2018;38(1):1–8.
15. Barrile SR, Coneglian CB, Gimenes C, Conti MHS de, Arca EA, Rosa Junior G, et al. Acute effect of aerobic exercise on blood glucose in diabetic 2 under medication. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. outubro de 2015;21(5):360–

# REPERCUSSÕES NEONATAIS DA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

*NEONATAL REPERCUSSIONS OF CONGENITAL INFECTION BY ZIKA VIRUS*

***Débora F. Cerqueira[1]; Simone Rodrigues[2]; Cássia Murta[3]***

Descritores: Zika vírus; Microcefalia; Neonatologia.
Keywords: Zika vírus; Microcephaly; Neonatology.

## RESUMO

**Introdução:** O Zika vírus é a primeira espécie de arbovírus que pode ter relação causal com sequelas fetais graves, caso seja adquirido por mulheres no período gestacional. Em 2015, os primeiros surtos de infecção aguda foram detectados no Brasil e, no mesmo ano, houve um aumento significativo na incidência de microcefalia no país. **Objetivo:** Descrever as consequências que a infecção congênita pelo Zika vírus pode gerar após o nascimento. **Métodos:** Estudo caso-controle composto por 08 lactentes com evidência clínica e/ou laboratorial de infecção congênita pelo Zika vírus, atendidos pelo Centro Materno-Infantil de saúde pública de Teresópolis. A partir de uma análise de prontuários, foram obtidos dados maternos e de seus respectivos infantes, verificando as complicações mais comuns em crianças acometidas por essa infecção na vida intrauterina. **Resultados:** Em todos os infantes avaliados, foram encontradas alterações sistêmicas diversas e de graus variados, principalmente em crianças com microcefalia grave. Os infantes sem microcefalia apresentaram características clínicas que os incluíam no espectro da Síndrome Congênita do Zika. **Conclusão:** Os resultados sustentam os achados esperados em decorrência da infecção congênita pelo Zika vírus, enfatizando a necessidade de um diagnóstico precoce na gestante e no período pós-natal, o que influencia na morbidade dos pacientes acometidos.

## ABSTRACT

**Background:** Zika virus is the first arbovirus species that may be causally related to severe fetal sequelae if acquired by women in the gestational period. In 2015, the first

[1] Estudante do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. E-mail: debora_fcerqueira@hotmail.com.
[2] Professora do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. E-mail: simonerodrigues@unifeso.edu.br.
[3] Professora do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. E-mail: cmurtap@gmail.com.

outbreaks of acute infection were detected in Brazil and, in the same year, there was a significant increase in the incidence of microcephaly in the country. **Aims:** Describe the consequences that the congenital infection by the Zika virus can generate after birth. **Methods:** A case-control study composed of eight infants with clinical and / or laboratory evidence of congenital infection by the Zika virus, attended by the Maternal and Child Health Center of Teresópolis. From a medical records analysis, maternal data and their respective infants were obtained, verifying the most common complications in children affected by this infection in the intrauterine life. **Results:** In all infants evaluated, several systemic alterations were found and of varying degrees, mainly in children with severe microcephaly. Infants without microcephaly presented clinical features that included them in the spectrum of the Zika Congenital Syndrome. **Conclusion:** The results support the findings expected from the congenital infection by the Zika virus, emphasizing the need for an early diagnosis in the pregnant woman and in the postnatal period, which influences the morbidity of the patients affected.

## INTRODUÇÃO

O vírus Zika é um arbovírus considerado emergente. Pertence ao gênero *Flavivirus,* família *Flaviviridae,* com características genotípicas compatíveis com outras doenças que tem grande repercussão na saúde pública do nosso país, como Dengue, Febre Amarela e Chikungunya, transmitidas pela mesma espécie de artrópode, o *Aedes aegypti* (1).

Os modos de transmissão do Zika vírus (ZIKV) são variados e têm levantado uma série de pesquisas e debates no meio científico. O modo vetorial é o mais conhecido e confirmado, feito diretamente pela picada do mosquito fêmea contaminado. Além disso, comprovou-se que o ZIKV pode ser transmitido ao feto durante o parto, se a mãe estiver no período de viremia (1). O vírus também já foi isolado no leite materno, em amostras de urina, saliva e sêmen, porém estudos não evidenciaram replicação das partículas virais propensas a causar uma infecção aguda (2). Na literatura, há relatos de casos relacionados com a infecção por indivíduos que receberam transfusão sanguínea de doadores assintomáticos de regiões endêmicas e, isso foi possível através da identificação do material genético do agente etiológico nos indivíduos receptores (3).

Os sintomas apresentados durante uma potencial infecção aguda incluem: febre baixa (< 38,5º), artralgia temporária (principalmente nas pequenas articulações de mãos e pés), eritema máculo-papular com evolução craniocaudal, conjuntivite não-purulenta

bilateral e demais achados inespecíficos como mialgia, astenia, cefaleia e sintomas gastrointestinais (4).

Os casos sintomáticos correspondem apenas a 20% e, na maioria das vezes, a doença passa despercebida com 80% de assintomáticos (1). É necessário que as patologias endêmicas causadas por arbovírus sejam descartadas durante a busca diagnóstica, assim como as causas de doenças exantemáticas (5).

A síndrome congênita do Zika (SCZ) faz parte de um conjunto de achados clínicos e manifestações sistêmicas que os neonatos podem apresentar ao nascimento e/ou em pouco tempo de vida e que refletem os níveis de danos intrauterinos. A principal característica a ser identificada e a mais alarmante é a microcefalia. Além disso, outros achados que podem ser encontrados e que indicam um possível acometimento das células neuronais corticais são alterações que envolvem múltiplos órgãos e sistemas como: musculoesqueléticas, oculares, auditivas, neurológicas (convulsões e hipotonia), pulmonares, geniturinárias, desproporção craniofacial, além de restrição de crescimento intrauterino. (4).

Outra complicação relacionada ao ZIKV é a Síndrome de Guillain-Barré, onde casos associados foram descritos durante um surto por esse arbovírus na região da Polinésia Francesa. (6). O diagnóstico da SCZ depende da exclusão de etiologias que mimetizam o quadro clínico e que fazem parte de um grupo denominado de TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simples) (5).

Em vista do pouco conhecimento sobre a infecção pelo Zika e suas consequências, assim como o espectro de sinais clínicos que essa patologia pode manifestar em recém-nascidos, é importante conhecermos a área da neonatologia que acompanha as crianças acometidas, assim como os achados que podem ser tão prevalentes quanto a microcefalia, visto que se trata de um problema de saúde pública atual. Para melhores esclarecimentos, é mister entender como o serviço de Saúde Pública Municipal pode ajudar a englobar os casos.

## OBJETIVOS

O objetivo da pesquisa consiste em um levantamento de dados referentes aos casos de infantes acompanhados pelo serviço de Saúde Pública do município de Teresópolis, estado do Rio de Janeiro, que apresentaram no período fetal e/ou neonatal aspectos clínicos compatíveis com a Síndrome congênita do Zika vírus associados com a análise da incidência das patologias apresentadas.

## MÉTODOS

Esse estudo consiste em uma pesquisa de campo do tipo caso-controle, na qual o número total da amostra foi de 08 lactentes com a Síndrome Congênita do Zika vírus, incluindo os casos com a presença ou ausência microcefalia, ao nascimento, no período de Junho a Dezembro de 2018, atendidos no Centro Materno-Infantil do serviço de saúde pública do município de Teresópolis.

As informações à cerca dos pacientes foram obtidas através da consulta de seus respectivos prontuários, referentes à história materna e neonatal, sendo os dados colhidos provenientes apenas de registros médicos feitos nas consultas de acompanhamento. Os critérios de inclusão foram o de mulheres com história clínica e/ou confirmação laboratorial de doença aguda pelo Zika durante a gestação e de seus respectivos lactentes que tiveram o diagnóstico de microcefalia confirmado pós-natal e evidência clínica e/ou laboratorial de uma provável infecção congênita pelo Zika.

A partir de cada prontuário, no que se refere à parte materna, foram analisados os seguintes dados: número de consultas de pré-natal, sintomas/sinais clínicos suspeitos de Zika na gestação (especificados), confirmação laboratorial para Zika e resultados de sorologias para TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes Simples), além de Sífilis e HIV na gestação. Em relação aos lactentes, foi verificado sexo, idade, idade gestacional do parto, peso ao nascer, perímetro cefálico do nascimento, idade atual, presença de alterações ultrassonográficas na vida intrauterina, evidência laboratorial de infecção pelo Zika, sorologias para TORCHS, exames de neuroimagem, alterações oftalmológicas, avaliação auditiva, presença de anormalidades motoras, alterações urinárias e outros achados sistêmicos individualizados e/ou em comum apresentados no período pós-natal.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNIFESO, sob o CAAE: 03642818.1.0000.5247 e se encontra isento de conflito de interesses.

## RESULTADOS

O presente estudo analisou um total de 08 prontuários, relativos a crianças que tiveram uma provável infecção congênita pelo Zika vírus, incluindo 05 com microcefalia e 03 com possíveis sequelas de uma infecção intrauterina, sendo quatro meninas (62.5%) e três meninos (37.5%), com idades entre 7 meses a 2 anos e 9 meses. Uma criança do sexo feminino veio a óbito em janeiro de 2018 e outra do sexo masculino abandonou o acompanhamento pelo serviço de saúde do município.

Em relação às crianças, 05 dos 08 casos eram portadores de microcefalia grave (perímetro cefálico menor do que 3 desvios padrões, em relação à média, para idade e sexo ao nascimento), 03 do sexo masculino. Uma proporção significante teve um peso ao nascer maior do que 2.500g (62.5%). 3 nasceram prematuros e 5 com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas. Os 08 casos foram investigados por exames de neuroimagem, 04 apresentaram uma ou mais anormalidades cerebrais: 4 com redução acentuada do parênquima cerebral (microcefalia, sendo 1 com atrofia global), 3 com calcificações cerebrais difusas (predomínio cortical, subcortical e paraventriculares), 1 com ventriculomegalia, 1 com displasia cortical difusa, 1 com lisencefalia e 1 com afilamento da substância branca.

Apenas 4 (50%) tiveram diagnóstico laboratorial confirmado para Zika através da técnica de RT-PCR, sendo uma amostra positiva na urina e soro, uma apenas no soro e duas somente na urina. 5 crianças não tinham evidências laboratoriais para Zika avaliadas, por não realização do exame proposto. 1 amostra avaliada foi negativa no sangue e na urina. 01 criança testada foi negativa em amostras de sangue e líquor. Dois neonatos foram avaliados para uma coinfecção com dengue (ambos negativos) e apenas um deles tinha sorologias analisadas para Citomegalovírus, Epstein-Baar, Hepatite B e Toxoplasmose, todas negativas.

Dois dos 4 casos com confirmação laboratorial para o ZIKV tinham exames de imagem normais (ultrassonografia transfontanela).

Em relação às demais características clínicas que a Síndrome congênita do Zika engloba, foram observadas na amostra populacional os seguintes achados: dos 7 infantes avaliados por oftalmologistas, 4 (57.1%) apresentaram alterações oftalmológicas. Cinco casos tiveram exames do aparelho auditivo realizados em que apenas 1 resultado revelou alteração no lado esquerdo e em três prontuários havia ausência dessas informações. Anormalidades motoras estão presentes em todos os casos e descritas como: crises convulsivas, hipertonia, hipoatividade, irritabilidade excessiva, presença de movimentos incoordenados. Todos os 08 lactentes possuem atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor com persistência dos reflexos primitivos. Com relação ao aparelho urinário, 2 infantes possuem alterações diagnosticadas por estudos urodinâmicos: 1 com bexiga hiperativa e 1 com bexiga neurogênica. Os demais prontuários não tinham informações sobre exames urológicos realizados.

Outras alterações sistêmicas mais comumente encontradas foram: infecções

respiratórias de repetição, pneumonias frequentes por broncoaspiração, nistagmo e dificuldade para ingerir alimentos.

Na avaliação materna, 07 tiveram contato com o Zika vírus durante a gestação. Não havia informação sobre uma das mães nos prontuários, apenas que não soube informar com exatidão sobre alguma clínica suspeita. Apenas 04 (57.1%) relataram algum sintoma na fase gestacional, sendo os mais comuns, exantema e febre (este apenas em um caso). A técnica de RT-PCR para o Zika foi positiva em 07 amostras, com uma positiva apenas na urina. Em uma das 08 mulheres avaliadas, foram coletadas duas amostras em soro e ambas foram negativas. 3 mães tiveram resultados negativos para outras infecções congênitas (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, HIV, Sífilis, Hepatites B e C).

## DISCUSSÃO

A SCZ faz parte de um conjunto de achados clínicos e manifestações sistêmicas que os neonatos e lactentes podem apresentar logo após o nascimento e/ou em pouco tempo de vida e refletem os níveis de danos intrauterinos. A principal característica a ser identificada e a mais alarmante é a microcefalia (7).

Em 2016, o Ministério da Saúde adotou a definição padronizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em relação aos novos valores de PC (perímetro cefálico), separando as medidas por sexo e idade gestacional ao nascimento. Para neonatos nascidos com 37 ou mais semanas gestacionais, o novo ponto de corte para microcefalia será de igual ou inferior a 31,9 cm para meninos e, igual ou inferior a 31,5 cm para meninas (8).

Outras características que podem ser encontradas e indicam um possível acometimento das células neuronais corticais são alterações que envolvem múltiplos órgãos e sistemas como: musculoesqueléticas, oculares, auditivas, neurológicas (convulsões e hipotonia), pulmonares, geniturinárias, desproporção craniofacial, além de restrição de crescimento intrauterino (4). Por não afetar somente o Sistema Nervoso Central, mas também o Sistema Nervoso Periférico, cientistas da área médica descobriram que a replicação viral do Zika continua mesmo após o nascimento, podendo levar a uma desaceleração do crescimento cerebral, mesmo que a criança tenha nascido com o Perímetro cefálico dentro dos padrões de normalidade para idade e sexo. Quase 2/3 das crianças com a SCZ tem microcefalia grave (9).

O diagnóstico da SCZ depende da exclusão de etiologias que mimetizam o quadro

clínico e que fazem parte de um grupo denominado de TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simples) (5). Pesquisas científicas apontam cinco achados que distingue a infecção por Zika das citadas acima. São elas: microcefalia grave, afinamento do córtex cerebral com calcificações subcorticais, manchas pigmentares focais e cicatrizes maculares, contraturas congênitas e hipertonia com sinais de acometimento extrapiramidal (7).

Nos estudos de Araújo et al. (2016), foram encontrados os seguintes resultados: dos 32 neonatos; 69% eram meninas e 31% meninos, com 11 (34%) com microcefalia grave; 25% da amostra foi prematuro. Do total da amostra, 31% teve peso ≥ 2.500g, com a maioria (53%) entre 1.500-2.499g. Van der Linden et.al (2016), 11 das 13 crianças tinham microcefalia (84,6%), sendo 4 meninas (30.7%) e 9 meninos (69.3%); 15% de prematuros. Já nos resultados de Pereira et al. (2016), 59 (50.4%) de 117 eram do sexo masculino, todos nasceram com peso maior do que 2.500g e 22 (18%) eram prematuros.

A faixa etária média das crianças avaliadas, do presente estudo, foi de 2 anos de idade, das quais 62.5% eram do sexo feminino e 37.5% do sexo masculino, próximo aos achados de Araújo et al. (2016). Cinco infantes (62,5%) tiveram o diagnóstico de microcefalia grave ao nascimento, mais próximo aos valores encontrados por Van der Linden et.al (2016). Além disso, 62.5% tiveram um peso maior ou igual a 2.500g, ao nascimento e, do total, 3 foram prematuros (37,5%), dados que diferem dos dois estudos citados. No presente estudo, 01 criança do sexo feminino com microcefalia grave e idade de 1 ano e 1 mês veio a óbito em janeiro de 2018, por causas não descritas e outra criança do sexo masculino abandonou o acompanhamento médico aos 7 meses de vida.

Com relação aos exames de neuroimagem, a pesquisa identificou anormalidades evidenciadas em apenas 04 Tomografias de crânio (todas as crianças com PC <32cm). Nas Ultrassonografias transfontanela, 05 achados foram normais, 02 casos com calcificações em tálamo e 01 não foi possível realizar o exame. Nas RNM do encéfalo, feito em 3 indivíduos, 1 achado foi normal. Nas avaliações comparativas de Araújo (84% de anormalidades) e Van der Linden (100%), apenas a TC de crânio foi descrita. As imagens cerebrais tiveram achados em comuns, que constituíram de: diminuição do volume cerebral, calcificações difusas (corticais, subcorticais, ventriculares), malformações corticais, ventriculomegalia, lisencefalia, displasia cortical difusa.

Na verificação de dados, apenas 04 casos possuíam um diagnóstico laboratorial para Zika confirmado pela técnica de RT-PCR, com uma amostra positiva na urina e soro, uma somente no soro e duas apenas na urina. Um paciente foi negativo na

avaliação do sangue e urina. Apenas dois infantes tiveram sorologia para dengue examinadas, ambas negativas. Nos dados de Araújo, 22/32 (68.7%) tinham amostras positivas (13 no líquor e sangue e 9 apenas no sangue) e, nos de Van der Linden, todos os infantes tinham confirmação laboratorial (9 no líquor, 2 no sangue e 2 em ambos). Em ambos estudos comparativos, não houve identificação de reação cruzada com o Dengue e as imunoglobulinas constaram negativas. Outras sorologias avaliadas contavam em apenas 2 casos: 01 com apenas a realização de detecção do antígeno NS1 para dengue em soro (não reagente) e outro com IgM e IgG para Dengue (IgM e IgG negativos), citomegalovírus (IgM- IgG+), Epstein-Baar (IgM e IgG negativos), Hepatite B negativo e Toxoplasmose (IgM- IgG+).

A restrição do crescimento encefálico pode afetar o desenvolvimento neuropsicomotor, repercutindo para o funcionamento inadequado dos demais sistemas do organismo. Os sinais clínicos mais comuns que podem ser encontrados em lactentes com sequelas de uma infecção congênita, e que envolvem a função motora são: irritabilidade, hipertonia, hemiparesia, movimentos extrapiramidais, crises epilépticas e disfagia (9). Em nossa avaliação, todas as 08 crianças tinham alterações motoras descritas e atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor. Os achados mais comuns foram: hipertonia, hipoatividade, movimentos incoordenados, crises convulsivas e irritabilidade. 01 criança tem displasia de quadril. Os resultados dos nossos dados de pesquisa identificaram 50% de casos com alterações neuromotoras, todos com atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, crises convulsivas, irritabilidade e hipertonia. Uma criança tinha movimentos espásticos e estereotipados.

Pessoa et al. (2018) identificou a associação de manifestações piramidais e extrapiramidais em até 56% dos casos; além disso, das 48 crianças submetidas ao eletroencefalograma (EEG), 27 (48%) apresentaram atividade cerebral anormal sem descargas epileptiformes, porém os demais tiveram descargas focais ou multifocais. Nos nossos resultados 04 pacientes (50%) tinham laudo de EEG descrito (01 com achados normais (12,5%), 01 com diminuição anormal da condução neural bilateral (12,5%), 01 com disfunção cortical/subcortical difusa inespecífica associada com disfunção paroxística epileptogênica com projeção multifocal (12,5%), e outro com achados de descargas epileptiformes moderadas e incidentes em regiões frontopolares bilaterais e sincrônicas (12,5%)). Alves e cols. No mesmo estudo de Pessoa et al. (2018), focaram apenas na epilepsia de 106 neonatos com IgM específica para ZIKV (65 crianças) ou características clínicas da síndrome Zika congênita (41 crianças), com 38% (40

lactentes) de crises epilépticas. No estudo de van der Linden et al. (2016) dos 13 lactentes envolvidos na análise, 03 (23%) apresentaram displasia de quadril, 5 (38.4%) com irritabilidade, 12 com algum grau de hipertonia e 9 com atraso neuropsicomotor global. Uma criança (12,5%), nessa pesquisa, apresentava displasia de quadril.

Sobre a disfagia, o presente estudo não identificou nos prontuários nenhum diagnóstico confirmado. Porém, 4 de 8 crianças (50%) tinham história patológica pregressa de tosse crônica, infecções respiratórias de repetição e pneumonias por broncoaspiração. Dificuldades com relação à alimentação estavam descritas em 2 pacientes (25%), sendo que em 1 caso foi realizado uma gastrostomia esse ano. Sabe-se que pacientes com danos neurológicos podem apresentar, movimentos de deglutição incoordenados, má sustentação da postura física, gastroparesia e refluxo gastroesofágico.

Além disso, é proposto que a presença, na SCZ, de anatomia orofacial alterada, aumento da sensibilidade das vias aéreas superiores e da cavidade oral associados a alterações motoras do trato gastrointestinal superior podem também contribuir para a disfagia em lactentes (12). Leal et al. (2017), avaliaram 9 infantes com a SCZ, e constataram que o início da disfagia ocorreu a partir do terceiro mês de vida e os sintomas relatados foram asfixia, tosse, regurgitação e infecções respiratórias de repetição. Van der Lindem et al. (2016) identificou a disfagia em 10 de 13 crianças. Na avaliação final, concluiu-se que a disfagia parece ser resultado de danos nas vias corticais e extrapiramidais que levam a um prejuízo da função motora oral, podendo ocorrer broncoaspiração principalmente de líquidos.

Em relação às alterações oftalmológicas, foi descoberto que o vírus possui a capacidade de induzir a apoptose das células do epitélio da retina e de ultrapassar sua barreira hematogênica, podendo lesionar dessa forma ou através da disseminação pelos axônios cerebrais. Com isso, o Zika pode causar danos oculares de partes específicas do olho, como retina, nervo óptico e microvascularizações. No que diz respeito às partes oculomotoras, estrabismo e nistagmo também podem estar presentes. O achado mais característico de lesão ocular causada por esse patógeno consiste em manchas pigmentares e atrofia da coriorretina, mais comuns na região da mácula. (13).

Em estudo recente, baseado numa análise de 32 crianças com a Síndrome congênita do Zika e todas apresentaram alterações visuais (13). Dados relatados por Freitas et. al. (2016), das 29 crianças com microcefalia e sorologias para TORCHS negativas, da cidade de Salvador/BA, cujas mães tiveram sintomas de Zika na gestação,

10 possuíam anormalidades oculares (34,5%), sendo 7 com acometimento bilateral e em 64,7% os achados mais comuns foram: manchas focais e atrofia da coriorretina com predomínio na mácula. À respeito dos dados encontrados no presente estudo observacional, dos 7 infantes avaliados por oftalmologistas, 4 (57.1%) apresentaram as alterações oftalmológicas seguintes: 1 (12,5%) com estrabismo e ausência de lesão oftalmológica ; 1 (12,5%) com fundo de olho compatível com infecção por Zika (aumento da escavação bilateral, discos ópticos com palidez temporal, cicatriz coriorretiniana temporal ao nervo óptico direito); 1 (12,5%) sem lesão da retina, mas com incoordenação do oculomotor e 1 (12,5%) com alteração da pigmentação bilateral. Já Van der Lindem et al. (2016) descreveu alterações da coriorretina em 3 de 13 pacientes (23%).

Em estudo retrospectivo, Leal et al. (2016), conduzido num hospital público do estado de Pernambuco (PE), avaliou a parte auditiva de lactentes com microcefalia e diagnóstico laboratorial de Zika confirmado, além de história materna de exantema na gestação. Dos 70 lactentes, cinco (7%) tiveram perda auditiva neurossensorial e todos tinham microcefalia grave. Tal perda auditiva foi bilateral em três crianças e unilateral em duas. Resultados da nossa amostra identificou perda auditiva em apenas 1 caso (12,5%), em orelha esquerda. Não foi especificado o tipo de alteração. 3 casos não tinham avaliação auditiva descrita. No estudo de Van der Linden et al. (2016), 11 (84,6%) dos 13 lactentes tinham avaliação auditiva normal, compatível com os dados dessa pesquisa.

A lesão pelo vírus no SNC atinge regiões corticais responsáveis pela micção e funcionamento adequados das vias urinárias, podendo levar a um declínio da função renal. Um estudo de coorte feito por Monteiro et al. (2018), no Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ no Rio de Janeiro, correlacionou a infecção congênita pelo ZIKV e a ocorrência de bexiga neurogênica. Dos 22 pacientes, cinco resultaram numa urinocultura positiva. A ultrassonografia renal mostrou anormalidades em dois pacientes (um com rim multicístico e dilatação da pelve renal contralateral e outro com cálculo renal). Alterações estruturais não foram observadas na amostra estudada. Todos os 22 infantes foram diagnosticados com Bexiga Neurogênica através de estudo urodinâmico, 21 com hiperatividade e 1 com hipoatividade. A ITU (infecção do trato urinário) é recorrente em casos de bexiga neurogênica devido ao não esvaziamento completo pela micção. Incontinência urinária é outra condição associada a hiperatividade da bexiga. Esses achados não são supervalorizados no primeiro ano de vida da criança com SCZ, pois são assintomáticos na maioria das vezes (16).

Na análise das informações dos infantes de Teresópolis, encontramos

anormalidade do aparelho urinário em 02 casos (25%) confirmados por estudos urodinâmicos: 1 com bexiga hiperativa e 1 com bexiga neurogênica. Demais não apresentaram alterações e/ou não foram avaliados.

No que diz respeito à avaliação materna, os resultados encontrados consistiram em identificar o número de consultas de pré-natal e a presença de sinais clínicos compatíveis com a doença aguda do Zika no período gestacional, assim como a evidência laboratorial.

Com relação ao pré-natal, 6 mães tiveram 08 consultas ou mais; 1 caso não havia descrição e 1 com 03 consultas realizadas. Os sinais clínicos estavam descritos em 05 (62.5%) casos; 1 não soube informar/não se recordou. Dessas, todas apresentaram exantema, sendo uma no primeiro trimestre, uma no segundo (este associado a febre) e uma no terceiro trimestre de gestação. Em dois relatos, as partes maternas confirmaram terem tido Zika, uma com 11 semanas e outras com 16 semanas de idade gestacional. Todas possuíam descrição de resultados laboratoriais para Zika, através da técnica de RT-PCR: 1 foi indetectável em duas amostras em soro, 6 amostras foram positivas no soro e 1 amostra positiva apenas na urina.

Nos resultados de Araújo et al. (2016), 35% das mães manifestaram sintomas, sendo a maioria (19%) no primeiro trimestre e, em 80% o PCR foi positivo para o vírus e, em 6, negativos. Já na análise de Van der Linden et al. (2016), 6 de 13 relatos maternos descreveram rash entre o segundo e quinto mês de gestação, com 4 no primeiro trimestre. Nenhuma das mães foi pesquisada para Zika na gestação.

Em outro estudo de coorte da Fiocruz/RJ foram analisadas 134 mulheres grávidas que apresentaram rash cutâneo em qualquer fase da gestação e com RT-PCR positivo para o Zika em diferentes amostras. Do total, 85 foram positivas em análises do soro, 76 apenas na urina e 31 tiveram resultados positivos em ambas as amostras. Com relação ao quadro clínico, todas as grávidas tiveram erupção cutânea; 90% relataram prurido, seguido de artralgia (62%), conjuntivite não purulenta (58%), fadiga ou mal-estar (52%) e mialgia (41%). Febre ocorreu em menos de um terço dos casos e, quando presente, possuía duração curta e graduação baixa. O período da infecção foi de 55% no primeiro trimestre, 52% no segundo e 29% no terceiro (17).

Em Teresópolis à despeito das sorologias maternas, apenas 3 estavam descritas nos prontuários. Foram testadas amostras para HIV, VDRL, Hepatites B e C, HTLV, Herpes simples, Rubéola, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Epstein-Baar, Parvovírus, todas negativas. Esses dados são compatíveis com todos os estudos utilizados para a

elaboração desse trabalho.

Um estudo prospectivo identificou achados ultrassonográficos obstétricos anormais em 12 de 42 mulheres com doença do vírus Zika. 7 (17%) dos 42 fetos tinham microcefalia, atrofia cerebral e calcificações corticais (19,20). Já no relato de Van der Linden et al. (2016), 03 (23%) de 13 ultrassonografias obstétricas revelaram anormalidades cerebrais compatíveis com a infecção intraútero por ZIKV. Alterações fetais ultrassonográficas estiveram descritos em 02 casos (25%), ambos detectados no 3º trimestre, com calcificações finas periventriculares e peritalâmicas, microcefalia e calcificações cerebrais difusas.

## CONCLUSÃO

Por meio dos resultados apresentados, foi verificado sua concordância com as variáveis distintas com outros estudos previamente realizados, no que se refere às repercussões natais e pós-natais, evidenciando as comorbidades de infantes associadas à uma infecção pelo Zika vírus durante a vida intrauterina, podendo levar a quadros leves ou mais graves, dependentes do período gestacional em que ocorreu a patogenia.

Contudo, em frente a uma alta incidência da infecção pelo Zika em nosso país e das consequências que podem gerar nos fetos, destaca-se aqui a importância de uma investigação diagnóstica mais detalhada durante a realização rotineira do pré-natal no Sistema Único de Saúde, a fim de se identificar anormalidades fetais, promover um diagnóstico precoce e instituir uma terapia multidisciplinar logo após o nascimento para que sejam prevenidos agravos futuros.

Além disso, enfatizar a necessidade do acompanhamento rigoroso das crianças com sequelas da SCZ, principalmente a despeito daquelas que ainda estão em avaliação diagnóstica. Ressaltar a atuação da equipe multidisciplinar, para que sejam identificadas as diversas anormalidades clínicas que essa infecção viral pode ocasionar, visto que muito ainda há de se esclarecer no meio científico.

O pior desfecho clínico, está associado a infecção no primeiro trimestre de gestação, período crítico que envolve a organogênese neuronal. Isso reforça o fato de que orientações preventivas vigorosas e ações de educação em saúde devem ser feitas para todas mulheres em idade reprodutiva e gestantes, em especial às que se encontram nesse período, englobando a precaução primária com o uso de repelentes e evitar viagens para locais endêmicos para doenças como Dengue, Chikungunya e febre amarela, por exemplo.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de gestão do trabalho e da educação na saúde. Zika abordagem clínica na atenção básica. UFMS, FIOCRUZ, UNA-SUS; Brasília, 2016.
2. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Dutra KEF, Villanueva J, et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. Pediatrics.2016; 137(5): e20160621.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
4. Russo FB, Jungmann P, Beltrão-Braga PCB. Zika infection and the development of neurological defects. Cell Microbiol. 2017; 19(6): 1-6.
5. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. J Infect. 2016; 72(5): 507-24.
6. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014; 19(9): 1-3.
7. Wheeler AC. Development of Infants With Congenital Zika Syndrome: What Do We Know and What Can We Expect? Pediatrics. 2018; 141(Suppl 2): S154-S160.
8. Prevenção e combate Dengue, Chikungunya e Zika [homepage na internet]. Brasil adota recomendação da OMS para microcefalia. 2016. Acesso em: Dezembro de 2018. Disponível em: http://www.combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/398-brasil-adota-recomendacao-da-oms-e-reduz-medida-para-microcefalia.
9. Pessoa A, Linden VVD, Yeargin-Allsopp M, Carvalho MDCG, Ribeiro EM, Braun KVN, et al. Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children With Evidence of Congenital Zika Virus Infection. Pediatrics. 2018; 141 (Suppl 2): S167-S179.
10. Araújo TVB, Rodrigues LC, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. Lancet. 2016; 16(12): 1356-1363.
11. Linden VVD, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Linden Júnior HVD, Rolin Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. MMWR morb mortal wkly rep. 2016; 65(47): 1343-1348.
12. Leal MC, Linden VVD, Bezerra TP, Valois L, Borges ACG, Antunes MMC, et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. Emerg infect dis. 2017; 23(8): 1253-1259.
13. Ventura CV, Ventura LO. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. Pediatrics. 2018; 141 (Suppl 2): S161-S166.
14. Freitas BP, Dias JR O, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. JAMA Ophthalmol. 2016; 134(5): 529-535.
15. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TSA, Santos CM, Almeida LC, Linden VVD, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. MMWR. 2016; 65(34): 917–919.

16. Costa Monteiro LM, Cruz GNO, Fontes JM, Saad Salles TRD, Boechat MCB, Monteiro AC, et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. PLoS One. 2018; 13(3): e0193514.
17. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2016; 375(24): 2321-2334.
18. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. N Engl J Med. 2016; 374(16): 1506-9.
19. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. N Engl J Med. 2016; 374: 2142-2151.

# RASTREIO DE LESÕES CUTÂNEAS PRÉ-MALIGNAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE – REFLEXÕES ACERCA DE SUA EFETIVIDADE

*SCREENING OF PRE-MALIGNANT SKIN INJURIES IN PRIMARY HEALTH CARE - A QUESTION ABOUT ITS EFFECTIVENESS*

***Angélica D. de F. Gomes Neta[1]; Walney R. de Sousa[2]***

Descritores: Atenção primária à saúde, nevos, lesões cutâneas
Keywords: Primary health care, nevus, skin neoplasms

**RESUMO**

**Introdução:** No Brasil, a política pública de Saúde está expressa como o Sistema Único de Saúde (SUS), organizado em três níveis de atenção à saúde: a atenção primária, atenção secundária e atenção terciária. A Atenção Primária em Saúde (APS), é a porta de entrada ao sistema, tendo assim um papel importante no rastreio de lesões de pele pré-malignas, assim como no auxílio do diagnóstico precoce do câncer de pele, o qual é de fato realizado no âmbito da atenção secundária, com o médico especialista. Sabendo-se que dentre as doenças neoplásicas, o câncer de pele do tipo não melanoma é a neoplasia mais incidente e que o tipo melanoma possui considerável letalidade, a APS se reveste de importante papel na sua suspeição e encaminhamento precoce. Objetivo: Consultar e analisar na literatura técnica médica o impacto e os possíveis obstáculos para o rastreio de lesões cutâneas pré-malignas, assim como para o referenciamento ao especialista, de possíveis câncer da pele melanoma e não melanoma, ainda em estágio precoce, por parte do médico atuante na Atenção Primária em Saúde. **Métodos:** Foram acessados as bases de dados SCIELO, BVS, MEDLINE e EBSCOhost. Total de 16 artigos entre os anos de 2008 a 2018 com os descritores "Atenção primária à saúde, nevos, lesões cutâneas. **Conclusão:** Segundo o U.S. Preventive Service Task Force, não há evidências de que o rastreamento do câncer de pele seja efetivo para a população adulta geral, tanto o realizado pelo paciente quanto pelo médico. Porém, para população com fatores de risco há forte indicação para o rastreio em uma consulta oportunística na APS. No Brasil, considerando a intensa miscigenação da população, talvez essa

[1] Graduanda em Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)- angelica_fgomes@hotmail.com.
[2] Professora do curso de Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)- walneysousa@uol.com.br

conclusão não se aplique, o que aponta para a necessidade de estudos específicos loco regionais.


## ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, public health policy is expressed as the Unified Health System (SUS), organized into three levels of health care: primary care, secondary care and tertiary care. Primary Health Care (PHC) is the gateway to the system, thus playing an important role in the screening of premalignant skin lesions, as well as in the aid of early diagnosis of skin cancer, which is actually performed in the context of secondary care, with the specialist doctor. It is known that among neoplastic diseases, skin cancer of the non-melanoma type is the most incident neoplasm and that the melanoma type has considerable lethality, it has an important role in its suspicion and early referral. **Objective**: To consult and analyze in the medical literature the impact and possible obstacles to the screening of premalignant skin lesions, as well as referral to the specialist of possible melanoma and non-melanoma skin cancer, still in an early stage, physician working in Primary Health Care. **Methods**: The databases SCIELO, VHL, MEDLINE and EBSCOhost were accessed. Total of 16 articles between 2008 and 2018 with the descriptors "Primary health care, nevi, cutaneous lesions. **Conclusion:** According to the U.S. Preventive Service Task Force, there is no evidence that skin cancer screening is effective for the general adult population, whether performed by the patient or by the physician. However, for population with risk factors, there is a strong indication for screening in an opportunistic consultation in PHC. In Brazil, considering the intense miscegenation of the population, this conclusion may not apply, which points to the need for specific regional studies.


## INTRODUÇÃO

No Brasil, a política pública de Saúde está expressa como Sistema Único de Saúde (SUS), organizado em três níveis de atenção à saúde: a atenção primária, atenção secundária e atenção terciária. A Atenção Primária é constituída pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS), pela Equipe de Saúde da Família (ESF) e pelo Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF). A Atenção Secundária é formada pelos serviços especializados em nível ambulatorial e hospitalar, com densidade tecnológica intermediária entre a atenção primária e terciária. A Atenção Terciária ou alta complexidade designa o conjunto de terapias e procedimentos de elevada especialização, organiza, também, procedimentos que envolve alta tecnologia e/ou alto

custo. (1).

A Atenção Primária em Saúde (APS) é a porta de entrada ao sistema de saúde, tendo assim um papel importante no rastreio de lesões de pele pré-malignas, assim como no auxílio diagnóstico precoce do câncer de pele, o qual é realizado no âmbito da atenção secundária com o médico especialista.

A Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) define que a APS envolve "ações de caráter individual e coletivo, voltadas para a promoção da saúde e prevenção do câncer, bem como ao diagnóstico precoce e apoio à terapêutica de tumores, aos cuidados paliativos e às ações clínicas para o seguimento de doentes tratados" (1,2).

A partir da década de 1970, o mundo passou por uma crise no modelo de atenção e financiamento médicos. A tecnificação crescente da medicina, aliada a uma prática médica curativa e aos interesses privados, havia sido responsável por um crescimento desordenado de custos que não resultaram em melhoria – condizente com a inversão financeira – na assistência e nas condições de saúde da população. O grande marco para as transformações que seriam propostas para o cuidado à saúde foi a Conferência Internacional sobre Cuidados de Saúde Primários, realizada em setembro de 1978 no Casaquistão (URSS) – Conferência de Alma Ata UNICEF/ OMS (1978)20 -, cujo lema era "Saúde para todos no Ano 2000". Em 1986 foi realizada a 1ª Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde, em Otawa, Canadá, na qual a Carta de Intenções estabeleceu: "a Promoção da Saúde é o nome dado ao processo de capacitação da comunidade para atuar na melhoria de sua qualidade de vida e saúde, incluindo uma maior participação no controle deste processo. Para atingir um estado de completo bem-estar físico, mental e social, tanto os indivíduos e grupos devem saber identificar aspirações, satisfazer necessidades e modificar favoravelmente o meio ambiente" (1, 3).

Adentrando o século XXI, estudos destacam a importância de uma orientação dos sistemas nacionais de saúde voltados à atenção primária. Segundo Starfield (1) "não existe nenhuma sociedade que disponha de recursos econômicos ilimitados para custear os serviços de saúde. A atenção superespecializada é mais cara que a atenção primária e, portanto, têm menor acesso a ela as pessoas com dificuldade econômica". Ainda segundo esse autor, a atenção primária, é talvez o mais importante componente dos sistemas de saúde, visto que é nesse nível de atenção que se dá o desenvolvimento de atividades de promoção de saúde, prevenção de riscos e agravos, recuperação e reabilitação, tendo como foco o sujeito, sua família e a comunidade. (1, 2, 3).

Compreendendo que dentre as doenças neoplásicas, câncer de pele do tipo não melanoma, é a neoplasia mais incidente entre homens e mulheres e o melanoma possui considerável letalidade (4) a APS se reveste de importante papel na sua suspeição e encaminhamento precoce para a confirmação diagnóstica e tratamento. Para o Brasil, em cada ano do biênio de 2018-2019, estima-se 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens e 80.410 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres. O câncer de pele não melanoma é o mais incidente nas regiões Sul, com 160,08 para cada 100 mil, seguido do Sudeste, 89,80/100 mil e o Centro-Oeste, 69,27/100 mil. Nas demais regiões, Nordeste, 53,75/100 mil, e Norte, 23,74/100 mil, encontra-se na segunda posição. Entre as mulheres, é o mais incidentes em todas as regiões do país, com um risco estimado de 97,46/100 mil na Sul, 95,16/100 mil no Sudeste, 92,66/100 mil na região Centro-oeste; 45,59/100 mil na região Nordeste e 27,71/100 mil para a região Norte. (4). Embora o melanoma tenha incidência menor do que as neoplasias não melanoma, a sua letalidade é elevada, justificando a preocupação do médico generalista em sua suspeição. Segundo dados do IBGE, em 2018 foram 2.920 casos novos em homens e 3.340 casos novos em mulheres. De acordo com o Ministério da Saúde, o câncer de pele melanoma é responsável por 3-5% de todos os cânceres de pele e, aproximadamente, 75% de todas as mortes são por sua causa (5). O câncer de pele melanoma tornou-se no mundo inteiro o câncer sólido que mais cresce em incidência. Em países caucasianos, suas taxas dobram a cada 10-20 anos. (6).

Devida a grande importância, incidência e gastos desse tipo de patologia pode-se afirmar sua importância no campo da saúde pública e no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) bem como a necessidade de sua prevenção, visto que essa ação melhoraria a saúde da população em geral, pela diminuição de casos e maior chance de cura, bem como a diminuição dos gastos nos diversos tratamentos aos quais o paciente deve ser submetido ao ter a doença.

A pele humana, principal integrante do sistema tegumentar, atua como uma barreira protetora contra lesões, patógenos infecciosos, e radiação ultravioleta, além de auxiliar na regulação da temperatura corporal, na síntese de vitamina D, no balanço hidroeletrolítico, e na percepção sensorial. Ela consiste em um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado em sua parte externa, chamado de epiderme, e uma camada interna de tecido conjuntivo fibroso, chamado de derme, associados a uma camada frouxa de tecido conjuntivo subcutâneo, a hipoderme, que adere a pele às estruturas

subjacentes. (7,8).

Sobre a pele, atuam diversos fatores carcinogênicos de diferentes naturezas, tais como: físicos (os raios ultravioletas, raios ionizantes, o calor e o trauma; químicos, como o alcatrão e seus derivados, o arsênio) e os biológicos (vírus e os hormônios). De todos esses, o principal carcinógeno para pele é a radiação ultravioleta. (9-15). Esse fator de risco é passível de intervenção através de ampla informação concedida pelos profissionais de saúde à população sobre medidas de prevenção, papel atribuído à APS pelas normas SUS. Entretanto, não é o que se observa na prática diária, pois o *primary care delay,* ou seja, o intervalo de tempo da apresentação do paciente na Atenção Primária até a referência para a Secundária, ainda é grande. (2,16,17)

**Lesões pré-malignas:**

A epiderme consiste primariamente em células denominadas queratinócitos, os quais perfazem mais de 90% da população celular. Também fazem parte os melanócitos, cuja células são produzidos na crista neural e tem a função de produzir a melanina e, dessa forma, determinam a cor da pele e dos pelos. Outras células epidérmicas são as células de Merkel, também derivada da crista neural, e a células de Langerhans, que têm origem a partir dos monócitos e são responsáveis pela barreira de proteção imune da pele. (7)

Os nevos representam a neoplasia benigna cutânea mais comum, histologicamente caracterizam-se por um proliferação localizada de melanócitos na pele, geralmente, na junção dermoepidérmica (nevo juncional), embora possa estar localizada na derme. Clinicamente os nevos são manchas hipercrômicas, quase sempre de cor homogênea, acastanhada ou enegrecida, podem ser planas ou elevadas (9,10,11).

Grande parte dos canceres de pele surgem a partir das dermatoses pré-cancerosas, que são caracterizadas por lesões de pele, adquiridas ou genéticas, que com frequência podem evoluir para um câncer de pele verdadeiro, porém, acredita-se que 50% dos melanomas surgem sem lesões nevicas pré-existentes. Dentre as dermatoses pré-cancerosas mais importantes, estão: Ceratose Actínica, Nevos, Queilites e Cicatrizes. (9-15,18).

As lesões cutâneas definidas como a ceratose actínica são lesões que consistem da proliferação de queratinócitos aberrantes e se desenvolvem em resposta à exposição prolongada à radiação violeta. Outra dermatose pré-cancerosa são as cicatrizes, qualquer cicatriz na pele pode vir a tornar um câncer de pele, por exemplo: cicatriz por cirurgias e por queimaduras. A queilite actínica tem origem na exposição à radiação solar

e caracteriza-se por ser uma lesão precursora do desenvolvimento do carcinoma espinocelular. Se manifesta por ressecamento, erosões e perda do limite do lábio inferior, acometendo, sobretudo, pessoas de pele clara. (9-12)

Uma excelente ferramenta que pode auxiliar na deteção de lesões cutâneas possivelmente neoplásicas, quer por parte do médico de família na Atenção Primária em Saúde, quer pelo paciente, é o mnemônico ABCDE. Esse método, inicialmente ABCD, foi planejado em 1985 e em 2004 foi acrescentado a letra E ao método. Ele consiste na observação da lesão, avaliando os cinco critérios básicos: A= *asymmetry*, B= *borderirregularities,* C= *color variation*, D= *diameter* e E= *evolution* (5).

**Tabela 02. ABCDE Mnemônico para Avaliação**

| | |
|---|---|
| **Assimetria** | Uma metade da lesão é diferente da outra metade |
| **Borda** | Bordas irregulares ou mal delimitadas |
| **Cor** | Variação de cor de uma área para outra, diferença do tom do preto, marrom e bronzeado; algumas vezes vermelho, branco ou azul, dentro da mesma lesão |
| **Diâmetro** | Maior que 6 mm |
| **Evolução** | Uma pinta que parece diferente se comparada com as outras pintas ao redor *("uglyduckling" sign)*, ou a pinta está mudando de formato, tamanho ou cor |

Fonte: Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. 2012 (5)

Um novo método chamado sinal do "*Ugly duckling"*(patinho-feio) foi bastante difundido na Atenção Primária Britânica. Os médicos generalistas, *general practioners*, ensinaram a população a observar a pele à procura de lesões cutâneas e comparar pintas "normais" com pintas "feias". Essa ação promoveu a informação à população e auxiliou na busca precoce ao atendimento médico (15). Diante disso, criou-se um termo, hoje muito bem aceito na literatura britânica, que é o *patient delay,* o qual é traduzido como o tempo que se leva da percepção dos sintomas pelo paciente até a sua ida ao médico da Atenção Primária (16). Esse dois métodos auxiliam na suspeição de lesões cutâneas e, ainda, norteiam a conduta frente ao questionamento: continuar o seguimento

na APS ou referenciá-lo ao medico especialista.

**Lesões malignas**

O câncer de pele divide-se em dois tipos - melanoma e não melanoma, denominando-se este último como carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). A doença é provocada pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele. Essas células se dispõem formando camadas e, de acordo com as que forem afetadas, são definidos os diferentes tipos de câncer. (9-12,14,15)

O tipo não melanoma é dividido em Carcinoma Basocelular (CBC) e Carcinoma Espinocelular (CEC). O CBC é o mais prevalente dentre todos os tipos. Ele surge a partir de células basais, que se encontram na camada mais profunda da epiderme. Possui baixas taxas de letalidade e, por isso, com a detecção precoce a cura é facilmente alcançada. Essa neoplasia surge, mais frequentemente, em regiões expostas ao sol, como face, orelhas, pescoço, couro cabeludo, ombros e costas. O CEC é o segundo mais prevalente. Manifesta-se nas células escamosas, que constituem a maior parte das camadas superiores da pele. Semelhante ao CBC, é mais comum em regiões expostas ao sol. A pele nessas regiões, normalmente, apresenta sinais de dano solar, como enrugamento, mudanças na pigmentação e perda de elasticidade (9-11,18-20). O melanoma é derivado dos melanócitos, células produtoras de melanina, substância que confere pigmentação à pele. O melanoma, em geral, tem a aparência de nevo com tons acastanhados ou enegrecidos (9,10,15,19,20).

Estudos mostram que o câncer de pele está fortemente associado com a interação entre a exposição solar e a suscetibilidade do indivíduo. O principal fator de risco relacionado ao surgimento do câncer de pele é a exposição à radiação ultravioleta (UV) natural, proveniente do sol. Os raios UV promovem mutações gênicas gerando dímeros de timina (iniciação) e também exercem efeito supressor no sistema imune cutâneo ao depletar células de Langerhans da epiderme e estimular o aparecimento de clones linfócitos supressores (promoção), facilitando o crescimento tumoral. Somado a isso, a suscetibilidade do indivíduo é determinada tanto pela história familiar quanto pela pele clara. (5,13,18,19)

**Tabela 01. Escala dos fototipos de Fitzpatrick**

| Fototipos | Descrição | Sensibilidade ao sol |
|---|---|---|
| I – Branca | Pele muito branca, cabelo em geral ruivo. A pele queima facilmente e dificilmente de bronzeia | Muito sensível |

| | | |
|---|---|---|
| II – Branca | Pele branca, cabelos loiros e olhos claros. A pele queima facilmente e bronzeia moderada e uniformemente | Sensível |
| III - Morena Clara | Pele Branca, cabelos castanhos escuros ou pretos. A pele queima e bronzeia moderada e uniformemente | Normal |
| IV - Morena Moderada | Pele clara ou bege, incluindo pessoas orientais. A pele queima pouco e bronzeia fácil e moderadamente | Normal |
| V - Morena Escura | Pele parda e escura ou marrom médio (pessoas mulatas). Queim raramente, bronzeia muito e mancha com facilidade | Pouco sensível |
| VI – Negra | Pele totalmente pigmentada (negra). Queima muito raramente, bronzeia muito e mancha com facilidade | Resistente |

Fonte: Câncer de pele: a importância do seu diagnóstico, tratamento e prevenção; 2014 (19)

As pessoas de pele clara, que vivem em locais de alta incidência de luz solar, por exemplo, regiões próximas à linha do Equador, são as que apresentam maior risco.

O principal grupo de risco para o câncer de pele são os trabalhadores que se expõem à radiação solar frequentemente e por várias horas do dia, tais como os trabalhadores da construção civil, seguidos pelos trabalhadores dos setores agrícola e marítimo, além de fazendeiros, pescadores, guardas de trânsito, garis, carteiros e outros. Já na população em geral, fatores culturais influenciam a decisão de expor-se ou não ao sol: o clima tropical, a grande quantidade de praias no Brasil e o ideal de beleza associada ao bronzeamento associados à mensagens veiculadas pela mídia, por exemplo, são fatores indutores à exposição aos raios UV (21-24).

A identificação dos estágios inicias do câncer de pele, melanoma ou não melanoma, pode reduzir as taxas de mortalidade e morbidade. As estratégias para controle do câncer podem ser dirigidas a indivíduos assintomáticos ou sintomáticos. As ações direcionadas aos pacientes assintomáticos objetivam tanto evitar o câncer mediante o controle da exposição aos fatores de risco (prevenção primária) como detectar a doença e/ou lesões precursoras em fase inicial (rastreamento). As medidas que identificam pacientes sintomáticos, com câncer em estágio inicial, são chamadas de diagnóstico precoce. Esse conjunto de ações de rastreamento e diagnóstico precoce é

denominado de detecção precoce. (1)

Na Atenção Primária em Saúde, a habilidade de distinguir lesões benignas de malignas é tão importante quanto auxiliar no diagnostico de um câncer, para, assim referenciá-lo ao especialista. Nesse cenário, torna-se primordial a decisão: tranquilizar o paciente ou referenciá-lo a uma consulta dermatológica (6). Por isso, é necessário que o médico de família esteja confortável, tecnicamente e teoricamente, para avaliar lesões cutâneas.

## OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi consultar e analisar na literatura técnica médica o impacto e os possíveis obstáculos para o rastreio de lesões cutâneas pré-malignas, assim como para o referenciamento ao especialista, de possíveis câncer da pele melanoma e não melanoma, ainda em estágio precoce, por parte do médico atuante na Atenção Primária em Saúde

## MÉTODOS

O método de pesquisa desse estudo foi a revisão de literatura narrativa. Foram utilizados como fonte de pesquisa livros e artigo científicos. Os livros utilizados para consulta foram: Dermatologia, Tratado de Fisiologia, Anatomia Orientada Para Clínica e Bases da Histologia, além de artigos científicos publicados no período de 2008 a 2016.

Na identificação dos artigos científicos foram acessados as bases de dados SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde, MEDLINE e EBSCOhost com os descritores “Atenção Primária à Saúde”, com o correspondente em inglês “Primary Health Care”; “Nevo”, o descritor em inglês “Nevus”, “Neoplasias cutâneas”, o similar em inglês “SkinNeoplasms”. Foram obtidos 19 artigos científicos, escritos em Português, Inglês e Espanhol, desses, foram selecionados 16 artigospublicados entre os anos de 2008 a 2018.

## DISCUSSÃO

O câncer de pele é uma doença de alta prevalência, com crescimento exponencial da incidência, fatores de risco bem documentados e sólidos na literatura, além de ser um câncer de fácil detecção e tratamento, quando diagnosticado em fases precoces. Entretanto, há ainda um retardo na sua suspeição e consequente diagnóstico precoce, havendo escassez de literatura para discussão dos porquês dessa demora. Desse modo, esses dados convergem para um importante ponto: o debate acerca do rastreio do

câncer de pele na Atenção Primária em Saúde.

Ao pesquisarmos fontes para embasar essa revisão literária, nos deparamos com a escassez de artigos e literatura a respeito do tema (25). Os poucos e principais artigos que possuem altos níveis de evidências na literatura são de origem anglo-saxã, sendo isso explicado pela forte atuação da Atenção Primária Britânica e do interesse da comunidade médica sobre o assunto (26-29). Nos bancos de dados brasileiros, foram encontrados menos de 10 artigos com alta evidência que diretamente vinculavam o rastreio e a detecção precoce das lesões cutâneas potencialmente malignas na Atenção Primária em Saúde. Esse fato, fica evidenciado quando comparamos os inúmeros artigos encontrados a respeito do rastreio do Cânceres Ginecológicos, como o de mama e de colo de útero, que já possuem grande interesse e já são sólidos na Atenção Primária em Saúde.

A explicação para essa escassez de publicações nesse tema tem várias vertentes.

Os médicos britânicos citam a ausência de *Guidelines*, o que dificulta a organização do pensamento e não favorece que se trace um algoritmo a ser seguido. Embora nos estudos britânicos e americanos que consultamos, fique evidenciado que os médicos da família podem lançar mão de aparelhos auxiliadores na detecção de lesões malignas, e assim, podem tomar decisões mais embasadas. Com isso, diminui *primary care delay* e aumenta a sensibilidade e a especificidade da referência à Atenção Secundária (16). Os aparelhos mais mencionados são SIAscopy e o Dermatoscopy. (5,6,27) Com 20 horas de treinamento para utilizar o Dermatoscopy e 2 horas de treinamento para o SIAscopy é possível aumentar a acurácia do diagnóstico 10-20% (15,20,28). Entretanto, no Brasil, não encontramos trabalhos que mostrem a disponibilidades e o uso desses aparelhos pelo médico de família na queixas dermatológicas, as quais podem ocorrer inclusive em uma consulta clínica oportunística nas Unidades Básicas de Saúde (UBS).

Outro ponto levantado pelos generalistas e especialistas do Reino Unido é o baixo treinamento dermatológico, teórico-prático, que ocorre nas Escolas Médicas e não seguimento de uma educação contínua para os médicos já formados (27,29). Mesmo assim, devido às medidas de prevenção como "*Ugly duckling"* e o método mnemônico ABCDE que ocorre no Reino Unido, de acordo com o *National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline e o National Awareness and Early Diagnosis Initiative for Cancer (Department of Health and Cancer Research UK, November 2008)* está aumentando a conscientização dessa população a respeito dos sintomas do câncer de

pele e o encorajamento das pessoas de buscar ajuda o mais cedo possível. (5,16)

Entretanto, existe na literatura atual, conflitos a respeito do impacto positivo da conscientização da população acerca dos sintomas e o intervalo de tempo entre a percepção dos sintomas até a ida ao médico da Atenção Primária, chamado *patient delay* (16). Alguns autores advogam que mesmo com a divulgação de informações para a população, não se observou redução desse tempo. Outros autores, afirmam que essa estratégia é de vital importância, tendo influenciando positivamente a busca precoce por auxílio médico, o que impacta positivamente no prognóstico da doença (24). Está bem consolidado que esse intervalo deve ser o mais curto possível, pois, o determinante do principal fator prognóstico é a espessura do tumor primário. Caso o tumor primário tenha 1mm ou menos, há 95% de chance de cura em cinco anos, caso tenha 3mm ou mais, a cura cai para 60% em cinco anos. É muito provável que ao educar a população para reduzir o *patient delay*, haverá aumento no diagnóstico na fase de tumor primário fino (5,16,25).

O estudo U.S. Preventive Service Task Force (27) não indica e nem contraindica o rastreamento do câncer de pele para a população adulta geral, tanto o realizado pelo paciente quanto pelo médico. Porém, para população com fatores de risco (caucasianos, com histórico familiar positivos, grande exposição solar ou com lesões cutâneas) há forte indicação para o rastreio em uma consulta oportunística na Atenção Primária em Saúde. No Brasil, considerando a intensa miscigenação da população, talvez essa conclusão não se aplique, o que aponta para a necessidade de estudos específicos loco regionais.

No Brasil, é realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, o Dia C –Dia Nacional de Combate ao Câncer da Pele, que acontece há dezessete anos consecutivos. O Dia C é um dia de voluntariado no qual há o esforço de promover a informação sobre os malefícios e curso natural do câncer da pele, se não diagnosticado e tratado precocemente, além de, reforçar as medidas de proteção, como o uso protetor solar (26). “A atitude preventiva ao câncer da pele deve ser diária, uma atitude de responsabilidade” – afirma o Dr. Emerson Lima, coordenador da Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer da Pele da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). No ano de 2018, cerca de 3 mil dermatologistas voluntários, realizaram consultas gratuitas em 129 postos de atendimento, em 24 estados brasileiros, incluindo o Distrito Federal. Foram cerca de 30 mil pessoas atendidas durante a mobilização. Desde a sua implementação, em 1999 a campanha da SBD atingiu 538.687 pessoas. Em 5 de dezembro de 2009, a SBD recebeu a certificação do Guinness World of Records por ter promovido a maior campanha

médica do mundo realizada em um único dia, e a maior campanha mundial de prevenção ao câncer da pele, com mais de 34 mil atendimentos em diferentes regiões do Brasil (26). Todo esse esforço da Sociedade Brasileira de Dermatologia é válido para mudar o curso natural da doença e fornecer ao paciente o melhor manejo da enfermidade.

No âmbito da APS, embora a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) defina que para auxiliar o especialista na responsabilidade do rastreio e do diagnóstico precoce, os médicos de família da Atenção Primária em Saúde tem o dever de praticar o exame da pele, principalmente na população de risco, em uma consulta oportunística, com o objetivo de reduzir o *primary care delay,* (2,16,17), as condições de trabalho não têm oportunizado tal prática.

Um fator apontado pelos médicos da família é a falta de tempo para examinar minuciosamente a pele da população de risco em uma consulta de rotina, uma vez que comorbidades competitivas nas consultas na Atenção Primária em Saúde é alta. Na população geral, quando o paciente se apresenta em uma consulta na APS, há uma miríade de comorbidades que o afetam. Dessa maneira, as preocupações com lesões cutâneas, que geralmente não causam incômodo, são deixados de lado, e é dado ênfase as comorbidades competitivas, tais como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca. É necessário frisar, que essa negligência é compartilhada pelos médicos e também pelos pacientes, que consideram nevos e outras lesões cutâneas, como triviais. (29)

Acrescentando a isso, há o medo, por parte dos pacientes, que leva a fuga psicológica da dor e do sofrimento, vinculados aos estigmas que a patologia e o tratamento possuem e, com isso, atrasam a procura ao médico. A vergonha de expor parte privadas do corpo é, também, uma barreira enfrentada tanto pelo médicos, que negligenciam o exame físico, quanto pelo pacientes, que evitam as dúvidas e questionamentos, de dermatoses pré-cancerosas/cancerosas localizadas em áreas de embaraço.

Ressaltar ainda que, assim como identificado no Reino Unido, de modo geral, as Escola Médicas do Brasil, ofertam treinamento dermatológico teórico-prático não adequado, o que contribui para o despreparo dos médicos não especialistas frente à situações de reconhecimento de lesões cutâneas potencialmente neoplásicas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja um esforço para elevar as taxas de rastreio, identificam-se vários

fatores implicados no aumento do *primary care delay*, quer envolvendo o profissional médico, quer envolvendo o paciente. No tocante ao médico se pontua: pouca literatura sobre o assunto, ausência de *Guidelines,* deficiência técnica e teórica dos médicos generalistas, condições de trabalho inadequadas (falta de aparelhagem, falta de tempo e comorbidades competitivas nas consultas) . Já no que se refere ao paciente se identifica vergonha em expor áreas privadas do corpo, medo de possível sofrimento com o tratamento proposto, negação da doença

Diante disso, urge a necessidade, de que no meio acadêmico brasileiro, haja mais interesse e estudos sobre o tema, com formulação de *Guidelines* e protocolos que conduzam situações semelhantes. Aliado a esse fato, torna-se imprescindível um aprimoramento da formação médica no tocante às dermatoses pré-neoplasia e possivelmente neoplásicas, para que, dessa forma, os médicos não especialistas, principalmente os que atuam na APS conduzam ações de promoção e prevenção à população sobre o tema e eficiente referenciamento ao especialista na Atenção Secundária. Nesse aspecto vale ressaltar que, segundo a Demografia Médica no Brasil (CFM, 2018), dos médicos em atividade no País, 37,5% são generalistas.

**REFERÊNCIAS**

1. Brasil Ministério da Saúde. Portaria nº 2.439/GM de 8 de Dezembro de 2005. Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasil: Ministério da Saúde, 2005. 3p. [Acesso em: 01 de out. 2018]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Legislacao/portaria_2439.pdf
2. SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer de pele. [Acesso em: 24 de out. 2018]. Disponível em: http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/
3. Sousa WR. A arte de cuidar - Um contributo para a construção da humanização na formação médica. 2019. Tese (Doutorado em Medicina) - Professora de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2019.
4. INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa para o biênio 2018-2019 [Acesso em: 24 de out. 2018]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp
5. Pires CAA, Fayal AP, Cavalcante RH, Fayal SP, Lopes NL, Fayal FP et al. Câncer de pele: caracterização do perfil e avaliação da proteção solar dos pacientes atendidos em serviço universi. J Health BiolSci. 2018; 6(1): 54-59.
6. Emery JD, Hunter J, Hall PN, Watson AJ, Moncrieff M, Walter FM. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. BMC Dermatology 2010; 10(9): 1-9.
7. Junqueira LC, Carneiro J. Tecido cutâneo. In: Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica: texto, atlas. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 359-365.

8. Hall JE, Guyton AC. Organização funcional do corpo humano e controle do “meio interno”. In: Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 6-7.
9. Azulay DR; Azulay RD; Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008. P. 1-14.
10. Azulay DR; Azulay RD; Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008. P. 39-57.
11. Azulay DR; Azulay RD; Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008. P. 541-548.
12. Popim RC, Corrente JE, Marino JAG, Souza CA. Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. Ciência Saúde Coletiva. 2008; 13(4): 1331-1336.
13. Moraes CO, Beltrão ES, Fernandes AA, Castelo LN, Rocha DAP. Prevenção do câncer de pele o autoexame como estratégia acessível a todos. RevExtendere. 2016; 4(1): 63-75.
14. Zambuzzi IM, Vidal CHL, Pessanha ACAF. Análise do índice de acurácia diagnóstica e terapêutica baseado na dermatoscopia do câncer da pele não melanoma. Surg Cosmet Dermatol. 2017; 9(3): 225-4.
15. Kripke ML. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. Dermatology in General Medicine. New York: Mc Graw-Hill; 1993. p.797-804
16. Walter FM, Humphrys E, Tso S, Johnson M, Cohn S. Patient understanding of moles and skin cancer, and factors influencing presentation in primary care: a qualitative study. BMC Family Practice. 2010; 11(62): 1-10.
17. Oliveria SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA, Halpern AC. Skin cancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists: barriers and facilitating factors. ArchDermatol. 2011; 147(1): 39-44.
18. Azulay DR; Azulay RD; Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008. P. 567-580.
19. Parada R, Assis M, Silva RCF, Abreu MF, Silva MAF, Dias MBK et al. A política nacional de atenção e o papel da atenção básica na prevenção e controle do câncer. Rev APS. 2008 11(2): 199-206.
20. Zink BS, Câncer de pele: a importância do seu diagnóstico, tratamento e prevenção. Revista HUPE. 2014; 13(Supl. 1): 76-83.
21. Shenenberger DW. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. AmFamPhysician. 2012; 85(2): 161-8.
22. Silva LC, Pessanha AC, Saito DT, Mota IC, Steiner D. Índice diagnóstico de neoplasia cutânea em campanha de combate ao câncer da pele em serviço dermatológico no interior do estado de São Paulo. SurgCosmetDermatol 2017; 9(4): 314-5.
23. Moore KL; Dalley AF; Agur AMR. Moore anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2014. P. 12-15.
24. Silva PRV, Griep RH, Souza MC. Padrões de acessos a informações sobre proteção antiUV durante os verões brasileiros: haveria um “efeito verão”? .Ciênc Saúde Coletiva. 2015; 20(8): 2533-Espósito ACC, Campos EBP, Marques MEA, Marques SAM, Abbade LPF, Stolf HO. Fatores que levam à negligência quanto aos cânceres da pele não

melanoma. Diagn Tratamento. 2017; 22(2): 63-6.
25. SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Dezembro Laranja, mês de prevenção do câncer da pele, chega ao 5º ano com mutirão de atendimento nacional em 1º de dezembro. [Acesso em: 24 de out. de 2018]. Disponível em: http://www.sbd.org.br/dezembroLaranja/sobre/
26. Gallego RA, peces MFJ, elviro GP, Sierra GC. Estudio de concordancia entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico de lesiones dermatológicas enAtención Primaria. Medifam. 2003; 13(1): 27-30.
27. U. S. Preventive Services Task Force. Recommendations for Primary Care Pratice: skin cancer – screening. [Acesso em 18 de mar. de 2019]. Disponível em: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/skin-cancer-screening2?ds=1&s=skin%20cancer
28. Walter FM, Morris HC, Humphrys E, Hall PN, Kinmonth AL, Prevost AT et al. Protocol for the MoleMate™ UK Trial: a randomised controlled trial of the MoleMate system in the management of pigmented skin lesions in primary care [ISRCTN 79932379]. BMC FamPract. 2010; 11(36): 1-10.
29. Tucanduva LTCM, Sá VHLC, Koshimura ET, Prudente VB, Santos AF, Samano EST. Estudo da atitude e do conhecimento dos médicos não oncologistas em relação às medidas de prevenção e rastreamento do câncer. RevAssocMed Bras. 2004; 50(3): 257-62.

# A INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS EM UMA CONSULTA CLÍNICA OPORTUNÍSTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE

*THE INVESTIGATION OF THYROID NODULE IN AN OPPORTUNISTIC CLINICAL CONSULTATION IN PRIMARY HEALTH CARE.*

***Hugo J. de C. G. do Santos[1]; Walney R. de Sousa[2]***

Descritores: Atenção Primária à Saúde; Nódulo Tireoideo; Diagnóstico Precoce; Câncer de tireoide
Keyword: Primary Health Care; Thyroid nodule; Early Diagnosis, Thyroid Cancer

**RESUMO**

**Introdução**: A glândula tireoide situa-se profundamente aos músculos esternotireoideo e esterno-ioide, na parte anterior do pescoço. O nódulo de tireoide é um aumento focal do volume tireoidiano, cursando com transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas do parênquima tireoidiano. É uma manifestação clínica comum de várias doenças dessa glândula, sejam elas benignas ou malignas. **Objetivo**: Analisar a relevância de examinar a glândula tireoide em uma consulta clínica oportunística na Atenção Primária em Saúde, com o objetivo de diagnosticar precocemente o câncer de tireoide. **Métodos**: Foram obtidos 19 artigos científicos, escritos em Português e Inglês, acessado nas bases de dados SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCOhost e MEDLINE. Desses, foram selecionados 17 artigos publicados no período de 2003 a 2017. **Considerações finais**: O rastreio do câncer de tireoide na Atenção Primária em Saúde pode levar ao *overdiagnosis* (diagnósticos excessivos e desnecessários). O U.S. Preventive Service Task Force contraindica o rastreio dos nódulos de tireoide, com nota D para essa prática afim de evitar *overdiagnosis*.

**ABSTRACT**

**Backgroud:** The thyroid gland lies deep into the sternohyoid and sternum-ioid muscles in the anterior part of the neck. The thyroid nodule is a focal increase in thyroid volume, with structural and / or functional transformation of one or more areas of the thyroid parenchyma. It is a common clinical manifestation of various diseases of this gland, be

[1] Graduando de Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)- hugocarvalhogarcia@gmail.com.
2. Professora do Curso de Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)- walneysousa@uol.com.br

they benign or malignant. **Aims:** The objective of this systematic review is to analyze the relevance of examining the thyroid gland in an opportunistic clinic appointment in Primary Health Care, with the objective of early diagnosis of thyroid cancer. **Methods:** We use as a source classic books and scientific articles. Fifteen scientific articles were written, written in Portuguese and English, accessed in the databases SCI-ELO, Virtual Health Library (VHL), EBSCOhost and MEDLINE. From these, 17 articles were published between 2003 and 2017. **Conclusions**: We conclude that the screening of thyroid cancer in primary health care can lead to a overdiagnosis. The U.S. Preventive Service Task Force contraindicates thyroid nodule screening, with note D for this practice in order to avoid overdiagnosis

## INTRODUÇÃO

A denominação tireoide foi cunhada pelo médico britânico Thomas Warton em 1656. Creditava-se à essa glândula uma única propriedade, a estética, e, apenas no século XIX, foi possível aprofundar o conhecimento de sua função e importância. Tireoide é uma palavra que deriva do grego, é formada pela junção dos termos: *thyreós* (escudo) e *óides* (forma de), portanto, tem como significado “forma de escudo”.

A glândula tireoide situa-se profundamente aos músculos esternotireoideo e esterno-ioide, na parte anterior do pescoço, no nível das vértebras C5 e T1. É formada principalmente pelos lobos direito e esquerdo, situados em posição anterolateral em relação à laringe e à traqueia. Um istmo relativamente fino une os lobos sobre os segundo e terceiro anéis traqueais. (1)

A glândula é composta por vários folículos, suas unidades funcionais, que sintetizam e armazenam o colóide e esses folículos são revestidos por células epiteliais cuboide. O coloide é constituído pela glicoproteína tireoglobulina, cuja molécula contém os hormônios tireoidianos (HT). Os HT tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), estão envolvidos na manutenção da homeostase na vida adulta, interferindo diretamente na função cerebral, cardiovascular, intestinal, metabolismo celular e, produção de calor. A tireoide sintetiza também a calcitonina, produzida pelas células C, hormônio relacionado ao metabolismo do cálcio. (2)

A produção dos hormônios tireoidianos é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT), através dos neurônios hipotalâmicos que sintetizam e liberam o hormônio liberador de tireotrofina (TRH). O TRH alcança a hipófise via circulação porta-hipofisária, aonde estimula os tireotrofos a produzir o TSH (tireotrofina). O TSH é liberado na

circulação sistêmica de forma pulsátil exercendo sobre a célula folicular tireoidiana, efeito trófico sobre a glândula, estimulo à síntese e liberação dos HT.(2)

Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide, os nódulos tireoideos são de ocorrência muito comum e, apesar da maioria (95%) serem benignos, a malignidade é a principal preocupação do médico e do paciente.

A prevalência, na população adulta, do nódulo de tireoide é de 4-7% à palpação, 19-67% à ultrassonografia (US) e 30-60% em necropsias (3). Cerca de 80% dos indivíduos têm ou terão um nódulo até os oitenta anos de idade. (4)

O nódulo de tireoide é um aumento focal do volume tireoidiano, cursando com transformação estrutural e/ou funcional de uma ou mais áreas do parênquima tireoidiano. É uma manifestação clínica comum de várias doenças dessa glândula, sejam elas benignas ou malignas. (5)

A transformação neoplásica do epitélio tireoidiano ocorre em células que sofreram alterações genéticas cumulativas, tanto em proto-oncogenes quanto em genes supressores tumorais. Os proto-oncogenes representam genes constituintes do genoma humano que apresentam diversas funções biológicas relacionadas com processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Mutações no proto-oncogenes geram oncogenes. Genes supressores tumorais compreendem uma série de proteínas relacionadas como o controle de mecanismos de proliferação celular e/ou apoptose, a sua inibição resulta em formação de tumores. (2,5)

No Brasil há elevada prevalência de nódulos tireoidianos identificados à palpação em consultas específicas ou casuísticas, bem como por familiares ou o próprio paciente. Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulos de Tireoide, na Atenção Primária em Saúde a prevalência de diagnóstico de nódulo tireoidiana palpável concorre aproximadamente 1% dos homens e 5 a 7% das mulheres. A importância dessa pesquisa consiste nessa prevalência e no fato que 5 a 15% dos nódulos podem ser carcinomas. (4)

Diante disso, quando um paciente se apresenta em um consultório de atenção primária para uma consulta clínica, deve-se proceder ao exame físico da glândula em busca de nódulos. Após encontrá-los, com o intuito de diagnosticar precocemente o câncer de tireoide, diversos fatores devem nortear a abordagem, dentre eles: sinais, sintomas, fatores de risco para câncer de tireoide, história familiar, ultrassonografia (USG) da glândula e dosagem de hormônios e anticorpos. (6)

A identificação dos estágios iniciais do câncer pode reduzir as taxas de mortalidade e morbidade. As estratégias para controle do câncer podem ser dirigidas a

indivíduos assintomáticos ou sintomáticos. As ações direcionadas aos pacientes assintomáticos objetivam tanto evitar o câncer mediante o controle da exposição aos fatores de risco (prevenção primária) como detectar a doença e/ou lesões precursoras em fase inicial (rastreamento). As medidas que identificam pacientes sintomáticos, com câncer em estágio inicial, são chamadas de diagnóstico precoce. Esse conjunto de ações de rastreamento e diagnóstico precoce é denominado de detecção precoce. (5, 7)

Porém, cabe frisar e definir alguns termos que apareceram nas últimas décadas devido, principalmente, ao avanço das novas biotecnologias. Dessa forma, temos o *overdiagnosis* que é definido como a identificação de problemas que nunca iriam causar malefícios aos pacientes. Esse termo tem duas principais causas: *superdetection* e *superdefinition of disease*. (8)

O *superdetection* refere-se à identificação de anormalidades subclínicas que nunca iriam trazer malefícios. Anormalidades que não progridem, que progridem muito devagar para causar sintomas ou malefícios durante o restante de vida de uma pessoa ou que se resolvem espontaneamente. (5,8)

Já a *superdefinition of disease* ocorre quando se expande as definições de uma determinada patologia, a fim de diagnosticar pacientes com sintomas ambíguos ou muito leves ou ao abaixar o limiar de um fator de risco sem evidência de que iriam ajudar às pessoas a viver mais e melhor. (5,8)

Diante desse contexto, a Atenção Primária em Saúde tem papel importante no diagnóstico precoce do câncer de tireoide. Este nível de atenção atua em várias dimensões da linha de cuidados para o câncer. Conforme a portaria que instituiu a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) a Atenção Primária envolve “ações de caráter individual e coletivo, voltadas para a promoção da saúde e prevenção do câncer, bem como ao diagnóstico precoce e apoio à terapêutica de tumores, aos cuidados paliativos e às ações clínicas para o seguimento de doentes tratados.” (9,10)

Nesse estudo apresentamos o que há de atualizações na última década acerca da importância da investigação de nódulos da glândula tireoide em uma consulta clínica generalista, no ambiente da Atenção Primária em Saúde.

## OBJETIVO

Analisar a relevância de examinar a glândula tireoide em uma consulta clínica oportunística na Atenção Primária em Saúde, com o objetivo de diagnosticar precocemente o câncer de tireoide.

## MÉTODOS

Neste estudo foi aplicado como método de pesquisa a revisão de literatura. A pesquisa bibliográfica realizada teve como ênfase à investigação dos nódulos tireóideos na atenção primária, em uma consulta médica oportunística.

Utilizamos como fonte livros clássicos e artigos científicos. Os livros consultados foram: Anatomia Orientada Para Clínica, Histologia Básica, Medicina Interna, Tratado de Fisiologia Médica, Clínica Médica: Diagnóstico e Tratamento. Em idioma português, publicados no período de 2011 a 2015. Foram obtidos 15 artigos científicos, escritos em Português e Inglês, acessado nas bases de dados SCIELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCOhost e MEDLINE. Desses, foram selecionados 17 artigos publicados no período de 2003 a 2017 os descritores "Atenção Primária à Saúde", com o correspondente em inglês *"Primary Health Care"*; "Nódulo Tireoideo" similar em inglês *"Thyroid Nodule"*; "Diagnóstico Precoce" em inglês *"Early Diagnosis"*; Câncer de tireoide em inglês *"Thyroid Cancer*" e Consenso Brasileiro "*Brazilian Consensus"*.

## DISCUSSÃO

O nódulo de tireoide é um aumento focal, com transformação estrutural e/ou funcional do parênquima tireoidiano. Eles podem ser classificados quanto à quantidade (solitários ou múltiplos), ao conteúdo (císticos, sólidos ou mistos), à funcionalidade (funcionantes ou não-funcionantes) e a natureza (benignos ou malignos). (1,3,11)

A idade avançada e o sexo feminino são os principais fatores de risco para o surgimento de nódulos tireoidianos. Acredita-se, também, que as regiões deficientes de Iodo configuram um importante fator para o surgimento de tumor nessa glândula. (6,12)

Sabe-se que existem fatores que aumentam as chances de malignidade do nódulo, tais como: sexo masculino (risco duas vezes maior), idade (crianças e idosos > 70 anos), história familiar (parente de primeiro grau), Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2, Síndrome Cowden, Síndrome de Pendren, Síndrome de Werner, Complexo de Carney, Polipose Adenomatosa Familiar, radiografia prévia de cabeça ou pescoço e diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial. Esses fatores norteiam a conduta do médico generalista na Atenção Primária em Saúde, quando um paciente portador de um nódulo tireoidiano apresenta-se em uma consulta. (1,2,12,13)

Os fatores de risco para neoplasias malignas da tireoide estão bem estabelecidos e são: exposição à radiação ionizante (principal), história familiar, deficiência de Iodo,

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2, Carcinoma Medular de Tireoide familiar, antecedentes de neoplasia tireoidiana, tireoidite de Hashimoto. (6,14)

O principal desafio do médico generalista frente a um paciente com suspeita de nódulo tireoidiano é excluir neoplasia maligna, pois apesar da maioria ser benigna, 5-10% são carcinomas de tireoide. Na Atenção Primária em Saúde, torna-se importantíssima a decisão entre tranquilizar o paciente e seguir a conduta própria para o nódulo tireoidiano ou referenciar este paciente a uma consulta com especialista na suspeição de uma tumoração maligna. Por isso, é necessário que o médico generalista saiba examinar a tireoide, assim como, manejar os exames que complementam a investigação. (13,15)

Nódulo não é uma lesão pré-maligna, mas pode já ser o câncer propriamente dito.

O câncer de tireoide representa menos de 1-3% das malignidades e acomete cerca de 40 pessoas para cada 1 milhão de indivíduos. Entre 90-95% dos casos são classificados como tumores bem diferenciados: carcinoma papilífero, carcinoma folicular e carcinoma de Hürthle. Todos têm origem na célula folicular. (12,13,16)

Os outros 5-10% são representados pelos tumores pouco diferenciados, estes são: carcinoma medular da tireoide e carcinoma anaplásico. O primeiro tem origem das células C parafoliculares, secretoras de calcitonina, enquanto que o segundo tem origem no epitélio folicular. (6)

A incidência atual do câncer de tireoide não ultrapassa 24 por 100 mil habitantes, mas essa taxa vem aumentando nos últimos anos, tornando-se a quarta neoplasia maligna mais presente nas mulheres brasileiras. (12)

Para o Brasil, estimam-se 1.570 casos novos de câncer de tireoide no sexo masculino e 8.040 para o sexo feminino, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 1,49 casos a cada 100 mil homens e 7,57 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a 13ª e quinta posições, respectivamente. (4)

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de tireoide em homens ocupa a 12º posição na Região Nordeste (1,76/100 mil). Nas Regiões Sul (2,55/100 mil) e Centro-Oeste (1,76/100 mil), ocupa a 13ª posição; enquanto, nas Regiões Sudeste (1,24/100 mil) e Norte (0,53/100 mil), é o 14º mais frequente. Nas mulheres, é o quinto mais frequente nas Regiões Sudeste (9,75/100 mil) e Nordeste (7,55/100 mil). Na Região Centro-Oeste (5,97/100 mil), é o sexto mais frequente. Já na Região Norte (2,80/100 mil), ocupa a nona posição; enquanto, na Região Sul (4,91/100 mil), ocupa a 13ª posição. (4)

A explicação para esse aumento na incidência é controverso; o aumento do número de novos casos em virtude do aumento da intensidade diagnóstica é defendida por alguns autores, sob a ótica de que essa propensão coincide com um maior uso e sensibilidade das técnicas diagnósticas para avaliação da tireoide. (7,17) Contudo, é importante mencionar que embora a incidência do câncer de tireoide tenha aumentado significativamente nas últimas décadas, a taxa de mortalidade por essa patologia permaneceu praticamente inalterada. (6) Outros autores acreditam que esse aumento na incidência pode ser consequência também das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida. (18)

Quando o paciente apresenta-se na Atenção Primária em Saúde com queixas consequentes do aumento focal da glândula tireoide, deve-se iniciar a investigação. A propedêutica para nódulos tireoidianos sintomáticos é escalonada com vasta e bem consolidada base na literatura e consiste na anamnese direcionada, exame físico da glândula, exames hormonais, ultrassonografia e punção aspirativa com agulha fina (PAAF) do nódulo. (4)

A anamnese direcionada consiste em perguntas que visam compreender toda a história clínica do paciente. Deve-se questionar o início dos sinais, sintomas, tamanho do nódulo, quadros semelhantes no passado, a evolução do nódulo e alterações na consistência. Um ponto importante é a análise cuidadosa de fatores de risco, já mencionados anteriormente. (15)

O exame físico da tireoide, de acordo com Maciel, 2007 (14), deve fazer parte do exame físico porque, além de ser um passo obrigatório do exame, é a única maneira para detecção de certas doenças da tireoide e para início da investigação etiológica. A presença de sintomas locais como o crescimento rápido e/ou volumoso do nódulo, sintomas compressivos, nódulo endurecido, aderência à planos profundos, pouco móvel, associação com paralisia ipsilateral de corda vocal, rouquidão e linfonodomegalia cervical são sinais e sintomas de alarme para malignidade. O exame físico consiste em dois passos: inspeção e palpação. Normalmente, a tireoide não é visível, exceto em pacientes muito emagrecidos. Com a inspeção, além de outros achados, é possível notar crescimentos nodulares da glândula e, consequente a esses nódulos, a glândula pode tornar-se assimétrica. A palpação de nódulos depende da sua localização, tamanho e anatomia. Em pacientes jovens e magros, nódulos superficiais de cerca de 0,5 a 1 cm podem ser palpados. Em pacientes idosos ou pescoços musculosos, apenas nódulos maiores são evidenciados. Portanto, à palpação é possível supor a natureza benigna ou

maligna do nódulo, pois endurecimento, aderência a planos profundos, imobilidade e associados a linfonodos sugerem malignidade. (12,14)

A importância dessa revisão literária se deve à escassez de literatura a respeito do tema, embora o nódulo tenha alta prevalência, potencial de malignidade e a doença maligna esteja crescendo exponencialmente. Os fatores de risco bem estabelecidos, essa nodulação é de fácil detecção, o que possibilita o tratamento em fases precoces. Desse modo, surge um importante pergunta, existe uma forte relevância em examinar a glândula tireoide em uma consulta clínica oportunística em pacientes assintomáticos, com o objetivo de diagnosticar precocemente o câncer de tireoide?

O rastreio em pacientes assintomáticos aumentou o número de diagnósticos, elevando, dessa forma, a incidência do câncer. Porém aumentou, também, os risco impostos aos pacientes submetendo-os a procedimentos invasivos e tornando-os vulneráveis aos estigmas impostos pelo câncer. (11,19)

Esse fenômeno que ocorre com o câncer de tireoide é determinado por um *overdiagnosis* devido a um super rastreio não oficializado, ou seja, não advogado por nenhum sistema de saúde, exceto pela Coreia do Sul. Dessa maneira, está havendo uma “epidemia de diagnóstico”, contudo, não há uma “epidemia de doenças”. Essa afirmação é corroborada com os dados que mostram que a incidência do câncer de tireoide praticamente triplicou desde 1975 nos EUA, enquanto sua mortalidade se manteve estável. (3,11,19)

O principal alvo são mulheres com incidência de diagnóstico quatro vezes maior do que nos homens. Esse é um dado interessante, pois nas autopsias, de pacientes que morrem apesar das patologias da tireoide, encontram-se mais pequenos cânceres papilíferos subclínicos de tireoide em homens do que em mulheres. Isso sugere que o *overdiagnosis* em mulheres esteve presente por muitas décadas, tornando-as principais vítimas desse fato, expondo-as à todas as repercussões que surgem acerca do temido diagnóstico de câncer. (11,19)

Porém, cabe salientar que o *overdiagnosis* não é um resultado falso positivo. O resultado falso positivo não é a doença propriamente dita e, por tanto, não precisa de maiores investigações. Eles fazem parte da variabilidade de um exame diagnóstico, quanto mais específico menor é a taxa de falso positivo. Já o *overdiagnosis*, detecta uma anormalidade como patológica, porém essa doença diagnosticada não causaria malefícios ao paciente. (19)

Outro ponto a ser esclarecido é que *overdiagnosis* não é sinônimo de

*overtreatment.* O *overtreatment* é um tratamento excessivo que causa mais malefício que benefício ao paciente. Porém, um *overdiagnosis* pode levar a um *overtreatment*. O *overtreatment* ocorre quando as melhores evidências científicas demonstram que o tratamento não traz benefícios para a patologia identificada e mesmo assim é realizado. Ele pode ser executado devido a imperícia de médicos sobre os estudos da área ou causado pelo *overdiagnosis* que exige condutas e soluções inapropriadas, pois após um diagnóstico de câncer com características subclínicas, por exemplo, o paciente e os médicos sentem-se na ânsia de tratar a todo custo. (11,19)

O *overdiagnosis* é um dos mais prejudiciais e custosos problemas do sistema de saúde moderno, pois desencadeiam uma cascata de exames, consultas, inseguranças e tratamento.

Segundo o U.S. Preventive Services Task Force, mesmo com os avanços do USG de pescoço, não está claro que o rastreio possa diminuir a mortalidade e/ou melhorar a qualidade de vida do paciente. (3,20)

Estudos realizados nas décadas de 80-90 (8) demonstram que, na população americana, praticamente todas as pessoas diagnosticadas com câncer papilífero de tireoide receberam tratamento. Geralmente, o tratamento desse câncer é feito pela tireoidectomia ou radioterapia. A tireoidectomia tem o risco, que não é incomum, de ocorrer hipoparatireoidismo permanente e paralisia de nervo laríngeo recorrente, e o tratamento com iodo radioativo está independentemente associado com um pequeno aumento na incidência de outros tumores primários malignos e alterações nas glândulas salivares. Não há estudos que comparam o tratamento de pacientes oriundo do rastreio com os pacientes sintomáticos.

O rastreio feito pela USG da glândula tem o potencial de diagnosticar precocemente e, dessa forma, estabelecer um tratamento no início da doença. Porém, segundo a literatura americana, o rastreio pode superestimar e levar o paciente ao um risco desnecessário pois, provavelmente, o paciente morreria por outra comorbidade. O rastreio pode identificar tumores muito pequenos que não seriam maléficos ao paciente. (21)

A maioria das sociedades médicas internacionais não recomenda oficialmente o rastreio do câncer de tireoide. A Coréia do Sul é o único país que os clínicos gerais oferecem o rastreio para pacientes assintomáticos, utilizando o USG, por um custo adicional pequeno. Essa prática levou a um aumento no diagnóstico de 5 caso para 100 mil pessoas em 1993 para 70 casos para 100 mil pessoas em 2011. Essa intervenção

não reduziu a mortalidade e morbidade do câncer de tireoide. (20). Uma revisão de 2014 de Leew at all sumarizou 15 estudos publicados entre 1969 a 2005 sobre câncer latente de tireoide descobertos em autopsia. Das 8619 glândulas tireoide obtidas em autopsia, 989 (11,5%) foram positivas para carcinoma papilífero de tireoide. Esse estudo ratifica que o rastreio não acrescenta benefícios à população, pois boa parte dos pacientes morrem apesar do câncer e não pelo câncer. (22,23)

O U.S. Preventive Service Task Force contraindica o rastreio dos nódulos de tireoide, com nota D para essa prática. (24,25)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os nódulos tireoidianos são de ocorrência é comum e, podem ser divididos em benignos ou malignos. Esses nódulos são decorrentes de uma hiperplasia focal da tireoide. É uma manifestação clínica comum de várias doenças dessa glândula.

A incidência, tanto dos nódulos tireoidianos quanto do câncer de tireoide, aumentou em todo o mundo. Para explicar esse aumento alguns autores advogam que há um maior uso e sensibilidade das técnicas diagnósticas outros afirmam que há influência, também, das mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida. Entretanto, embora a incidência do câncer de tireoide tenha aumentado a taxa de mortalidade permaneceu praticamente inalterada.

Concluímos, assim, que o rastreio do câncer de tireoide na Atenção Primária em Saúde pode levar a um *overdiagnosis*. Isso significa transformar, desnecessariamente, os indivíduos assintomáticos em pacientes ao identificar problemas indolentes que nunca iriam causar malefícios. Dessa forma, haveria maior prescrição de condutas que não trariam benefícios à vida dos pacientes, onerando gastos públicos e desgaste emocional.

O desejo de reduzir o *overdiagnosis* e o *overtreatment* não implica niilismo terapêutico e nem o abandono da medicina preventiva. Longe disso, o objetivo é alcançar um maior entendimento de evidências que ajudem os médicos e pacientes a encontrar as melhores escolhas, ponderando benefícios e malefícios.

O U.S. Preventive Service Task Force contraindica o rastreio dos nódulos de tireoide, com nota D para essa prática afim de evitar *overdiagnosis*.

## REFERÊNCIAS

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Pescoço. In: Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Koogan; 2014. p. 970-1039.
2. Hall JE, Guyton AC. Hormônios metabólicos da tireoide. In: Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 955-967.

3. INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Portaria nº 2.439/GM de 8 de Dezembro de 2005. [Acesso em: 15 de out. 2018]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Legislacao/portaria_2439.pdf
4. INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa para o biênio 2018-2019. [Acesso em: 30 out.2018]. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
5. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O'Sullivan JW, Aronson JK, Woloshin S. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. BMJ Evid Based Med. 2018; 23(1): 1-3.
6. Universidade Federal de Santa Catarina. Hospital Universitário [homepage na internet]. PROTOCOLO DE NÓDULO TIREOIDIANO (NO ADULTO). [Acesso em: 20 de out. 2018]. Disponível em: http://www.hu.ufsc.br/setores/endocrinologia/wp-content/uploads/sites/23/2015/01/PROTOCOLO-DE-N%C3%93DULO-TIREOIDIANO-NO-ADULTO-07-de-agosto2.pdf
7. Tucanduva LTCM, Sá VHLC, koshimura ET, Prudente VB, Santos AF, Samano EST. Estudo da atitude e do conhecimento dos médicos não oncologistas em relação às medidas de prevenção e rastreamento do câncer. Rev Assoc Med Bras. 2004; 50(3): 257-62.
8. Treadwell J, McCartney M. Overdiagnosis and overtreatment: generalists — it’s time for a grassroots revolution. Br J Gen Pract. 2016; 66(644): 116-7.
9. Brasil Ministério da Saúde. Portaria nº 2.439/GM de 8 de Dezembro de 2005. Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasil: Ministério da Saúde, 2005. 3p. [Acesso em: 01 de out. 2018]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Legislacao/portaria_2439.pdf
10. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States.JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 140(4): 317-22.
11. Junqueira LC, Carneiro J. Glândulas endócrinas. In: Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica: texto, atlas. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 389-413.
12. Morris LG, Tuttle RM, Davies L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 142(7): 709-11.
13. Silva AS, Maciel LMZ, Mello LM, Magalhães PKR, Nunes AA. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde.Rev AMRIGS. 2011; 55 (4): 380-388.
14. Maciel LMZ. O exame físico da tireóide. Medicina (Ribeirão Preto). 2007; 40 (1): 72-77.
15. Rosário PWS, Maciel RMB, Moura E, Vilar L. Câncer de tireoide. Classificação e diagnóstico. In: Vilar L. Endocrinologia clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 272-280.
16. Gadelha PS, Azevedo MF, Montenegro RM. Interpretação dos testes de função tireoidiana. In: Vilar L. Endocrinologia clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 249-259.
17. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017; 317(13): 1338-1348

18. Albuquerque JL, Mour E, Lima D, Vilar L. Avaliação e manuseio dos nódulos tireoidianos. In: Vilar L. Endocrinologia clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. p. 260-271.
19. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 11. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 299-332.
20. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57(4): 240-264.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Atenção Oncológica no SUS. Ministério da Saúde, 2017.
22. Lee YS, Lim H,Chang H-S, Park CS. Papillary thyroid microcarcinomas are diferente from latente papillary thyroid carcionomas at autopsy. J Korean Med Sci. 2014;29(5):676-679.
23. Parada R, Assis M, Silva RCF, Abreu MF, Silva MAF, Dias MBK, et al. A política nacional de atenção oncológica e o papel da atenção básica na prevenção e controle do câncer. Rev APS. 2008; 11(2): 199-206.
24. USPSTF Program Office [homepage na internet]. Thyroid Cancer: Screening.[Acesso em 12 de out. 2018. Disponível em: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/thyroid-cancer-screening1
25. USPSTF Program Office [homepage na internet]. Evidence Summary Other Supporting Document for Thyroid Cancer: Screening. [Acesso em: 12 de out. 2018]. Disponível em: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/evidence-summary/thyroid-cancer-screening1

# HIPERTERMIA MALIGNA COMO COMPLICAÇÃO ANESTÉSICA

*MALIGNANT HYPERTHERMIA AS AN ANESTHETIC COMPLICATION*

***Ruan Souza Perez [2]; Andreia S. S. Moreira [1]***

Palavras-chave: Hipertermia maligna; complicação; anestesia;
Keywords: Malignant Hyperthermia; complication; anesthesia;

**RESUMO**

**Introdução:** A Hipertermia Maligna (HM) é uma hereditária e latente afecção causada pelo reflexo uso de anestésicos voláteis e relaxantes musculares, caracterizada por uma resposta hipermetabólica. É primária do músculo esquelético, porém, diferentes tecidos podem apresentar alterações. As crises se devem a uma desorganização da homeostase intracelular do cálcio. A HM se caracteriza clinicamente com taquicardia, rigidez muscular, instabilidade hemodinâmica, taquipneia, cianose e hipertermia. Nesse último, pode ocorrer um aumento do consumo de oxigênio, produção de CO2, disfunção de órgãos vitais e coagulação intravascular disseminada (CID). O principio básico para controlar uma crise é a interrupção do uso dos agentes causadores e corrigir o distúrbio metabólico celular do cálcio. **Objetivos:** Realizar uma revisão bibliográfica não sistemática a respeito da hipertermia maligna como complicação anestésica a fim de promover uma atualização sobre o tema. **Método:** Uma revisão bibliográfica realizada com 24 artigos com textos completo e disponível em língua portuguesa ou inglesa pesquisados em diferentes bancos de dados, como BVS, SciELO Brasil e PubMed, baseada nas seguintes palavras chaves: Hipertermia maligna; complicação; anestesia. **Conclusão:** A HM é uma síndrome que requer ainda muito estudo cientifico, principalmente para identificar a predisposição de um indivíduo em desencadear a HM. Atualmente, já tem um protocolo a nível internacional que abrange todas as necessidades clinicas decorrentes de uma complicação anestésica a nível hipermetabólico. Porém, sua abordagem diagnóstica prévia ainda fica a desejar. Além do mais, medicamentos como Azumoleno, que vem apresentando vantagens sobre seu maior concorrente e droga de escolha (Dantroleno), ainda está em estudo.

[1] Professora de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

[2] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos –UNIFESO.

**ABSTRACT**

**Introduction**: Malignant Hyperthermia (HM) is a hereditary and latent condition caused by the reflex use of volatile anesthetics and muscle relaxants, characterized by a hypermetabolic response. It is primary of the skeletal muscle, however, different tissues may present alterations. The crises are due to a disorganization of intracellular calcium homeostasis. HM is clinically characterized with tachycardia, muscle stiffness, hemodynamic instability, tachypnea, cyanosis and hyperthermia. In the latter, an increase in oxygen consumption, CO2 production, vital organ dysfunction and disseminated intravascular coagulation (DIC) may occur. The basic principle for controlling a crisis is to discontinue the use of the causative agents and correct the cellular metabolic disorder of calcium. **Objectives:** To perform a non-systematic bibliographic review of malignant hyperthermia as an anesthetic complication in order to promote an update on the subject. **Method:** A bibliographic review with 24 articles with complete texts available in Portuguese or English, searched in different databases, such as BVS, SciELO Brasil and PubMed, based on the following keywords: Malignant Hyperthermia; complication; anesthesia. **Conclusion:** HM is a syndrome that still requires much scientific study, mainly to identify the predisposition of an individual to trigger MH. Currently, it already has an international protocol that covers all clinical needs resulting from an anesthetic complication at the hypermetabolic level. However, their prior diagnostic approach is still desired. In addition, drugs such as Azumoleno, which has been shown to have advantages over its largest competitor and drug of choice (Dantrolene), is still under study.

## INTRODUÇÃO

A Hipertermia Maligna (HM) é uma hereditária e latente afecção causada pelo reflexo uso de anestésicos voláteis e relaxantes musculares, caracterizada por uma resposta hipermetabólica. Essa doença é primária do músculo esquelético, porém, diferentes tecidos podem apresentar alterações (1). As crises se devem a uma desorganização da homeostase intracelular do cálcio. A HM se caracteriza clinicamente com taquicardia, rigidez muscular, instabilidade hemodinâmica, aumento da frequência respiratória e cianose. A hipertermia pode ser evidenciada por a cada 5 minutos um aumento de 1 a 2°C. Em situações onde ocorre uma severa hipertermia (temperatura interna maior que 44°C) pode ocorrer um aumento acentuado do consumo de oxigênio, produção de CO2, disfunção generalizada de órgãos vitais e coagulação intravascular

disseminada (CID). O principio básico para controle de uma crise é a interrupção do uso dos agentes causadores e corrigir o distúrbio metabólico celular do cálcio (1).

## OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica não sistemática a respeito da hipertermia maligna como complicação anestésica a fim de promover uma atualização sobre o tema.

## MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica realizada com 24 artigos com textos completo e disponível em língua portuguesa ou inglesa pesquisados em diferentes bancos de dados, como BVS, SciELO Brasil e PubMed, baseada nas seguintes palavras chaves: Hipertermia maligna; complicação; anestesia.

## HIPERTERMIA MALIGNA

### Conceito

A HM, conhecida também por hiperpirexia maligna, é uma síndrome clínica hipermetabólica potencialmente grave causada por uma desordem farmacogenética associada a exposição de anestésicos voláteis (halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano) e succinilcolina (relaxantes musculares despolarizantes), podendo ser causada também, por exercício físico exacerbado em ambientes com alta temperatura (2 e 3).

É uma afecção latente e hereditária, relacionada a genes dominantes e autossômicos, que primariamente afeta o musculo esquelético, mas também outros tipos de tecidos (4,5).

### Etiologia

Tem sido amplamente observado que indivíduos predispostos a desenvolverem a HM apresentam um desarranjo do músculo esquelético relacionado a uma desorganização do equilíbrio intracelular do cálcio, causando uma liberação anormalmente elevada do mesmo para o meio reticulo sarcoplasmático (3). Mediante a presença de agentes anestésicos inalatórios ou relaxantes musculares despolarizantes, ocorre um rápido e elevado teor de cálcio, alterando completamente sua homeostase mioplasmática caracterizando um estado hipermetabólico decorrente da hiperativação dos receptores de rianodida, RyR1(6).

### Epidemiologia

A HM ocorre em todas as etnias e igualmente tanto para homens quanto para

mulheres, por mais que sejam mais comuns no sexo masculino. A incidência da HM como complicação anestésica é em torno de 1/50.000 paciente adultos e 1/15.000 em crianças. Por conta de pacientes com reações leves, com ausência de sinais e sintomas genética de variada penetrância, a real prevalência se torna difícil de se presumir. Quando um indivíduo não expressa esse desarranjo na homeostase intracelular do cálcio desencadeando todas as manifestações clinicas ou até mesmo não é expressado no primeiro ou após contato com os agentes desencadeadores da síndrome, isso quer dizer que a penetrância do gene se encontra incompleta ou variada (7).

**Fisiopatologia**

Classificados como canais de cátions de elevada condutância, os receptores de rianodina (RyRs), são responsáveis por liberar os íons de cálcio do armazenamento presente dentro das células, tanto no reticulo endoplasmático (RE) como no reticulo sarcoplasmático (RS) (10). Além de participar de vários processos celulares, os receptores RyRs, estão presentes em todas as células do indivíduo (8). Estudos revelaram três tipos de RyRs que foram catalogadas de acordo com os tecidos que primariamente foram evidenciadas: RyR1 é predominantemente no músculo esquelético; RyR2 é dominante do músculo cardíaco; e o RyR3 é encontrado em níveis inferiores em vários tecidos, mas é prevalente no diafragma e cérebro (8,9).

Em circunstâncias triviais, como já dito anteriormente, o teor de cálcio é controlado pelo receptores de rianodina. Contudo, na HM, ocorre um desarranjo da homeostase do cálcio dentro das células, na qual a hiperativação dos receptores RyR1 faz com que haja um extravasamento do íon para o meio citoplasmático, sendo expressado por contração muscular mantida, elevado consumo de oxigênio e produção de gás carbônico, hipertermia, elevada concentração de acido lático, efusão de substâncias citoplasmáticas e lise celular. Com isso, a exibição clínica das crises da HM pode ser descrita por instabilidade hemodinâmica, taquicardia, rigidez muscular, taquipneia e cianose (12). Em alguns casos, o espasmo do músculo masseter pode ser a primeira manifestação. Para alguns autores, esse sinal é visto como uma manifestação de suspeita da síndrome (13).

O símbolo da HM, a hipertemia, é decorrente do excesso de calor provocado pela contração muscular mantida e pela reabsorção desse elevado teor de cálcio, pois ambos consomem grandes quantidades de ATP (14). O esgotamento da reserva desse nucleotídeo responsável pelo armazenamento de energia, faz com que haja uma lise celular com liberação de elementos constituintes do seu interior, como: potássio,

creatina, fosfatos e mioglobina. O potássio tem um papel importante nesse processo, pois quando extravasado do tecido muscular ocorre o aparecimento de arritmias cardíacas e acidose metabólica (15). Como também, essa diminuição do ATP faz com que haja uma rigidez muscular constante, uma vez que atua no relaxamento muscular (14).

A hipóxia celular, acidose lática e elevada produção de gás carbônico são resultados de um exagerado consumo de oxigênio por meio da glicólise e do metabolismo aeróbico desorganizado (16).

**Tabela I- Substâncias exógenas que regulam os RyRs**

| Nome comum | Natureza química | Efeito na atividade dos RYRs | Intervalo de concentração | Uso farmacológico ou clínico |
|---|---|---|---|---|
| Rianodina | Alcaloide | +/- | nM-mM | Inadequado |
| 4-cloro-meta-cresol (CmC) | Fenol clorado | + | µM-mM | Fungicida |
| Cafeína | Metilxantina | + | mM | Estimulante |
| Dantrolene | Derivados da hidantoína | - | µM | Tratamento de hipertermia maligna, espasticidade muscular |
| Procaína e tetracaína | Aminoéster | - | µM-mM | Anestésico local |
| Vermelho de rutênio | Corante policatiônico | - | nM-µM | - |

*Retirada do artigo http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n6/v62n6a07.pdf Tabela II- Agentes Fisiológicos que Regulam os RyRs

| Nome comum | Natureza química | Efeito na atividade dos RYRs | Intervalo de concentração | Comentários |
|---|---|---|---|---|
| $Ca^{2+}$ citosólico | Íon | +/- | µM/mM | Inibe ou bloqueia dependendo da concentração |
| ATP | Nucleotídio | + | mM | RyR1 é mais sensível ao ATP que os outros subtipos de RyR |
| $Mg^{2+}$ | Íon | - | mM | O $Mg^{2+}$ compete com o $Ca^{2+}$ pelo seu sítio de ativação no RyR1 |
| Estado REDOX | Estado oxidante ou redutor | +/- | - | Estado oxidante aumenta a atividade do canal e estado redutor diminui |
| ADP-ribose cíclico | Metabólito da nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADP) | + | - | Pode ativar a $Ca^{2+}$-ATPase, o que indiretamente ativa o receptor RYR |
| Fosforilação | Adição de um grupo fosfato | +/- | - | Proteína cinase A (PKA) ativa e proteína fosfatase 1 (PP1) bloqueia o RYR |
| Calmodulina | Proteína acessória | +/- | nM | Ativa com baixos níveis de $Ca^{2+}$ ou bloqueia com altos níveis de $Ca^{2+}$ |
| Calsequestrina | Proteína acessória | +/- | nM | Necessidade de mais estudos |
| FKPB12 | Proteína acessória | - | - | Diminui a probabilidade de abertura e a freqüência do RyR |
| Caltabina1 | Proteína acessória | - | - | Estabiliza o estado fechado do RyR |

*Retirada do artigo http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n6/v62n6a07.pdf

**Quadro Clínico**

Clinicamente, sinais e sintomas, como: taquicardia, contração muscular mantida e localizada, hiperventilação, cianose, arritmias, sudorese e hipertermia, são evidenciados em indivíduos que apresentam uma hipertermia maligna aguda decorrente de um estado hipermetabólico sistêmico presente no ato da administração ou após contato com agentes que desencadeiam a síndrome, seja pelos anestésicos inalatórios (halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano) ou relaxantes musculares (succinilcolina) (2, 16). Pode ser evidenciado posteriormente também, uma contração muscular generalizada, febre maior que 40°C, má perfusão cutânea, cianose e uma variabilidade pressórica (7).

A hipertermia pode ser evidenciada por a cada 5 minutos um aumento de 1 a 2°C. Em situações onde ocorre uma severa hipertermia (temperatura interna maior que 44°C) pode ocorrer um aumento acentuado do consumo de oxigênio, produção de CO2, disfunção generalizada de órgãos vitais e coagulação intravascular disseminada (CID)(1). Outros sinais são considerados potencialmente letais podem aparecer, sendo eles: síndrome compartimental dos membros relacionados ao edema muscular, isquemia intestinal, coagulação intravascular disseminada e insuficiência cardíaca (16).

**TABELA III – Manifestações clinicas das crises de Hipertermia Maligna**

| Clínicas | Laboratoriais |
|---|---|
| **Inicial** | |
| Taquicardia | Hipercapnia (acidose respiratória) |
| Elevação progressiva do $CO_2$ exalado | Acidose metabólica |
| Taquipnéia | Hiperlacticidemia |
| Rigidez muscular localizada (incluindo rigidez de masseter) | Hipercalemia |
| Cianose | Dessaturação venosa central |
| Arritmias | |
| Hipertermia | |
| Sudorese profusa | |
| **Tardia** | |
| Febre acima de 40ºC | Mioglobinemia |
| Cianose | Elevação da creatinoquinase plasmática |
| Má perfusão cutânea | Elevação da creatininemia |
| Instabilidade pressórica | Coagulação intravascular disseminada |
| Rigidez muscular generalizada | |

*Retirado do artigo: http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n6/v62n6a07.pdf

**Diagnóstico**

Clinico

Na HM, o diagnostico é feito através das manifestações clinicas e laboratoriais. As crises podem aparecer imediatamente após contato com os agentes anestésicos ou relaxantes musculares, ou algumas horas após interromper seu uso (3,7 e 17). As apresentações clinicas mais comuns estão listadas na tabela I. Esses sinais e sintomas iniciais presente nos indivíduos, por mais que não sejam específicos, são suficientes para que seja dado um diagnóstico clínico e encaminhado para um tratamento adequado, uma vez que não se tenha outra causa aparente.

O quadro clinico da HM é classificado de acordo com os sinais e sintomas presentes no indivíduo. Quando a HM é classificada como Fulminante Clássica, ela é potencialmente fulminante, apresenta múltiplas manifestações metabólicas e musculares. Uma classificação dita Moderada, o paciente já apresenta manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade da forma fulminante. Quando classificada como Leve, o individuo apresenta discretas alterações metabólicas, sem manifestações musculares (7).

Outros sinais podem aparecer mais tardiamente no decorrer da crise da HM, pois essa síndrome tem uma rápida evolução. Após algumas horas (12h-24h) do começo da crise, ocorre um elevado índice plasmático da enzima creatinoquinase (CPK). Tal alteração só pode ser concretizada por suscetibilidade depois que feito o teste de contratura ao halotano e à cafeína (TCHC), porém, é aconselhado ser feito após três meses se passados da crise (7). O pico dos níveis de CPK é evidenciado em 50% dos familiares dos indivíduos que apresentam hipertermia maligna anestésica. Esse elevado valor em repouso só tem valor em pacientes que apresentem suscetibilidade, uma vez excluído intensa atividade física e algum trauma em músculo (18).

Laboratorial

A confirmação do diagnóstico se faz necessária e obrigatória mesmo nas clássicas crises de HM, onde se pode presumir clinicamente. Isso tem um grande importância, pois é dessa confirmação que será feita planos investigativos e terapêuticos com os familiares dos indivíduos afetados. A prova laboratorial padrão para se diagnosticar HM é o teste da contração à exposição ao halotano-cafeína (TCHC) (7). Após investigação do teste, é possível classificar o individuo em: susceptíveis (MHS), quando a análise é positiva para ambos elementos; normais (MHN), quando a análise é normal para o halotano e para cafeína; e equívocos (MHE), quando o a análise é positiva

para o halotano ou para cafeína. A confirmação do diagnóstico feito clinicamente só ocorre quando tem uma contração ≥ 0,5 g para o halotano 3% e ≥ 0,3 g para 2 mM de cafeína (19)

O procedimento da biópsia pode ser estabelecido mediante a dois tipos de protocolos, o do Estados Unidos ou o Europeu. O que difere é que no Europeu se faz uso da rianodina ou 4-cloro-m-cresol. No Brasil, todos os centros especializados para o diagnóstico de hipertemia maligna, seguem o protocolo americano, que se faz uso do teste de contração à halotano-cafeina (20).

**Complicações**

Um estudo recente realizado pela *North American Malignant Hyperthermia Registry* (NAMHR) e pelo *Malignant Hyperthermia Association of the United States* (MHAUS) demonstrou que a monitorização da temperatura central e o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas presentes num paciente com hipertermia maligna são os principais pilares numa melhor minimização da morbidade e mortalidade (1)

Larach e seus colegas, aprofundaram num estudo o qual analisavam as mortes causadas pela hipertermia maligna. Em 8 dos 84 pacientes, o risco de morte pela hipertemia maligna foi cerca de 14 vezes maior quando o monitoramento da temperatura central nos pacientes não foi realizado. Essa estatística diminui para 9,7 vezes quando nesses pacientes foi realizado pelo menos o monitoramento da temperatura da pele. Também foi evidenciado no estudo que o aumento de 2°C na temperatura aumentou em 2,9 vezes e o atraso em 30 minutos de atraso no uso do dantroleno aumenta em 1,6 vezes o risco de morte. (1)

A HM pode ser apresentada de uma forma abrupta, rápida e dramática, principalmente se precipitada pela succinilcolina, ou de uma forma mais lenta e não manifestar mesmo após horas de indução anestésica. (1)

**Tratamento:**

Como tratamento da HM, existe um protocolo internacionalmente proposto, que é norteado basicamente em interromper o uso dos agentes que estão desencadeando a crise, uso de medicamentos essenciais (dantroleno) e critérios que evitem complicações relacionadas, como: substituição do circuito de anestesia por outro não contaminado pelo agente anestésico; diminuição da hipercalemia; retificar a acidose metabólica; manutenção da diurese; resfriamento do corpo; e hiperventilação do paciente com O2 100% (3,7).

Dantroleno

É um medicamento sintetizado em 1967 com propriedades relaxantes musculares devido a depressão do acoplamento excitação-contração. Desde 1975, esse medicamento tem sido usado como relaxante muscular, porém, atualmente, seu uso está voltado a hipertermia maligna. Ele tem como mecanismo de ação o bloqueio dos receptores RyRs, exclusivamente para os subtipos RyR1 e RyR3, fazendo com que diminua a sensibilidade do canal ao cálcio pela diminuição a hiperativação dos receptores. Este medicamento não tem efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco, pelo fato de não agir sobre os receptores RyR2 (9, 21, 22). Atualmente, a via de administração é a intravenosa, sendo apresentado em frascos de 20mg de dantroleno sódico liofilizado com adição de 3g de manitol para ajudar na solubilidade com a água. A solução deve ser administrada em veias de grandes calibres ou em bolus, pois a solução alcalina é agressiva para as veias periféricas (23).

O tratamento é iniciado com o uso de 2,5 mg.kg-1 com repetições em intervalos de cinco minutos até melhora do quadro hipermetabólico e abolição dos sinais e sintomas presente da crise da HM (24). A administração constante de dantroleno em 10 mg.kg-1 deve ser infundida em pelo menos 24 horas após êxito do tratamento inicial. Como medidas complementares engloba-se resfriamento ativo do corpo, bicarbonato venoso por conta da acidose metabólica, antiarrítmicos (beta-bloqueadores ou lidocaína) nas arritmias cardíacas, hiperventilação, diuréticos (furosemida) e administração de glicose-insulina nas ocorrências de hipercalemia, hipercalcemia e mioglobinúria. Contudo, um rápido e efetivo diagnóstico concebe um tratamento com êxito na maior parte dos pacientes. (23)

Azumoleno

É um medicamento em estudo e que por seu alto custo, ainda não foi colocado na prática médica. Estudos in vitro, mostra que ele também atua como relaxante muscular esquelético em suínos; e in vivo, foi mais potente do que o dantroleno em bloquear contrações do musculo gastrocnêmio. Sendo assim, este medicamento pode ser utilizado, assim como seu análogo dantroleno, no tratamento das crises da HM. (23)

**Quadro 1. Agentes anestésicos na HM**

| AGENTES DESENCADEANTES | AGENTES SEGUROS |
|---|---|
| Succinilcolina | Relaxantes musculares adespolarizantes |
| Halotano | Oxido nitroso |
| Isoflurano | Propofol |
| Enflurano | Etomidato |

| | |
|---|---|
| Sevoflurano | Benzodiazepínicos |
| Metoxiflurano | Barbituricos |
| Desflurano | Vasopressores |

*Retirado e modificada do artigo https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hipertemia-maligna.pdf

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O esclarecimento genético da HM tem como ponto de vista obter com mais rapidez e precisão um diagnóstico que será obtido antes dos sintomas clínicos, além de um embasamento mais completo da sua etiologia. Além do mais, a nível de tratamento, hoje já tem um estudo sobre o Azumoleno, porém, é um fármaco de alto custo, principalmente comparado ao Dantroleno. Com isso, diversos estudos estão sendo evidenciados e aprofundados em busca de um fármaco ainda mais eficaz e com baixo custo econômico.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo apoio e dedicação durante toda a minha trajetória acadêmica. Sou grato aos meus professores, faculdade e hospitais pelos quais passei, por todo conhecimento adquirido ao longo da minha formação, contribuindo muito além dos conhecimentos teóricos e práticos.

A minha orientadora, professora Dra. Andreia Santana Silva Moreira, pela qual tenho uma grande admiração, que me incentivou e apoiou nesse trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. – Malignant hyperthermia: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2015; 10:93
2. Denborough M - Malignant Hyperthermia. Lancet, 1998;352:1131-1136
3. Rosenberg H, Davis M, James D et al. – Malignant Hiperthermia. Orphanet encyclopedia, 2004;1-14
4. Iaizzo PA, Kehler CH, Carr RJ et al - Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesth Analg, 1996;82:803-809.
5. Roewer N, Dziadzka A, Greim CA et al - Cardiovascular and metabolic responses to anesthetic-induced malignant hyperthermia in swine. Anesthesiology, 1995;83:141-159.
6. Bellinger AM, Mongillo M, Marks AR – Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. J Clin Invest, 2008;118(2):445-453
7. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP et al. – Hipertermia Maligna. In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (orgs). Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM, 2009.
8. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/058.pdf.
9. Fill M, Copello JA – Ryanodine receptor calcium release channels. Physiol Rev, 2002;82:893-922.
10. Balshaw DM, Yamaguchi N, Meissner G – Modulation intracellular Calcium-release

channels by calmodulin. J Memb Biol, 2002;185:1-8.
11. Mackrill JJ – Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. Biochem Pharmacol, 2010;79:1535-1543
12. Kaplan R - Malignant hyperthermia. Refresher Course Lectures. 1991 ASA Annual Meeting. San Francisco, 1991;231:1-7.
13. Britt B - Malignant Hyperthermia, em: Orkin FK, Cooperman LH - Complications in Anesthesiology. Philadelphia; JB Lippincott, 1983;291-313. 5 escuro
14. Gómez JRO – Anestesia en la hipertermia maligna. Rev Esp Aneste. siol Reanim, 2008;55:165-174.
15. Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB et al. – Identification of a dantroleno-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem, 2002;277:34918-34923
16. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H – Malignant hyperthermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003;17(4):519-533.
17. Litman RS, Rosenberg H – Malignant Hyperthermia – Update on Susceptibility Testing. Am Med Assoc, 2005;293(23):2918- 2924.
18. Hopkins PM – Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. Br J Anaesth, 2000;85(1):118-128.
19. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA et al. – Susceptibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neurolépticos. Arq Neuropsiquiatr, 2000;58(3-A):713-719
20. Hernandez JF, Secrest JA, Hill L et al. – Scientific advances in the genetic understanding and diagnosis of malignant hyperthermia. J PeriAnesth Nur, 2009;24(1):19-34.
21. Hors CP, Garicochea B – Bases genéticas da hipertermia maligna. Rev Bras Anestesiol, 1999;49(4):277-281.
22. Almeida Neto MA - Hipertermia maligna - Retrato brasileiro. Rev Bras Anestesiol, 1992;42:395-396.
23. Muehlschlegel S, Sims JR – Dantroleno: mechanisms of neuroprotection and possible clinical applications in the neurointensive care unit. Neurocrit Care, 2009;10(1):103-115.
24. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. – Dantroleno: a review of its pharmacology, therapeutic use, and new developments. Anaesth, 2004;59:364-373
25. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN – Malignant hyperthermia. Em: Miller RD, ed. Anesth, 5th edn. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000;1033-1052.

# VIA AÉREA DIFÍCIL: UM RELATO DE CASO

*DIFFICULT AIRWAY: CASE REPORT*

***Vitor T. Santos[1]; Guilherme A. de B. C. de Alencar[2]***

Descritores – Intubação Orotraqueal; Laringoscopia; Abscesso
Keywords – Orotracheal intubation; Laryngoscopy; Abscess

**RESUMO**

**Introdução -** A intubação endrotraqueal é um dos procedimentos mais importantes na prática de um médico anestesiologista durante suas atividades em bloco cirúrgico, pois permite a ventilação eficaz através do tubo endotraqueal além de proteger a via aérea da aspiração do conteúdo gástrico. Das mortes relacionadas a procedimentos anestésicos, 28% são decorrentes da dificuldade de intubar ou ventilar o paciente. É importante o conhecimento da anatomia das vias aéreas, pois assim evita o risco de lesões. Dentre as possíveis complicações da via aérea difícil podemos citar a hipoxemia, intubação esofágica e parada cardíaca. **Objetivo -** Achar solução para uma via aérea difícil, onde pode ser utilizado dispositivos que auxiliam na intubação, como o broncofibroscopio. **Método -** O trabalho foi feito utilizando bases de dados da PubMed e Scielo além de livros textos. **Resultados –** Paciente J.D.S, 41 anos; IMC 36,8 foi atendido no pronto-socorro do Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano com relato de dificuldade de deglutir, dor edema de face e febre, sendo diagnosticado com celulite de face onde foi indicado antibioticoterapia, drenagem cirúrgica, fixação de drenos e exodontia do elemento causador da infecção. **Conclusão -** Equipamentos alternativos e uma equipe de anestesiologia treinada se torna necessária para evitar possíveis complicações da via aérea difícil.

**ABSTRACT**

**Introduction** - Endotracheal intubation is one of the most important procedures in the practice of an anesthesiologist during its surgical block activities, since it allows effective ventilation through the endotracheal tube and also protects the airway from aspiration of gastric contents. Of the deaths related to anesthetic procedures, 28% are due to the difficulty of intubating or ventilating the patient. It is important to know the anatomy of the airways, as this avoids the risk of injury. Among the possible complications of the difficult

[1] Aluno de Graduação de Medicina da UNIFESO
[2] Professor em Medicina da UNIFESO

airway we can mention hypoxemia, esophageal intubation and cardiac arrest. **Aims** - To find solutions for a difficult airway, where devices that aid intubation, such as the bronchoscope, can be used. **Methods** - The work was done using PubMed and Scielo databases as well as textbooks. **Results** – Patient J.D.S, 41 years; IMC 36.8 was admitted to the emergency room of the Constantino Ottaviano Clinical Hospital with difficulty swallowing, face edema and fever, and was diagnosed with face cellulitis, where antibiotic therapy, surgical drainage, drainage fixation and exodontia were indicated. element of infection. **Conclusion** - Alternative equipment and a trained anesthesiology team becomes necessary to avoid possible complications of the difficult airway.

## INTRODUÇÃO

A intubação endotraqueal é um procedimento que consiste na passagem de um tubo na traqueia do paciente com a finalidade de permitir ou facilitar a ventilação, protegendo sua via aérea. Na maioria dos casos ela é feita via orotraqueal com o auxilio de um laringoscópio onde o tubo endotraqueal é posicionado na traqueia. [1]

Em 1912, Elsberg, na cidade de Nova Iorque, utilizou o laringoscópio pela primeira vez na prática anestésica. Os bloqueadores neuromusculares foi introduzido por Griffith, em 1942, oque facilitou a instrumentação das vias aéreas. No ano de 1967, Murphy utilizou a técnica de intubação traqueal orientada por fibroscopia, utilizando um coleidoscópio “vestido” com tubo traqueal de 7,5 mm. Este aparelho era pequeno e tinha a finalidade de observar a direção do tubo na traqueia. Posteriormente, com o desenvolvimento do bronofibroscópio no Japão, a broncoscopia flexível foi difundida. [1]

Mesmo sendo um dos procedimentos mais realizados durante a rotina de um centro cirúrgico, a intubação endotraqueal não deixa de ser um ato médico passível de complicações. Existem situações em que mesmo o anestesista com experiência se depara com dificuldades em ventilar e/ou intubar o paciente. Nestes casos, o anestesista está de frente com uma via aérea difícil, de acordo com os *guedlines* da ASA. [1]

Via aérea difícil é uma situação clínica na qual o anestesiologista convencionalmente treinado tem dificuldade durante a ventilação pulmonar com máscara facial, na intubação traqueal ou ambos. Dentre as causas de via aérea difícil estão excesso de peso do paciente e as distorções anatômicas na via aérea provocada por procedimentos prévios ou adquirida de forma congênita. [14, 15]

Outros conceitos relacionados à via aérea difícil são: Intubação traqueal difícil, que ocorre quando a intubação traqueal ultrapassa os dez minutos para ser realizada ou

necessitou de mais de três tentativas; laringoscopia difícil, onde não é possível visualizar as pregas vocais utilizando a laringoscopia convencional; ventilação com máscara difícil, onde a ventilação com máscara não é suficiente para manter a Spo2 acima de 90% com a FiO2 de 1,0 num paciente com saturação normal antes da indução anestésica. [2]

O conhecimento da anatomia das vias aéreas é crucial para o sucesso da intubação traqueal. O acesso às vias aéreas sem ter um conhecimento prévio da anatomia pode trazer consequências graves. [3]

Para chegar nos pulmões, o ar deve passar pelas cavidades nasais, nasofaringe, orofaringe, laringe e traquéia. O nariz é o responsável pela passagem de ar durante a respiração. Ele apresenta uma resistência à passagem do ar duas vezes maior quando comparada com a da boca. Internamente, o nariz se comunica com a nasofaringe que na sua porção posterior encontra-se a adenoide. A orofaringe é a continuação da nasofaringe e tem como limite a parte posterior da língua. A laringofaringe tem o seu limite com a cartilagem cricóide. [4]

A laringe é uma estrutura composta por cartilagens, ligamentos, músculos e membranas. Ela permite o acesso às vias aéreas inferiores bem como a função de proteção e fonação. As pregas vocais são estruturas musculomembranosas que estão em contato com as cartilagens tireoide e aritenoide. [4]

A traqueia é composta por anéis de cartilagens e de tecido fibroelástico. Se estende da cartilagem cricoide até a carina. Na carina, a traqueia se divide bifurca, formando os brônquios direito e esquerdo. A inervação sensitiva da traqueia ocorre pelo nervo recorrente. [4]

De acordo com as orientações da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), a avaliação da via aérea é obrigatório em todos os pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, mesmo aqueles programados para anestesia regional. Durante a avaliação, deve-se checar prontuários de procedimentos anestésicos anteriores, história pregressa e se o paciente tem alguma patologia. [5]

A avaliação da via aérea de um paciente deve-se, inicialmente, observar a anatomia: Tamanho e forma da boca, do nariz, da mandíbula e do pescoço. Durante a inspeção procurar eventuais massas ou alterações anatômicas que podem comprometer o fluxo normal da passagem do ar do meio externo para o meio interno. Alguns fatores estão associados a dificuldade de ventilação do paciente, dentre os quais podemos citar a obesidade, abertura da boca menor que 3,5 cm, língua grande, pescoço grosso e curto, micrognatia, distancia tireomentoniana menor que 6,5 cm e distancia esternomentoniana

menor que 12,5 cm com a cabeça hiperestendida. [6]

As patologias congênitas que estão associadas a uma via aérea difícil são aquelas em que há alguma alteração na anatomia do paciente. Dentre as alterações pode-se citar: hipoplasia de mandíbula, fissura no palato ou palato arqueado, língua grande, fissura palatina ou lábio leporino, atresia de coanas entre outras. Como exemplo de patologias congênitas: síndrome de Down, microssomia hemifacial e Síndrome de Pierre Robin. Dentre as patologias endócrinas existe a obesidade, onde o paciente vai necessitar de uma maior demanda de oxigênio e vai aumentar a sua produção de gás carbônico, com tendência à hipoxemia. Esses pacientes tem uma complacência pulmonar diminuída. Na acromegalia há um aumento da mandíbula oque favorece a obstrução da via aérea devido ao crescimento em excesso de tecidos moles, aumento da língua e da epiglote. Pacientes com artrite reumatoide ou outras patologias que alterem a síntese do colágeno apresentam na maioria das vezes via aérea difícil pelo fato de ter rigidez na articulação temporo-mandiular, que provoca uma abertura de boca menor que 3 cm. [5]

A escala de Mallampati é usada para prever a facilidade de intubação do paciente. O paciente sentado, em uma posição neutra, com a boca em abertura máxima, língua protraída e sem fonação. Dessa forma, podemos classificar o doente nos seguintes graus: [7]

- Grau I: Visualização do palato mole, úvula, amígdalas, pilares amigdalianos anteriores e posteriores.
- Grau II: Visualização do palato mole, amígdalas e úvula.
- Grau III: Visualização do palato mole e da base da úvula.
- Grau IV: Palato mole não visualizado. [7, 9]

O sistema de Comarck Lehane é classificado através da visualização das estruturas por meio da laringoscopia direta: [8]

Grau I: Glote bem visualizada

Grau II: Apenas a parte posterior da glote é visualizada

Grau III: Somente a epiglote pode ser visualizada

Grau IV: Nem a glote, nem a epiglote são visualizadas. [8]

As características que podem prever uma ventilação difícil por máscara facial foram sumariadas segundo a palavra inglesa OBESE, fazendo referencia para Obesidade (IMC > 26Kg/m2), presença de Barba, idade superior a 55 anos (Elderly), doentes que ressonam (Snoners) e doentes com ausência dos dentes (Endentulous).

Essas características podem dificultar a adaptação da máscara facial, bem como um obstrução a passagem do ar durante a ventilação. A presença de dois ou mais desses fatores implica numa maior dificuldade de ventilação usando a máscara facial. [8]

Para manter e proteger uma via aérea existem diversas alternativas. A escolha do método a ser utilizado vai depender do tipo de paciente a ser submetido ao procedimento e da disponibilidade de elementos para tal situação clínica. [6]

As três principais causas de lesões durante o procedimento de intubação traqueal são ventilação inadequada, intubação esofágica e intubação traqueal difícil(via aérea difícil). A intubação traqueal difícil é a responsável por 17% das lesões respiratórias, oque resulta em um elevado índice de morbidade e mortalidade. Das mortes relacionadas aos procedimentos anestésicos, 28% são decorrentes da dificuldade de ventilar e/ou intubar o paciente. [9]

Dentre as alternativas de intubação traqueal em uma Via aérea difícil, deve-se dar preferência a métodos não invasivos, como laringofibroscópio, intubação nasal, estilete guia e estilete luminoso. Dentre as técnicas invasivas pode-se citar intubação retrógrada, traqueostomia cirúrgica e cricotireotomia cirúrgica. [1]

A intubação com o broncoscópio flexível é um método seguro, eficaz e considerado de escolha para o manuseio de uma via aérea difícil, desde que não seja considerada de emergência. Este procedimento é realizado com o paciente sob ventilação espontânea, sedado ou apenas com anestesia tópica. As indicações para o uso do fibroscópio flexível são: antecedente de intubação difícil, limitação de abertura da boca, macroglossia, obesidade, apneia do sono, comprometimento das vias respiratórias por tumor, edema, infeções e hematomas, mallampati III e IV entre outros. [7]

A broncofibroscopia sob anestesia local, com o paciente acordado e ventilação espontânea permite a manutenção do tônus muscular das vias aéreas. Esta opção geralmente é reservada para pacientes com comprometimento respiratório ou com via aérea difícil. A utilização de sedativos permite um paciente mais cooperativo durante o procedimento. Dentre as opções incluem bolus intravenosos de opióides ou benzodiazepínicos e infusões de sedativos utilizando a anestesia total ou controladas por alvo. [12]

Quando se tem qualquer tipo de patologia das vias aéreas que dificulte a passagem do ar a fibroscopia flexível é mais benéfica do que a laringoscopia direta. O fibroscopio, devido a sua flexibilidade e menor dimensão, pode passar por obstruções anatômicas que vão desde massas supraglóticas até redução da abertura bucal. Pode-

se visualizar tanto pela ocular do aparelho quando pelo monitor acoplado a ele. A posição supina é a mais comum para a intubação nasotraqueal. [4]

Alguns fatores podem tornar a fibroscopia difícil. A situação mais comum é a estimulação do terço posterior da língua que provoca ânsia de vômito e secreção reflexa. Outros pacientes o estímulo da tosse e do engasgo podem limitar o procedimento. Por ser uma mucosa mais friável, há risco de sangramento durante a passagem do tubo oque dificulta a visualização das estruturas. [4]

## OBJETIVOS

Primário

Promoção de conhecimento em via aérea difícil, fazendo uma revisão objetiva dos métodos de avaliação de uma via aérea e relatar a abordagem de um caso clínico de via aérea difícil.

## SECUNDÁRIO

Achar possíveis soluções para uma via aérea onde não foi possível a intubação pela laringoscopia direta.

## MÉTODOS

Pesquisa retrospectiva qualitativa obtida com dados de prontuário de um paciente internado no Hospital das Clínicas de Teresópolis.

Para embasamento científico na área, foi realizado uma busca por terminologias mais apropriadas no site dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS), com o intuito de aperfeiçoar a busca. A partir dos descritores encontrados, foi realizada uma busca nas bases de dados da PubMed e Scielo utilizando o descritor a*irway management difficul* encontrado no DECS. Com a busca foi encontrado um extenso número de estudos, a partir desses foi feita a seleção dos trabalhos levando em consideração o título, observando aqueles mais relevantes sobre o tema abordado. Foi dado preferência para trabalhos mais recentes. O idioma não foi um critério observado na seleção dos trabalhos.

## RELATO DO CASO

Paciente J.D.S, 41 anos, sexo masculino, branco, altura 1,73 m; peso 110 kg; IMC 36,8; etilista social; sem outras comorbidades deu entrada no pronto socorro do Hospital das Clínicas Constantino Ottaviano no dia 20/08/17 com queixa de dificuldade de deglutir, febre, dor e edema de face. Foi examinado pela equipe de plantão onde

identificou infecção do primeiro molar inferior direito que evoluiu para celulite de face. Ao exame físico apresentava abertura de boca inferior a dois centímetros, odinofagia e edema de face, onde foi indicado antibioticoterapia com Penicilina G Cristalina 4.000.000 UI, Metronidazol 500 mg, Amicacina 500 mg, drenagem cirúrgica, fixação de drenos e exodontia do elemento causador da infecção.

Foi solicitado tomografia computadorizada de mandíbula que evidenciou áreas de rarefação óssea e irregularidades da cortical na arcada maxilar e menos evidente na borda anterior da mandíbula, superfícies articulares mantidas, espaços ósseos preservados. Importante aumento de partes moles ao redor da mandíbula direita e espaço mastigador, com extensão ao espaço faringomucoso, abaulando a parte lateral da naso/orofaringe. Associado ao tecido adiposo nestas topografias com linfonodos aumentados nas cadeias jugulares e submandibulares. Tomografia computadorizada de seios da face onde visualizou espessamento mucoso lobulado no seio maxilar direito com estruturas ósseas íntegras.

Tomografia computadorizada de pescoço evidenciou áreas de rarefação óssea e irregularidades da cortical na arcada maxilar e menos evidente na borda anterior da mandíbula. Restante da estrutura óssea íntegra. Aumento importante de partes moles heterogêneo ao envolvendo a mandíbula à direita, em contato com a glândula parótida, que tem limites imprecisos, assim como mostrando extensão ao espaço mastigador, e espaço faringomucoso, abaulando a parede lateral do nasofaringe/orofaringe, medindo o conjunto cerca de 7,4 x 4,5 cm, notando-se realce heterogêneo pelo meio do contraste, predominando na periferia, com áreas centrais hipodensas, que não realçaram com o meio de contraste, não se podendo delimitar envoltório capsular bem definido. Infiltração no tecido adiposo em adjacência, e linfonodos, o maior submandibular à direita. Tomografia computadorizada do crânio sem alteração.

Cirurgia agendada para 24/08/17 e precedida de avaliação pré anestésica, no qual foi observado alguns preditores de intubação e ventilação difíceis. Sendo eles: obesidade (IMC > 25), abertura de boca de 1,5 cm, pescoço curto, distância esterno – mento 12,5 cm, distância tireomentoneana < 6 cm, ausência de complacência do espaço submandibular, mobilidade cervical reduzida, incapacidade de avaliação de mallampati e barba.

Realizado tentativa de otimização de abertura da boca através da mobilização temporo – mandibular com intuito de acessar a via aérea de forma convencional.

Paciente admitido no centro cirúrgico no dia 24/08/17, realizado anamnese,

exame físico que evidenciou redução da abertura da boca devido a limitação álgica, monitorização multiparamétrica e precedido indução anestésica com opióide (300mcg), proporfol 1% (200 mg). Após hipnose verificou-se a possibilidade de ventilar o paciente, porém a abertura da boca permaneceu inalterada, sendo incompatível com a passagem da lâmina para laringoscopia convencional. Foi optado assessorar a via aérea até que o paciente recobrasse a consciência. Mediante este episódio, a cirurgia foi reprogramada até a chegada do profissional com o equipamento adequado. A garantia da via aérea se deu através de intubação acordado, com a utilização da broncofibroscopia, após destilação de lidocaína 10% spray na orofaringe e lidocaína 2% gel no conduto nasal, trajeto em que a via aérea foi acessada utilizando broncofibroscópio 7,5 aramado e com Cuff. O paciente permaneceu acordado e cooperativo até a garantia definitiva da intubação, tendo sido administrado opióide (200 mcg), proporfol 1% (200 mg), mantido anestesia com sevoflurano à 2% e transcorrido a cirurgia com ventilação assistida.

Após o procedimento cirúrgico o paciente permaneceu internado até dia 30/08/17 com evolução gradativa do quadro, diminuição do edema em face, drenagem espontânea de secreção pelo dreno e afebril evoluindo para alta hospitalar.

## DISCUSSÃO

A via aérea difícil representa uma complexa associação entre fatores do paciente, situação clínica da ocasião e habilidade técnica do operador. A dificuldade de intubação do paciente, na maioria das vezes, é decorrente de uma pobre visualização da laringe em um contexto que o paciente também apresenta dificuldade de ventilação. [15] Os dados apresentados no relato acima são corroborados com os dados da literatura.

Em situações onde a via aérea difícil foi detectada antecipadamente, é possível a solicitação de exames de imagem no pré operatório, que podem identificar alterações anatômicas que dificultam o procedimento. A radiografia cervical lateral dos pacientes em alguns casos é necessária para medir a distância mandíbulo-hióidea. O aumento desta distância resultou em uma laringoscopia difícil. A lacuna Atlanto-occipital é o principal fator que limita a extensão da cabeça. Quanto maior o espaço atlanto-occipital mais espaço disponível para a mobilidade da cabeça e mais fácil a laringoscopia. Tomografia computadorizada e ressonância magnética podem detectar atresia de coanas, malformações no pescoço ou linfáticas e massas mediastinais. [9]

O Anestesiologista deve estar ciente que quando estiver de frente com uma Via aérea difícil, a preparação deve ser ativa, buscando meios para administrar oxigênio ao

paciente, além de levar em consideração o mérito e a praticidade da técnica a ser utilizada por ele. Dentre as técnicas, podemos citar: Intubação com o paciente “acordado” *versus* intubação depois da indução da anestesia geral; Técnicas não invasivas para intubação *versus* técnicas invasivas; Preservação da ventilação espontânea *versus* interrupção da ventilação espontânea. Vale ressaltar que a escolha da técnica vai depender da experiência do profissional, bem como a disponibilidade do método no serviço. [10]

No caso apresentado, a intubação foi realizada com sucesso na primeira tentativa utilizando o broncofibroscópio. De acordo com estudos publicados, este dispositivo comprovou ser mais eficaz em comparação ao laringoscópio convencional quando se trata de via aérea difícil. [13]

Em todas as situações onde foi reconhecida a via aérea difícil é recomendado considerar a intubação traqueal com o paciente “acordado”, onde é preservado a respiração espontânea e dessa maneira se evita a hipóxia sanguínea. O termo “acordado” faz referência ao paciente sedado, porém com movimentos respiratórios mantidos e efetivos. [4]

A anestesia tópica é um importante fator no sucesso do procedimento. Nos casos de intubação pela via nasal, como foi o caso do paciente citado, é importante o uso de vasocontritores que diminui o risco de sangramentos durante o procedimento bem como permite uma melhor utilização das fossas nasais pela diminuição do volume dos cornetos. A mucosa nasal é ricamente vascularizada e caso o profissional seja inexperiente pode provocar traumatismo e sangramento importante oque vai dificultar ou até mesmo impedir a continuação do precedimento. [15]

Os opióides produzem efeito de sedação, analgesia, antitussígeno e ansiolítico, no entanto, seu uso aumenta o risco de depressão respiratória. Os hipnóticos, como o proporfol sedam o paciente e a sua cooperação pode ficar limitada. [4] Assim, pode ocorrer redução da compreensão do paciente, oque vai dificultar o procedimento. Sendo assim, uma combinação destes agentes sedativos proporcionam um regime de sedação em que o paciente obtém o máximo de conforto com as melhores condições para que ocorra a intubação. Isso foi demonstrado no relato, onde foi utilizado a associação de opióide e proporfol.

Em pacientes com via aérea difícil prevista deve-se evitar a fibroscopia sob anestesia geral. É mais seguro a intubação destes pacientes sob ventilação espontânea com sedação ou somente sob anestesia tópica. [7] A sedação ideal permite que o paciente

mantenha a ventilação espontânea oque protege a sua via aérea além de permitir a passagem do fibroscópio.

Pelos dados citados anteriormente, além do fato de se tratar de uma urgência, associados a vários fatores de risco para intubação difícil, como obesidade, abertura de boca menor que 2 cm, edema de face, pescoço curto, mobilidade cervical reduzida e incapacidade de avaliação de Mallampati o uso do broncofibroscópio foi uma boa escolha para resolução do caso.

Os estudos demonstram que independentemente de qual será a abordagem da via aérea, reforçam a importância de uma avaliação clínica detalhada do paciente a fim de proporcionar a melhor decisão sobre o manejo da via aérea.

A relação entre o elevado IMC e a intubação difícil gera estudos discordantes na grande maioria das pesquisas. Resultados de revisão sistemática demonstraram que a incidência de intubação difícil foi de 6,2 % na população normal e de 15,8% nos pacientes obesos. [16]

Atualmente existem diversos dispositivos para o manejo da via aérea que, permite aos médicos opções para enfrentar os cenários impostos. No entanto, com a grande quantidade de opções de dispositivos no mercado, são necessárias algumas considerações no que diz respeito as vantagens e desvantagens destes dispositivos. A intubação por meio dos dispositivos ópticos aumentou a taxa de sucesso nos procedimentos onde não foi possível utilizar o laringoscópio, no entanto, o alto custo e a necessidade de aquisição de habilidades para o seu correto manuseio são alguns dos limites impostos. [11]

O Fibroscópio consiste em um cabo flexível e uma haste. Este aparelho é inserido pela cavidade oral ou pela cavidade nasal, passando pela glote até chegar na traquéia. A Haste vai servir de guia para o tubo traqueal. Uma vantagem deste método é que a extremidade do fibroscópio pode ser manobrada durante o procedimento, oque possibilita a visualização das estruturas anatômicas com o paciente acordado e respirando espontaneamente. Isso é e grande valor quando se tem uma via aérea difícil antecipada, pois evita situações de maior complexidade. [4]

Em diretrizes citadas à cima, assim como em livros texto, apontam que em casos de via aérea difícil detectadas previamente a intubação acordado com o fibroscópio é o padrão ouro. Em pacientes com anatomia difícil a utilização do fibroscópio foi bem sucedida em 96% e nas situações onde a laringoscopia direta foi realizada primeiro e ocorreu falha, a fibroscopia foi bem sucedida em 94% dos casos. [13]

## CONCLUSÃO

Equipamentos alternativos e uma equipe de anestesiologia treinada se torna necessária para evitar possíveis complicações da via aérea difícil, assim como reduzir a morbimortalidade deste grupo de pacientes. A forma como o médico abordará a via aérea do paciente vai variar dependendo da situação clínica que se encontra. A identificação de possíveis preditores de dificuldade de intubação durante o exame físico pré operatório permite que a equipe faça um planejamento de ação mais efetivo para o controle da via aérea. O broncofibroscópio vem sendo amplamente utilizado em situações onde a via aérea difícil foi identificada previamente. As desvantagens são equipamento frágil, de alto custo e que necessita de maior treinamento profissional.

## REFERÊNCIAS


1. Cangiani M, L., Slullitel, A. and Braga Potério, G. (2011). Tratado de Anestesiologia. 7th ed. São Paulo: Atheneu, p.1409.
2. Diretrizes.amb.org.br. 2018 [cited 27 November 2018]. Available from: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/intubacao-traqueal-dificil.pdf
3. Matsuto T, de Carvalho W. Intubação Traqueal. Jornal de Pediatria. 2007;83(2 Suppl):83-90.
4. Pinho M, Soares J, Pires O. Controle da Via Aérea. 1st ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2012.
5. Boraldi V. Tratado de Anestesiologia. 6th ed. São Paulo: Atheneu; 2006.
6. Coloma R, Álvarez J. Manejo avanzado de la vía aérea. REV MED CLIN CONDES. 2011;22(3):270-279.
7. Rodrigues A, Scordamaglio, P. and Mejia Palomino, A. (2013). Intubação de Via Aérea Difícil com Broncoscópio Flexível. Revista Brasileira de Anestesiologia, 63(4), pp.358-361.
8. Langeron O. Large Hypopharyngeal Tongue: A Shared Anatomic Abnormality for Difficult Mask Ventilation, Difficult Intubation, and Obstructive Sleep Apnea?. Anesthesiology. 2000;94(5):937.
9. Gupta S, Sharma R, Jain D. AIRWAY ASSESSMENT : PREDICTORS OF DIFFICULT AIRWAY. Indian J Anaesth. 2005;49(4):257-262.
10. Cangiani M, L., Slullitel, A. and Braga Potério, G. (2011). Tratado de Anestesiologia. 7th ed. São Paulo: Atheneu, p.1408.
11. Bocanegra J, Ríos Medina Á, Aguirre Ospina Ó. Intubación de paciente despierto con fibroscopio rígido bajo sedación con remifentanil. Revista Colombiana de Anestesiología. 2010;38(3):395-401.
12. Wong J, Lee J, Wong T, Iqbal R, Wong P. Fibreoptic intubation in airway management: a review article. Singapore Medical Journal. 2018;.
13. Weissbrod PA, Merati AL. Reducing Injury during Video-Assisted Endotracheal Intubation: The “smart Stylet” concept. Laryngoscope(2011).
14. Dabija M, Fedog F, Engström Å, Gustafsson S. Difficult Airways: Key Factors for

Successful Management. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2018;
15. Apfelbaum J, Hagberg C, Caplan R, Blitt C, Connis R, Nickinovich D et al. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. Anesthesiology. 2013;118(2):251-270.
16. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting Difficult Intubation in Apparently Normal Patients. Anesthesiology. 2005;103(2):429-437.

# CARDIOPATIA CONGÊNITA NA SÍNDROME DE DOWN, ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL

*CONGENITAL CARDIOPATHY IN DOWN SYDROME, MULTIPROFESSIONAL APPROACH*

***Rafael Zotelli[1]; Simone Rodrigues[2]***

Descritores: Síndrome de Down; Cardiopatias; Equipe Multiprofissional.
Keywords: Down Sydrome; Heart Diseases; Patient Care Team.

**RESUMO**

**Introdução:** A síndrome de Down é a alteração cromossômica resultante da trissomia do cromossomo 21, fato que altera as funções e desenvolvimento celular de forma persistente ao longo da vida dos portadores. Junto a síndrome diversas comorbidades são observadas, em especial as anomalias cardíacas congênitas, sendo essencial o diagnóstico precoce e acompanhamento multiprofissional. **Objetivo:** Descrever as comorbidades associadas à síndrome e em particular as anomalias cardíacas, assim como a necessidade de acompanhamento multiprofissional no seguimento ambulatorial nessa população. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos indexados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, MedScape e Scielo utilizando os descritores: Síndrome de Down, Cardiopatias e Equipe Multiprofissional, sendo encontrados 1.481 artigos e selecionados 34, nos idiomas português e inglês devido ao conteúdo pertinente ao objetivo do trabalho. **Resultados:** Dada a elevada incidência das cardiopatias congênitas em portadores da síndrome de Down, 4 a 19/1.000 nascidos vivos, que estão diretamente relacionadas a morbimortalidade nos dois primeiros anos de vida, o diagnóstico e intervenções precoces são indispensáveis no intuito de reduzir os desfechos negativos e complicações como hipertensão pulmonar, infecções graves e persistência em ambiente hospitalar, sendo o acompanhamento multidisciplinar ferramenta para otimizar os resultados positivos. **Conclusão:** Os avanços em estudos sobre a síndrome de Down e estigmas associados à síndrome, o desenvolvimento de métodos diagnósticos que possibilitaram o diagnóstico precoce, classificação e indicação de procedimento cirúrgico corretivo, em conjunto ao acompanhamento multidisciplinar reduziram a morbimortalidade desses pacientes.

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO
[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

## ABSTRACT

**Background:** Down syndrome is the chromosomal alteration resulting from the trisomy of chromosome 21, a fact that changes the functions and cellular development in a persistent way throughout the life of the carriers. Together with syndrome, several comorbidities are observed, especially congenital cardiac anomalies, being essential the early diagnosis and multi-professional follow-up. **Aims:** To describe the comorbidities associated with the syndrome and in particular the cardiac anomalies, as well as the need for multi-professional follow-up in outpatient follow-up in this population. **Methods:** Bibliographic review of articles indexed in the PubMed, Academic, MedScape and Scielo databases was done using the descriptors: Down Syndrome, Cardiopathies and Multi-professional Team, 1.481 articles were found and 34 were selected in the Portuguese and English languages due to the content relevant to the purpose of the work.**Results:** Given the high incidence of congenital heart diseases in patients with down syndrome, 4 to 19/1.000 live births, which are directly related to morbidity and mortality in the first two years of life, early diagnosis and interventions are indispensable in order to reduce the outcomes negative and complications such as pulmonary hypertension, severe infections and persistence in the hospital environment, having the multidisciplinary monitoring tool to optimize positive results.**Conclusion:** The advances in studies on Down syndrome and stigmas associated to the syndrome, the development of diagnostic methods that enabled the early diagnosis, classification and indication of corrective surgical procedure, together with the multidisciplinary follow - up reduced the morbi-mortality of these patients.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é a alteração cromossômica mais comum encontrada em humanos, sendo uma aneuploidia resultante da trissomia do cromossomo 21, principal causa de deficiência intelectual na população em geral. A existência desse cromossomo extra resulta no desequilíbrio na síntese proteica alterando o processo fisiológico das funções e desenvolvimento celular, com início já no período intrauterino e persistindo ao longo da vida [1].

No Brasil, nascem anualmente aproximadamente 8 mil crianças com SD, sendo a alteração genética mais diagnosticada na população pediátrica[2], 1 para cada 600/800 nascidos vivos[3].

Não se sabe ao certo, mas acredita-se que fatores de riscos[4,5] relacionados à

ocorrência dessa alteração relaciona-se a mães com idade avançada, superior a 35 anos, exposição a radiação e fatores ionizantes, presença de anticorpos tireóideos no sangue materno, uso de contraceptivos, hormônios e fármacos para fertilização, casais que já possuem filhos com SD, mães com SD ou translocação em um dos pais e pais com idade superior a 50 anos.

O diagnóstico no pré-natal[6] é útil no sentido de orientar o casal sobre a conduta na gestação e no parto, bem como no pós-parto, preparando psicologicamente os pais, explicando a síndrome e suas características.

Devido a síndrome, diversas comorbidades são observadas dentre elas anomalias de audição (80% dos casos), alterações ortodônticas (80%), anomalias da visão (50%), alterações endocrinológicas (15 a 25%), anomalias do aparelho locomotor (15%), anomalias do aparelho digestivo (12%), alterações neurológicas (8%), alterações hematológicas (3%), anomalias cardíacas (40 a 50%), entre outras[7].

Sabe-se que devido as limitações que essa síndrome proporciona ao indivíduo portador, realizar acompanhamento com estímulos multidisciplinares explorados já nos primeiros anos de vida são indispensáveis para resultados satisfatórios no que diz respeito ao desenvolvimento e bem-estar desses pacientes, entre elas acompanhamento médico por especialistas de diversas áreas, ortodontia, fisioterapia, fonoaudiologia, nutricionista[8].

No intuito de proporcionar o bem-estar dos portadores da SD e de minimizar os efeitos negativos relacionados as morbidades e acima de tudo reduzir a mortalidade muitas vezes relacionadas a falta de diagnóstico precoce de patologias associadas à síndrome, o acompanhamento precoce é indispensável.

## OBJETIVOS

Descrever as comorbidades associadas a SD e em particular as anomalias cardíacas, assim como a necessidade do acompanhamento multiprofissional no seguimento ambulatorial nessa população.

## METODOLOGIA

O trabalho consiste em revisão bibliográfica de artigos indexados nas bases de dados PubMed, Google acadêmico, MedScape e SciELO, com os seguintes descritores: síndrome de Down, cardiopatia congênita e equipe multiprofissional. Foram encontrados 1.481 artigos, dos quais foram selecionados 34 trabalhos, nos idiomas inglês e português, pelo conteúdo pertinente aos objetivos do trabalho.

## RESULTADOS

A primeira descrição clínica da SD, foi realizada no ano de 1.866 pelo médico inglês John L. Down que observou que determinados indivíduos nasciam com um conjunto de características comuns como cabelos lisos e finos, nariz pequeno e face alargada, fenda palpebral, classificando pacientes de acordo com seu fenótipo[9].

No início da década de 1930, pesquisadores começaram a suspeição da existência de alteração cromossômica. Em 1959, Lejeune et al, descobriram a alteração genotípica responsável, o cromossomo 21 extra, conferindo alterações físicas específicas, atraso no desenvolvimento, além de incidência aumentada de malformações e distúrbios congênitos, observado posteriormente no decorrer dos avanços de estudo na síndrome[3,10], a partir da segunda metade do século XX.

A aneuploidia, em 95% das vezes resulta da trissomia simples, a não disjunção cromossômica total, o que por sua vez todas as células acabariam por assumir um cromossomo 21 extra, 3% por translocação em que todo ou parte do cromossomo extra encontra-se ligado ao cromossomo 14 e 2% mosaicismo, na qual a trissomia não afetaria todas as células. Independentemente do processo que resultou na alteração cromossomial, o resultado fenotípico será o mesmo[2,11,12].

O diagnóstico no pré-natal é realizado por métodos invasivos (cordocentese, amniocentese ou biópsia de vilosidades coriônicas) que são exames confirmatórios ,e não invasivos como (triagem no soro materno de biomarcadores: alfa-fetoproteína, Estriol não conjugado – estando em níveis a baixo do normal na SD e a Gonadotrofina coriônica humana e o Inhibin-A – estando em níveis acima esperado na SD) além de exames de imagem: ultrassonografia (translucência nucal) e ecografia evidenciando malformações congênitas. A associação desses métodos é útil no aumento da sensibilidade e especificidade diagnóstica. O diagnóstico clínico é feito após o nascimento, identificando–se estigmas no exame físico, com características descritas na Tabela 1.

**Tabela 1: Alterações encontradas no exame físico.**

| Exame segmentar | | Sinais e sintomas |
|---|---|---|
| Cabeça | Olhos | Epicanto |
| | | Fenda palpebral oblíqua |
| | | Sinófris |
| | Nariz | Ponte nasal plana Nariz pequeno |
| | Boca | Palato alto |
| | | Hipodontia |

| | | |
|---|---|---|
| | | Protusão lingual |
| | Forma | Braquicefalia |
| | Cabelo | Fino, liso e de implantação baixa |
| | Orelha | Pequena com lobo delicado |
| | | Implantação baixa |
| Pescoço | Tecidos conectivos | Excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço |
| | | Excesso de pele no pescoço |
| Tórax | Coração | Cardiopatia |
| Abdome | Parede abdominal | Diástase do músculo reto abdominal |
| | Cicatriz umbilical | Hérnia Umbilical |
| Sistema Locomotor | Superior | Prega palmar única |
| | | Clinodactilia do 5º dedo da mão |
| | Inferior | Distância entre 1º e o 2º dedo do pé |
| | Tônus | Hipotonia |
| | | Frouxidão ligamentar |
| Desenvolvimento Global | | Déficit pondero-estatural |
| | | Déficit Psicomotor |
| | | Déficit Intelectual |

Fonte: Committee on genetic of American Academy of Pediatrics, 2011 adaptado – DIRETRIZES DE ATENÇÃO Á PESSOA COM SD[3].

Além do atraso no desenvolvimento cognitivo e físico, a síndrome tem associação com diversas entidades clínicas, sendo mandatório a realização de exames para a identificação de patologias associadas, entre elas: alterações oftalmológicas (Catarata-15%, Pseudo - estenose do ducto lacrimal -85%, vício de refração – 50%, auditivas (perda auditiva – 75%, Otite de Repetição 50-70%), do sistema digestório (Atresia de Esôfago 12%, Estenose / Atresia de duodeno 12%, Megacólon aganglionar/Doença de Hirschsprung 1%, Doença celíaca 5%), endocrinológica (Hipotireoidismo 4 – 18%), do aparelho locomotor (Subluxação cervical sem lesão 14%, Subluxação cervical com lesão medular 1-2%, Luxação de quadril 6%, Instabilidade de articulações de algum grau 100%), neurológicas (Síndrome de West 1-13%, Autismo 1%), hematológicas (Leucemia 1%, Anemia 3%), ortodônticas e em especial às cardiopatias congênitas: comunicação interatrial (CIA), comunicação interventricular (CIV), defeito do septo atrioventricular (DSAV), entre outras, que estão presentes em 40 – 50 % de neonatos com SD[3] e são diretamente relacionadas ao prognóstico e a sobrevida nos dois primeiros anos[13,14,15].

Segundo Mitchell et al (1971), a doença cardíaca congênita em sua definição consiste em uma anormalidade estrutural macroscópica do coração ou de grandes vasos intratorácicos, com repercussões funcionais significantes ou potencialmente significantes[16,17]. A incidência dessas cardiopatias encontra-se entre 4 e 19/1.000

nascidos vivos e de acordo com Bosi et al[18] (2003), sua prevalência vem aumentando devido a maior detecção de defeitos menores pela ecocardiografia com Doppler, método difundido atualmente, classificando as cardiopatias e principalmente identificando situações as quais necessitam de intervenção cirúrgica.

Em estudo transversal realizado por Bermudez et al (2015), em um centro de referência no sul do Brasil entre os anos de 2005 e 2013, foram analisados 1.207 prontuários de pacientes com SD, desses 604 apresentavam cardiopatias congênitas, de diferente distribuição entre os gêneros, com maior incidência entre meninos (338) em contrapartida a 269 do sexo feminino. Observou-se que a cardiopatia mais comum foi a CIA (42,1%), seguida do defeito do septo atrioventricular total (15,1%), CIA em conjunto com CIV (6,6%), forame oval patente (5,6%), tetralogia de Fallot (2%) e outras cardiopatias observadas em 1,3%. Dos 604 indivíduos, 150 (24,8%) foram submetidos à cirurgia cardíaca[19].

Diversos estudos apontam as prevalências de cardiopatia em crianças com SD, entretanto não segue consenso havendo variedades na literatura de dados registrados em diversas regiões. Sabe-se que a presença dessas patologias cardíacas está associada na grande maioria das vezes a morbidade elevada e muitas delas a mortalidade nos primeiros meses e anos de vida. Elas representam a principal causa de morte entre as malformações congênitas[20]. Quando associadas a malformações extra cardíacas, como as abdominais e/ou a síndromes genéticas, observadas em 7 a 50% dos casos de cardiopatia congênitas, trazem maior risco de morbimortalidade, tonando a cirurgia cardíaca mais arriscada, além de necessitar de procedimento cirúrgico ou intensivo clínico independente da doença cardíaca[13,21]. Discute-se assim, a importância e o custo–benefício da triagem de crianças portadoras dessas anomalias em busca de outras malformações por meio de exames complementares, como por exemplo a ultrassonografia abdominal[22].

No ano de 2016, Carolina et al, avaliou 26 crianças com SD, sendo 17 meninas e 9 meninos com idade média de 3,84 +/- 3,28 meses. Dessas, 57,69% apresentavam cardiopatias, sendo que 47% CIA, 6% CIV, 20% CIA e CIV associados e 27% outras cardiopatias. Todas as crianças apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor correspondente a sua idade cronológica. Aquelas que apresentavam cardiopatia, 53,33% apresentaram atrasos significativos, e das que não apresentavam cardiopatias, 75% apresentaram atrasos significativos, evidenciando que crianças com SD apresentam comprometimento no desenvolvimento neuropsicomotor, porém nem

todas possuem cardiopatias[13]. Avanços tecnológicos propiciaram intervenções que melhoraram a expectativa de vida desse grupo populacional, mas a prevalência de alterações cardíacas nessa população aproxima-se de 40 a 50%[23], como foi anteriormente assinalado. Nesse estudo o percentual encontrou-se dentro da estimativa preconizada na literatura.

Além do atraso neuropsicomotor, estudos também evidenciaram associação entre as cardiopatias congênitas em pacientes com SD associadas a hipertensão pulmonar caracteriza-se pelo aumento contínuo da pressão vascular que progressivamente, leva a uma remodelação dos vasos pulmonares e falência ventricular direita.[24]

No estudo de corte transversal realizado por Mourato et al (2014), coletou dados de 138 pacientes portadores de SD, de um total de 17.873 prontuários. Desses 138 pacientes com SD, 56,1% do sexo feminino e 81,2% foram diagnosticados com cardiopatia congênita. Entre as cardiopatias, CIA ostium secundum foi a mais frequente, 51,8%, seguida pelo DSAV com 46,4%, CIV 27,7% e tetralogia de Fallot 6,3%. Outas cardiopatias totalizaram 12,5%. O estudo evidenciou a hipertensão pulmonar associada a 37,5% das cardiopatias e desses apenas 35,5% dos pacientes foram encaminhados ao serviço até os seis meses de idade. Concluiu-se que o baixo percentual de encaminhamento até os seis meses chama a atenção para a necessidade de um melhor rastreamento dos portadores da síndrome e cardiopatas, tendo em vista a alta frequência e a progressão da hipertensão pulmonar[15].

Além dessas complicações já supracitadas, a deficiência imunológica característica da síndrome, tem potencial para agravos ligadas a persistência prolongada em ambiente hospitalar e concepção de infecções potencialmente graves[25], do próprio hospital, as ligadas a ventilação mecânica etc., o que eleva ainda mais o tempo de internação e risco de óbito dos pacientes submetidos a cirurgia corretiva, de distúrbios cardíacos congênitos.

O trabalho de Faria et al (2013), realizado em centro de referência em Curitiba, no sul do país, teve como objetivo a identificar a prevalência de Doença cardíaca congênita e a sua associação com infecções graves em crianças com SD. O estudo, com 127 pacientes, compreendia crianças de 6-48 meses de idade. Do total, 89 (70,1%) possuíam algum tipo de cardiopatia, com necessidade de correção cirúrgica em 33 (37,7%). Com relação à presença de infecções graves, como pneumonia e sepse, foram diagnosticadas em 23,6 e 5,5% dos casos. Nos casos de pneumonia ,70% das crianças eram cardiopatas (p=0,001) e nos de sepse, 85% eram cardiopatas (p=0,001)[26].

Na SD, no que diz respeito a situação imune comprometida, em estudos a partir da década de 80, alguns autores descreveram alterações imunológicas na síndrome semelhante aos que ocorrem na população senil. Atualmente, a hipótese mais aceita são as alterações morfofuncionais do timo, como a principal causa de anormalidade imune[27] , na qual as funções dos linfócitos T é afetada, desequilibrando a rede de citocinas gerando desorganização imune, explicando a suscetibilidade aumentada e potencialmente grave às infecções[28].

Nesse contexto, da suscetibilidade de ocorrência de infecções graves devido a esse comprometimento imune e complicações respiratórias que comprometem ainda mais os resultados intervencionistas, a abordagem multidisciplinar em alguns casos, principalmente naqueles que é necessário a realização de cirurgias corretivas, faz parte dos planos de cuidados, como a fisioterapia respiratória, recurso de grande valia na tentativa de reduzir as morbidades pré e pós-operatórias, melhorando os resultados imediatos e a longo prazo.

Antes do ato cirúrgico para correção de cardiopatias, a fisioterapia respiratória[29,30,31] visa estimular o desenvolvimento neuropsicomotor e melhorar a função pulmonar. No pós-operatório, contribui diminuindo complicações e período de hospitalização e consequente custos hospitalares. Fisiologicamente, a fisioterapia melhora a capacidade funcional pulmonar, e mecânica respiratória, com evolução no tônus muscular obtendo expansão torácica adequada, remoção de secreções traqueobrônquicas, previne ou reverte atelectasias, e em geral infecções pulmonares, tendo papel extremamente importante, especialmente em pacientes submetidos à ventilação mecânica[32].

Em estudo coorte, retrospectivo realizado entre janeiro de 2006 a julho 2009 no hospital infantil Sagrada Família, no norte do Paraná, 448 crianças com cardiopatias congênitas foram submetidas à procedimento cirúrgico, destas 47 apresentavam SD (prevalência de 10,5%), sendo 31 (66%) do sexo feminino e 16 (34%) sexo masculino. As cardiopatias mais frequentes foram DSAV (27,75%), CIV (14,9%), CIA (10,6%), CIA e CIV (14,9%), Tetralogia de Fallot (8,5%), outras (8,5%). Entre os diferentes tipos de cirurgias corretivas, o estudo registrou tempo de internação diferente entre os gêneros, tanto no pré quanto no pós-operatório, com tempo total de internação consideravelmente maior entre os meninos, 36 dias em relação as meninas, 14 dias. No entanto o mesmo não ocorreu com o tempo de cirurgia, não havendo diferença estatística entre os gêneros. O tempo de exposição a ventilação mecânica foi muito superior no publico

masculino, totalizando media de 156 horas, frente a 32 horas em media no feminino. No que se refere as sessões de fisioterapia, no período pré-operatório não foi realizado e no pós-operatório uma maior necessidade para o público masculino em relação ao sexo oposto, tanto na fisioterapia motora quanto na respiratória. Após o ato cirúrgico, 16 pacientes não apresentaram complicações, 12,8% obtiveram pneumonia associada a outras complicações como atelectasias, pneumotórax, quilotórax; 8,5% pneumonia associada a derrame pleural; 8,5% pneumotórax associada a outras complicações; 6,4% apresentaram atelectasias; 2,1% pneumonia associada a sepse; 31,3% outras complicações. Do total de 47 crianças submetidas a procedimento cirúrgico corretivo, 4,3% foram a óbito no pós-operatório imediato, não havendo diferença no numero de óbitos entre os sexos, e nenhum óbito no pós-operatório tardio. O trabalho comprovou os dados da literatura, que apontam o maior tempo de internação e exposição, por exemplo à ventilação mecânica, dos indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino, elevando proporcionalmente os resultados negativos nesse gênero, e ressaltou a importância da fisioterapia na redução de óbitos no pós-operatório tardio, diminuindo os desfechos infelizes[2].

Outro profissional que deve estar envolvido no cuidado são os odontólogos. No trabalho realizado por Noguti et al (2009), assinalou a importância de acompanhamento ortodôntico no controle de infecção e da placa bacteriana, na prevenção de endocardite bacteriana, outra complicação fatal em pacientes com SD e cardiopatias congênitas, que já possuem como base esse distúrbio imune. O tratamento foi realizado com o uso de agentes químicos, antibiótico terapia e profilaxia antibiótica, em especial para pacientes com cardiopatias já diagnosticadas, que realizam ou não acompanhamento com o cardiologista, antissépticos e métodos mecânicos. Pacientes que possuem SD que, no entanto, não são cardiopatas, a profilaxia antibiótica não foi necessária[33].

Distúrbios dietéticos e comprometimento no desenvolvimento pondero-estrutural também são frequentes nessa população, devido aos próprios estigmas da síndrome, e são mais proeminentes naqueles portadores de cardiopatias congênitas com proporção de comprometimento dependente do tipo de repercussão hemodinâmica das mesmas[23,34]. No estudo coorte retrospectivo realizado por Magioli et al (2010), avaliou o impacto das cardiopatias congênitas no crescimento de crianças com SD e a sua recuperação pondero-estrutural após correção cirúrgica. Foram analisados 181 prontuários de pacientes com SD portadores de cardiopatias congênitas, entre os anos de 1984 a 2007 do ambulatório de SD do Serviço de Pediatria da Irmandade da Santa

Casa de São Paulo, sendo excluídos possuidores de distúrbios tireóideos, leucemias e/ou fatores que poderiam comprometer o ganho pondero-estrutural, reduzindo a amostra a 165 indivíduos. Observou-se comprometimento pondero-estrutural maior naquelas que cursavam com hiperfluxo pulmonar. Estas, antes da intervenção cirúrgica, 55% (n=33) tinham escore Zp (peso) inferior a -2,5 e, em relação ao escore Z da estrutura (Ze), 60% (n=36), apresentavam valores inferiores a -2,5. O comprometimento da estatura foi maior que o peso antes da operação. Após a correção, a recuperação do peso ocorreu na maioria dos casos após seis meses, quando 67,4% desta amostra apresentavam valores de escore Z do peso acima de -2,5. Em relação à estatura, essa recuperação, valores acima de -2,5, ocorreu na maioria dos casos, 85,7%, com um ano de pós-operatório. Conclui-se que as crianças com SD e cardiopatias congênitas com indicação cirúrgica determinaram maior comprometimento pondero-estrutural, população essa que melhor se beneficiaria de acompanhamento nutricional pré-operatória e principalmente no primeiro ano de pós-operatório[23].

## CONCLUSÃO

A partir da segunda metade do século XX, com o avanço dos estudos sobre os estigmas da SD, comorbidades associadas e a evolução dos métodos diagnósticos de imagem, como a ecocardiografia, foi possível identificar cada vez mais precocemente anomalias cardíacas congênitas, e classifica-las de acordo com sua gravidade e necessidade de intervenção cirúrgica corretiva, reduzindo a morbimortalidades desses indivíduos.

Outro fator associado a diminuição da morbimortalidade, foi a abordagem multidisciplinar conjunta que demostrou resultados positivos, como: a fisioterapia pré e pós-operatória, que contribuiu para melhorar a capacidade funcional pulmonar em indivíduos submetidos à cirurgia corretiva, diminuindo o tempo de hospitalização, exposição a ventilação mecânica e complicações infecciosas potencialmente graves; a abordagem ortodôntica na profilaxia de endocardite bacteriana, afecção muitas vezes fatal quando ocorrida em cardiopatas prévios e o acompanhamento por nutricionistas, no controle dietético pré-operatório e recuperação pondero estrutural no pós-operatório, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos, principalmente àqueles possuidores de cardiopatias congênitas que cursam com hiperfluxo pulmonar, os mais comprometidos pondero-estruturalmente.

## REFERÊNCIAS

1. Silva MFMC, Kleinhans ACS. Processos cognitivos e plasticidade cerebral na Síndrome de Down. Rev Bras Ed Esp. 2006; 12(1): 123-138.
2. Doná TCK, Lawin B, Maturana CS, Felcar JM. Características e Prevalência de Cardiopatias Congênitas em Crianças com Síndrome de Down Submetidas à Cirurgia Cardíaca em um Hospital na Região Norte do Paraná. Rev Equilíbrio Corporal Saúde. 2015; 7(1): 11-6.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
4. Gonçalves GSS. A importância da intervenção precoce na Criança com Síndrome de Down. 2016. 75 f. Projeto de Graduação (Licenciatura em Enfermagem) - Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde; Porto, 2016.
5. Stray- Gundersen, K. (2007). Crianças com síndrome de down guia para pais e educadores. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed.
6. Matos SB, Santos LC, Pereira CS, Borges KS. Síndrome de Down: avanços e perspectivas. Rev Saúde.Com. 2007; 3(2): 77-86.
7. Lace A, Martins MRI. Conhecimento da habilidade motora e fatores clínicos de crianças com síndrome de Down e a sobrecarga de seus cuidadores. Arq Ciênc Saúde. 2015; 22(1): 70-74.
8. Bueno LS, Ferreira NSP, Cuoghi OA, Zamalloa YMM, Micheletti KR, Ferreira ASP, et al. Paciente com Síndrome de Down: melhora na qualidade de vida após tratamento multidisciplinar. Arch Health Invest. 2013; 2(Especial 2): 191.
9. Tempski PZ, Miyahara KL, Almeida MD, Oliveira RB, Oyakawa A, BattisteLLa LR. Protocolo de cuidado à saúde da pessoa com Síndrome de Down - IMREA/HCFMUSP. Acta Fisiatr. 2011; 18(4): 175-86.
10. Lejeune, J.; Gautier, M.; Turpin, R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. Comptes rendues hebdomadaires des seances de l'academie des sciences, Paris, v. 248, p. 602-603, 1959.
11. Silva Júnior CA, Tonello MGM, Gorla JI, Calegari DR. Musculação para um aluno com síndrome de Down e o aumento da resistência muscular localizada. Rev Digital 2007
12. Fortes AN, Lopes MVO. Nível de adaptação baseado no modelo de Roy em mães de crianças portadores de Síndrome de Down. Invest Educ Enferm 2006;24(2):64-71.
13. Gonzaga CN, André LB, Oliveira MCS, Damasceno SO, Guerrero KM, Carletti CO, et al. A influência das malformações cardíacas congênitas de crianças com síndrome do cromossomo 21. Colloq Vitae. 2016; 8(3): 01-05.
14. Júnior HLB, Guedes SS, Noronha FL, Júnior TJS. Prevalência de cardiopatia congênita em crianças com síndrome de Down de Juiz de Fora e região. HU Revista. 2011;37(2):147-53
15. Mourato FA, Villachan LRR, Mattos SS. Prevalência e perfil das cardiopatias congênitas e hipertensão pulmonar na síndrome de Down em serviço de cardiologia pediátrica. Rev Paul Pediatr. 2014; 32(2): 159-63.
16. Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG, Paskulin GA. Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas. Rev Paul Pediatr. 2013; 31(2): 243-51.

17. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. Circulation 1971;43:323-32.
18. Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E; IMER Working Party. Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. J Pediatr 2003;142:690-8
19. Bermudez BE, Medeiros SL, Bermudez MB, Novadzki IM, Magdalena NI. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. Sao Paulo Med J. 2015; 133(6): 521-4.
20. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2007; 115(23): 2995-3014.
21. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. Int J Cardiol. 1999; 68(2): 151-6.
22. Gonzalez JH, Shirali GS, Atz AM, Taylor SN, Forbus GA, Zyblewski SC *et al*.Universal screening for extracardiac abnormalities in neonates with congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2009;30:269-73.
23. Bravo-Valenzuela NJM, Passarelli MLB, Coates MV, Nascimento LFC. Recuperação pôndero-estatural em crianças com Síndrome de Down e cardiopatia congênita. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011; 26(1): 61-68.
24. Machado C, Brito I, Souza D, Correia LC. Etiological frequency of pulmonary hypertension in a reference outpatient clinic in Bahia, Brazil. Arq Bras Cardiol 2009.
25. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. Clin Exp Immunol. 2009; 156(2): 189-93.
26. Faria PF, Nicolau JAZ, Melek MZ, Oliveira NSP, Bermudez BEBV, Nisihara RM. Associação entre cardiopatias congênitas e infeções graves em crianças com síndrome de Down. Rev Port Cardiol. 2014; 33(1): 15-18.
27. Ribeiro LMA. Imunorregulação central e periférica em pacientes com Síndrome de Down e autoimunidade. 2011. 90 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, 2011.
28. Nisihara RM, Massuda PH, Lupiañes PMP. Aspectos imunológicos da Síndrome de Down - Rev Soc Bras Clin Med. 2014 jul-set;12(3):242-5
29. Oliveira TP, Tonon SC. Tratamento fisioterapêutico hospitalar em criança com Síndrome de Down e cardiopatia congênita.Um estudo de caso. Revista Digital 2009.
30. Balachandran A, Shivbalan S, Thangavelu S. Chest physiotherapy in pediatric practice. Indian Pediatr 2005;42(6):559-68
31. Nicolau CM, Lanhóz, AL. Fisioterapia respiratória em terapia intensiva pediátrica e neonatal: uma revisão baseada em evidências. Pediatria 2007;29(3):216-21
32. Jerre G, Beraldo MA, Silva TJ, Gastaldi A, Kondo C, Leme F, et al. Fisioterapia no paciente sob ventilação mecânica. Ver Bras Ter Intensiva 2007;19(3):399-407.
33. Noguti J, Frascino AVM, Lascane NA, Fraga CTP. Uso de Profilaxia Antibiótica para Pacientes Portadores de Síndrome de Down. Rev. Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac. 2010;

10(4): 31-38.
34. Schuurmans FM, Pulles-Heintzberger CF, Gerver WJ, Kester AD, Forget PP. Long-term growth of children with congenital heart disease: a retrospective study. Acta Paediatr. 1998;87(12):1250-5.

# ADENOCARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO EM PACIENTE ADULTO JOVEM

*DIFFUSE GASTRIC ADENOCARCINOMA IN A YOUNG ADULT PATIENT*

***Thadeu S. R. de Lima[1] ; Luiz Carlos R. Maggioni[2]***

Descritores: Neoplasias gástricas; Relatos de casos; Estenose pilórica; Gastrectomia; Excisão de Linfonodo; Gastrectomia; Quimioterapia.
Keywords: Stomach Neoplasms; Case reports; Pyloric Stenosis; Gastrectomy; Lymph node excision; Gastrectomy; Drug Therapy.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer gástrico é neoplasia altamente prevalente no Brasil, sendo o quarto tumor maligno mais frequente em homens, e o sexto em mulheres. Apresenta caráter esporádico na maioria dos casos, no entanto, em pequena porcentagem há componente familiar atrelado. O tipo histológico mais encontrado, respondendo por 95% casos é o adenocarcinoma. **Objetivo:** Relatar o caso do paciente com quadro de adenocarcinoma gástrico do subtipo difuso de Laurén, avaliar os fatores de risco associados a essa forma, e reconhecer a terapêutica adequada para idade do paciente. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso e revisão não sistemática da literatura. **Discussão:** Os casos de adenocarcinoma gástrico, embora pouco realizado na prática, devem ser diagnosticados precocemente para que haja melhor resposta à terapêutica. **Conclusão:** A ausência de rastreio populacional torna um desafio realizar o diagnóstico de forma precoce e por isso muitas das vezes a terapia curativa não se torna possível, restando apenas a paliação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The gastric cancer is a highly prevalent neoplasia in Brazil, being the fourth most frequent malignant tumor among men and the sixth among women, it shows sporadic character in most of cases, and nonetheless, a small amount of cases has a familiar component attached. The most common histological type found, answering for 95% of cases is the adenocarcinoma. **Aims:** To report the clinical case of a patient with case of gastric adenocarcinoma diffuse subtype of Laurén, evaluate the risk factors associated with this form and the suitable therapeutic to the age of the patient. **Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study of the case report type and a non-

[1] Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
[2] Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

systematic literature review. **Discussion:** The cases of gastric adenocarcinoma, though little accomplished in practice, should be diagnosed early, so there will be a better response to the treatment. **Conclusion:** The absence of population screening makes the early diagnose a challenge and most of the times the curative therapy is not possible, remaining only the palliation.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias gástricas são patologias altamente prevalentes no Brasil, sendo o adenocarcinoma gástrico responsável por 95% dos casos, tal patologia mostra-se altamente prevalente quando se avaliam as estatísticas mundiais e nacionais. O adenocarcinoma gástrico foi responsável por 6,8% de casos novos de câncer e 8,8% de mortes por câncer no mundo em 2012 (1). No Brasil, durante o biênio 2018-2019 estimam-se 13.540 casos novos de câncer entre homens e 7.750 casos em mulheres, esses números revelam um risco estimado de 13,11 casos novos a cada 100 mil habitantes. Essa neoplasia é a quarta mais incidente no gênero masculino e a sexta no gênero feminino (2).

A etiologia câncer gástrico é majoritariamente esporádica, associando o componente genético a fatores de risco ambientais, alguns dos principais desencadeadores que podem contribuir para maiores chances do desenvolvimento da doença são: tabagismo, alimentos ricos em nitritos, infecção pelo *Helicobacter pylori*, obesidade e gastrite atrófica. Esses fatores levam à inflamação persistente da mucosa gástrica, levando-a a sofrer metaplasia, condições essas que elevam as chances de haver degeneração maligna dessas células. Embora o caráter esporádico seja responsável pela maior parte dos casos de adenocarcinoma gástrico, há fator hereditário importante, trata-se de uma mutação autossômica dominante no gene CHD1 que codifica a proteína E-caderina, essa mutação leva ao quadro de câncer gástrico difuso hereditário (3).

Numerosas classificações foram propostas para o câncer gástrico, como a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que classifica os tumores gástricos de forma abrangente, incluindo o adenocarcinoma e suas variantes, acrescenta também tipos histológicos menos incidentes. A classificação de Lauren, proposta em 1965 pelo patologista Pekka Laurén, que diferencia os tumores em dois subtipos, o intestinal e o difuso. O subtipo intestinal é um tumor bem diferenciado, com formação de estruturas glandulares à semelhança do epitélio entérico, ocorre em proporção de 2:1 no

sexo feminino e é mais incidente na quinta a sexta década de vida, o subtipo difuso é neoplasia indiferenciada, apresenta caracteristicamente células em anel de sinete, ocorre em idade mais tenra, em torno da quarta década de vida. Essa classificação é consagrada pela sua simplicidade e ainda por ser implicada como um fator prognóstico nos pacientes que sofreram ressecção tumoral. Classificações como a de Borrmann levam em consideração o aspecto macroscópico das lesões à endoscopia. (3,4).

Embora a incidência e mortalidade globais do câncer gástrico mostrem diminuição ao redor do mundo, verifica-se uma tendência ao aumento da incidência na faixa etária entre 25 a 39 anos nos adultos jovens. Além disso, outros fatores destoam do padrão que se observa nos casos de neoplasia gástrica em pacientes com idades mais avançadas, tais como: pacientes do sexo feminino são as mais acometidas, na proporção de 2:1 e ao momento do diagnóstico a doença encontra-se localmente avançada. (5).

Portanto, pode-se considerar que nessa população, o câncer gástrico apresenta-se de forma mais agressiva, e que a possibilidade de neoplasia gástrica não seja aventada nos pacientes de faixa etária mais jovem quando esses se apresentam com sintomas gastrointestinais. (5).

## OBJETIVOS

Objetivo Primário

Relatar caso clínico de paciente diagnosticado com adenocarcinoma gástrico subtipo difuso de Láuren, enfatizando a apresentação clínica e abordagens diagnósticas.

Objetivos Secundários

Identificar os principais fatores prognósticos relacionados à idade do paciente, elucidar as técnicas de rastreio precoce para a patologia, analisar o tratamento cirúrgico, melhores opções de linfadenctomia e explorar as atuais indicações de quimioterapia adjuvante.

## MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, do tipo relato de caso e revisão bibliográfica não sistemática para a discussão do caso com os dados da literatura. Realizou-se pesquisa em bancos de dados eletrônicos como o PubMed, SciElo, Cochrane Library e Medline. As publicações foram avaliadas de acordo com sua validade e conteúdo. As seguintes palavras-chave foram utilizadas nos mecanismos de busca para a obtenção das referências: neoplasias gástricas; estenose pilórica; linfadenectomia; anel de sinete; gastrectomia; quimioterapia adjuvante; gastric neoplasms; pyloric stenosis; lymph node

excision; signet ring; gastrectomy; chemotherapy, adjuvant. Foram selecionados 18 artigos que foram publicados entre os anos de 1977 a 2018 e tiveram suas referências checadas.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, pardo, 29 anos, no dia 04/07/2018 chega ao serviço de cirurgia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano encaminhado da UPA (Unidade de Pronto Atendimento) com quadro de epigastralgia. Apresentava quadro de vômitos pós-prandiais e perda ponderal de cerca de vinte quilos em dois meses, refere história familiar positiva para neoplasia gástrica. Pai e tio paterno apresentaram a patologia antes dos 30 anos. Devido ao estado geral comprometido e impossibilidade de se alimentar adequadamente, decidiu-se pela internação do paciente para investigação diagnóstica.

No dia seguinte, foram solicitados os seguintes exames: endoscopia digestiva alta, histopatologia da amostra coletada no exame anterior, laboratório pré-operatório, risco cirúrgico e tomografias de tórax e abdome para estadiamento clínico. Iniciou-se dieta parenteral total para aporte calórico ao paciente.

A tomografia computadorizada de abdome evidenciou espessamento parietal concêntrico e difuso gástrico associado à hiperdensidade antral e discreta densificação da gordura adjacente.

O laboratório pré-operatório e risco cirúrgico se mostraram dentro da normalidade e o paciente foi classificado de acordo com o estadiamento pré-operatório da American Society of Anesthesiologists (ASA) como categoria I.

No dia 09/07/2018 foi submetido à endoscopia digestiva alta que revelou alterações em região antral que foram categorizadas como grau IV da classificação de Borrmann. Coletou-se amostra de tecido para avaliação histopatológica.

No dia 12/07/2018 foram solicitados marcadores tumorais para acompanhamento de seus valores durante o tratamento.

Dia 16/07/2018 obtiveram-se os resultados da amostra que foram enviados a patologia, que revelou presença de carcinoma pouco coesivo com células em “anel de sinete”. Classificação de Laurén: Adenocarcinoma difuso. Também se teve acesso aos resultados dos marcadores tumorais solicitados, que evidenciaram os seguintes valores: antígeno carcinoembrionário (CEA): 77 ng/ml (normalidade em indivíduos não fumantes: < 2,5 ng/ml), alfafetoproteína: 1,4 ng/ml (normalidade: < 10 ng/ml); CA 125: 17 UI/ml

(normalidade: até 35 UI/ml) e CA 19.9: 10,9 UI/ml (normalidade: até 37 UI/ml).

A partir da conclusão da investigação diagnóstica, foi proposta a intervenção cirúrgica, que foi realizada no dia 17/07/2018. O ato operatório consistiu na realização de uma gastrectomia total com linfadenctomia a D2 e esofagojejunostomia em Y de Roux. A descrição cirúrgica apresentou as seguintes anotações de maior relevância: realizou-se inventário da cavidade abdominal mostrando massa tumoral com invasão de serosa gástrica em antro e corpo, sem presença de líquido ascítico e metástases à distância. Presença de doença linfonodal, massa ganglionar em tronco celícaco; realizada a secção de todo grande epíplon até a junção esofagogástrica; realizada ligadura vascular de vasos gástricos curtos; reparo esofágico com Penrose; realizada manobra de Kocher com ampla mobilização gástrica; realizada ligadura de artéria gástrica esquerda em sua origem; ligadura vascular de artéria gastroepiploica; grampeamento do coto proximal e distal – gastrectomia total; realizada ressecção da massa ganglionar associada após dissecção do tronco celíaco, artéria hepática comum e artéria esplênica; realizada secção de jejuno para anastomose- coto distal transmesocólico para anastomose término-lateral (esofagojejunostomia) e sutura em bolsa para confecção de neoestômago. Peça cirúrgica enviada para histopatologia.

Após ato cirúrgico, foi transferido para unidade de terapia intensiva, lá permaneceu por quatro dias, sem intercorrências.

Aos 22 dias do mês de julho foi retirada a nutrição parenteral e se aumentou o aporte calórico por via enteral. Apresentou, de acordo com o laboratório do dia anterior, quadro de anemia (hemoglobina: 7,4 g/dl e hematócrito: 27%), sendo administradas duas bolsas de concentrado de hemácias.

No dia 25/07/2018 dieta oral livre foi instituída, contudo, manteve-se sonda nasoenteral, paciente apresentou boa aceitação à alimentação por via oral. Após dois dias, retirou-se a sonda e emitida alta hospitalar e instruções para acompanhamento ambulatorial.

No dia primeiro de agosto, teve início o seguimento ambulatorial do paciente no ambulatório de cirurgia geral do Dr. Luiz Carlos Ramos Maggioni, naquele momento se apresentava no décimo dia de pós-operatório e referiu estar ingerindo alimentos pastosos, sem demais queixas. Foi prescrito reposição de cianocobalamina mensalmente *ad eternum*.

Uma semana após, paciente com dezessete dias de pós-operatório, relata nutrição com alimentos sólidos, com boa aceitação e sem episódios eméticos. Ainda

aguardava resposta ao encaminhamento realizado à oncologia para início de quimioterapia. Laudo do histopatológico que revela: carcinoma pouco coesivo com células em “anel de sinete” tipo difuso de Laurén. Ulceroinfiltrativo penetra à serosa. Invasão vascular não detectada e invasão perineural presente. Margens cirúrgicas livres, todas sem presença de carcinoma invasivo. Presença de metástase em 23 dos 25 linfonodos ressecados. Foi emitido documento ao Hospital São José – Teresópolis – RJ solicitando prioridade no setor de oncologia.

No dia 22/08/2018 retorna com queixa de pouco tempo após a alimentação se sente fadigado, com tonturas e taquicardia, mas relata melhora ao deitar. Diagnostico-se síndrome de dumping e foram realizadas orientações acerca da condição. Acompanhamento no serviço de oncologia iniciar-se-ia no dia 29/08/2018.

## DISCUSSÃO

No Brasil, em consonância com outros países ocidentais, não é realizado o rastreio populacional para detecção do adenocarcinoma gástrico em estágio precoce, como ocorre no Japão. Define-se como câncer gástrico precoce, de acordo com a deliberação da Sociedade Japonesa de Endoscopia do ano de 1962, como neoplasia maligna que acomete apenas a mucosa (carcinoma intramucoso) ou a submucosa (carcinoma submucoso), com ou sem metástases em linfonodos regionais. Pode ser denominado também como câncer gástrico pré-invasivo, *in situ* ou incipiente. No nosso meio, a detecção do câncer gástrico nesse estádio está em torno de 10%, já em países onde o rastreio populacional é feito de rotina, alcança-se a faixa de diagnóstico por volta de 50%.(6)

Em detrimento do não rastreamento populacional precoce, a neoplasia se encontra, na maioria dos casos, em estágio avançado ao momento do diagnóstico. Quanto à análise histopatológica do adenocarcinoma gástrico, há de se considerar a classificação elaborada pelo patologista finlandês Pekka Laurén em 1965, a qual se demonstra dois tipos histológicos principais: o tipo intestinal e o tipo difuso. No primeiro, evidencia-se metaplasia que mostra substituição do epitélio gástrico por estruturas histológicas que mimetizam o epitélio duodenal, apresenta-se como neoplasia bem diferenciada. O segundo se caracteriza por apresentar células que tendem a se infiltrar difusamente na parede gástrica e suas células exibem pouca coesão. Outro ponto que torna a classificação de Laurén amplamente utilizável é ser capaz de estimar o prognóstico de acordo com o achado da biópsia, visto que a neoplasia gástrica do tipo

difuso encerra um prognóstico mais reservado. (3,4,7).

Quanto ao subtipo difuso, esse se correlaciona com epidemiologia, patogênese, apresentação clínica e comportamento patológico distintos do tipo intestinal, fazendo com que esse tipo histológico seja uma entidade à parte no estudo das neoplasias gástricas. O adenocarcinoma gástrico difuso muitas vezes pode ser relacionado à componente genético e à herança familiar, uma série de genes foram implicados na patogênese do surgimento dessa entidade clínica. (8,9).

Versando-se sobre a epidemiologia do câncer gástrico difuso, esse tem tendência a acometer pacientes em faixa etária mais tenra, por volta de sete anos antes do usual no câncer gástrico do subtipo intestinal. Essa forma de tumor é mais prevalente no sexo masculino, todavia, há tendência ao maior acometimento de indivíduos do sexo feminino nessa forma de adenocarcinoma gástrico. Embora se tenha observado significativa diminuição da incidência das neoplasias gástricas desde o advento do tratamento visando erradicar o *Helicobacter pylori*, a incidência do adenocarcinoma gástrico difuso vem aumentando. Quanto à localização, também existem padrões de acometimento da parede gástrica diferentes do tipo intestinal, observa-se maior distribuição dos tumores em região fúndica e antral, em contrapartida ao fenômeno de oralização dos tumores esporádicos e relacionados à metaplasia intestinal, onde se constata maior acometimento da região da cárdia. (7,8).

Cerca de 10% dos casos de adenocarcinomas gástricos podem ser atribuídos a componente hereditário. Aproximadamente, apenas 1-3% dos casos são relacionados às síndromes hereditárias de predisposição ao carcinoma gástrico, como carcinoma gástrico difuso hereditário, síndrome de Lynch, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Li-Fraumeni e a síndrome de Peutz-Jeghers. Uma das mais expressivas síndromes hereditárias associadas a essa patologia é a síndrome do carcinoma gástrico difuso hereditário, doravante chamado de CGDH. O CGDH além do quadro de neoplasia gástrica está associado ao carcinoma lobular de mama. Caracteriza-se por mutação na linhagem germinativa CDH1 (E-caderina), embora haja casos de mutações no gene CHD1 em tumores do tipo difuso, não há identificação da associação dessa alteração genética com o adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Referindo-se às mutações no gene CHD1, no tipo difuso esporádico, ocorre mutação nos éxons 7-9, enquanto no CGDH, as mutações estão presentes em todo o gene, devendo esses pacientes ser submetidos à vigilância clínica estreita. (9,10).

Pacientes que apresentam história familiar positiva para neoplasia gástrica em

idade abaixo dos quarenta a cinquenta anos devem ser avaliados quanto à mutações no CDH1. Para que se submetam os pacientes a essa investigação, critérios elaborados pela International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC).

> "Dois ou mais casos documentados de câncer gástrico em parentes de primeiro grau com pelo menos um caso documentado de câncer gástrico do tipo difuso diagnosticado antes dos 50 anos de idade ou três ou mais casos de primeiro ou segundo grau independentemente da idade de surgimento ou câncer gástrico difuso antes dos 40 anos de idade sem histórico familiar ou famílias com diagnóstico de ambos, câncer gástrico do tipo difuso e câncer de mama lobular, com caso diagnosticado antes dos 50 anos de idade ou em casos nos quais os patologistas experientes detectem carcinoma in situ adjacente ao câncer gástrico do tipo difuso, o teste genético deve ser considerado já que isso raramente, se é que foi alguma vez, visualizado em casos de câncer gástrico esporádico do tipo difuso."

Embora em nosso meio, a avaliação genética não esteja amplamente disponível e está fora da realidade da maioria das unidades de saúde, aqueles indivíduos que não foram submetidos à pesquisa da mutação gênica ou àqueles submetidos e o estudo não revelou mutações devem ser submetidos a um protocolo de endoscopia anual. O procedimento endoscópico deve seguir certas especificações que são as seguintes: endoscópio com luz branca de alta definição, duração do procedimento de pelo menos trinta minutos com inflação e deflação da cavidade gástrica, a fim de obter uma forma mais minuciosa de inspeção. O mínimo de trinta fragmentos para biópsia são exigidos. Apesar de não se revelar uma associação entre a infecção pelo *H. pylori* e o CGDH, deve-se ser realizada a pesquisa para esse agente, pois é considerado pela OMS como carcinógeno classe I, necessitando assim de tratamento para sua erradicação. (3,9, 10)

Aqueles probandos cuja avaliação genética evidenciou presença de mutação na linhagem germinativa CHD1 devem ser fortemente recomendados a realizarem gastectomia profilática. Isso se deve aos fatos que a penetrância do CGDH é maior que 80% e as avaliações daqueles pacientes submetidos à avaliação endoscópica rotineira demonstraram que os focos de células em anel de sinete estão universalmente presente nos portadores da mutação. Dessa forma, ao momento que forem as células supracitadas, a gastrectomia total profilática está indicada, independentemente da idade, embora seja rara a indicação de endoscopia antes dos 16 anos de idade. Contudo, há críticas acerca desse procedimento, uma delas é a expressiva morbimortalidade inerente ao procedimento, fazendo com que os jovens pacientes submetidos à cirurgia tenham complicações duradouras. Outro comentário é que em cerca de 20-30% das mutações do CHD1 podem não levar ao desenvolvimento do CGDH. (3,9,10).

A principal terapêutica para o câncer gástrico é alicerçada na figura da cirurgia, é indicada para a maioria dos pacientes, exceto aqueles que apresentam metástases à

distância. Há diferenças significativas em relação às condutas entre os países ocidentais e o Japão. No Japão, tende-se a diagnosticar tumores considerados precoces, ou seja, aqueles que acometem a mucosa e/ou submucosa com ou sem acometimento linfonodal. A ressecção nesse caso pode ser realizada através de endoscopia. (10).

Já nos cânceres com maior acometimento na profundidade, isto é, tumores que se alastram até a mucosa e/ou serosa, é imperiosa a gastrectomia, associada à linfadenectomia. Existem variadas técnicas operatórias para a exérese gástrica e linfonodal. Quanto à gastrectomia, a eleição do tipo adequado de técnica cirúrgica deve respeitar alguns critérios, que são: as margens de ressecção e a localização da lesão cancerosa. As margens de ressecção são os principais determinantes para a eleição da técnica, cujo propósito é assegurar uma ressecção a R0. Recomenda-se, nos tumores T2 ou mais profundos, uma margem de 5 cm após a identificação da margem palpável do tumor, preconiza-se margens de 8 cm nos casos de câncer gástrico difuso, o que aumenta a incidência de gastrectomias totais nesse subtipo. A localização da lesão cancerosa influi de sobremaneira na técnica a ser utilizada, como no caso dos tumores que surgem no estômago proximal ou o invadem, também em casos de *linitis plastica.* Na gastrectomia subtotal remove-se 2/3 inferiores do estômago, incluindo o piloro, mas se mantém a cárdia. Indica-se em casos de tumores de terço médio ou inferior. A gastrectomia proximal, onde se preserva o piloro, está indicada em casos de tumores proximais, com ou sem invasão do esôfago. (10, 11,12).

Quanto à linfadenectomia, essa se faz necessária pelo fato da principal, mas não a única, via de disseminação tumoral. As metástases do câncer gástrico podem ser removidas cirurgicamente para cura potencial desde que estejam confinadas aos linfonodos. A extensão da linfadenectomia tem-se mostrado controversa. Há três categorias de linfadenectomia, que levam em consideração a extensão das exéreses das cadeias linfonodais. Essas modalidades são: D1, D2 e D3. Na linfadenectomia a D1 consiste na ressecção em bloco dos linfonodos que distam em até 3 cm do tumor. A linfadenectomia a D2 se compõe da ressecção dos linfonodos localizados até 6 cm do tumor primário, associado à extirpação dos linfonodos das artérias gástrica esquerda, hepática comum, esplênica e do tronco celíaco. No caso da linfadenectomia a D3 retiram-se os linfonodos excisados na linfadenectomia a D2 mais os linfonodos das cadeias peripancreáticas, mesentérica superior, mesocólica e para-aórtica. A literatura extensamente mostra a superioridade da linfadenectomia a D2 em comparação a D1 em relação à sobrevida doença-específica e a mortalidade pós-operatória é

consideravelmente maior em relação aos procedimentos D1 e D2. Averigua-se hoje que a linfadenectomia é o procedimento com melhores resultados de maior sobrevida a despeito de sua maior morbimortalidade em relação à linfadenectomia a D1. (13, 14, 15).

Após a cirurgia, numerosas podem ser as complicações que variam desde fistulizações a eventos associados à má nutrição. No que tange a cirurgia do paciente em caso, o procedimento em Y de Roux é a reconstrução padrão, apresenta poucas complicações funcionais. A maior desvantagem é a saciedade precoce, devido ao diminuto tamanho do neoestômago. As principais complicações pós-gastrectomia são a fístula anastomótica e fístula pancreática. A fístula anastomótica ocorre principalmente na esofagojejunoanastomose, possíveis causas são a isquemia tecidual ou a tensão da sutura. Ocorre geralmente em torno de 72 horas e é complicação extremamente grave, levando a quadros sépticos ou saída de secreção contaminada pelo dreno. Nos casos suspeitos de fístula anastomótica, a ingestão de contraste deve ser realizada. O reparo deve ser imediato. Em casos iniciais, a abertura da anastomose pode ser reparada precocemente ou colocando um dreno no local da deiscência da anastomose.

A fístula pancreática ocorre, comumente, após a linfadenectomia a D2, mesmo sem pancreatectomia. A maior incidência ocorre quando o pâncreas é mobilizado em virtude de esplenectomia ou quando a cápsula pancreática for removida pós-bursectomia. Nesses casos, dreno profiláticos são recomendados. Quando a cauda pancreática é ressecada, a presença de um dreno é fortemente recomendada. Quanto ao uso de somatostatina e seus análogos, octreotide, por exemplo, não reduzem de maneira significativa a mortalidade pós-operatória. (10, 16).

A respeito das complicações tardias, uma das principais complicações são o desenvolvimento dos efeitos colaterais pós-prandiais, representadas pela síndrome de dumping, que pode ser classificada como precoce ou tardia. O dumping precoce ocorre cerca de 30 minutos após a refeição, com sintomas incluindo cólicas, diarreia, náuseas, vômitos. A ocorrência desses sintomas se associa a intensa secreção de hormônios gastrointestinais após um rápido influxo de conteúdo hipertônico em direção ao intestino. O tratamento dessa condição é feito com alteração nutricional e acompanhamento multiprofissional com nutricionista familiarizado com essa condição. Na síndrome de dumping tardio, os sintomas ocorrem, dentro de duas a três horas, é definida pela presença tontura, sudorese fria, fome intensa e sensação de fraqueza. Sintomatologia que se sucede em decorrência do rápido influxo de carboidratos, que gera hiperglicemia, induzindo à hipersulinemia, o que induz à hipoglicemia. Assume-se que o peptídeo-1

glucagon-símile (GLP-1) secretado a partir da mucosa do jejuno proximal desempenhe um papel na hipersecreção de insulina. Novamente o tratamento está baseado em alterações dietéticas, reduzindo a ingesta de carboidratos. Foi evidenciado que mais pacientes apresentam síndrome de dumping precoce em detrimento do dumping tardio. (17).

Pacientes apresentando doença em estádios mais avançados, após serem submetidos à gastrectomia com linfadenectomia a D2, a quimioterapia adjuvante está indicada e seja uma orientação geral nesses casos, comprovadamente aumentando a sobrevida geral e tempo livre de doença em 15% e 21%, respectivamente. No entanto, não há consenso na escolha do esquema quimioterápico em detrimento de resultados contraditórios. Esquemas quimioterápicos com drogas a base de platina são sabidamente ineficazes, devido à ausência de aumento de sobrevida. Há discreto benefício no uso do 5-flouracil. Atualmente, novos esquemas com qumioterapia adjuvante e neoadjuvante associados à radioterapia vêm sendo testados e apresentando resultados satisfatórios acerca da elevação da sobrevida, os qumioterápicos utilizados nesses esquemas são baseados em um agente similar ao 5-flouracil. (18).

## CONCLUSÃO

O câncer gástrico ainda representa uma entidade de elevada morbidade e mortalidade, o rastreio em toda a população torna-se inviável devido à incidência não ser tão elevada quanto nos países orientais. No entanto, nas famílias apresentando casos de câncer gástrico em acientes jovens, deve ser investigados clinicamente e utilizando os critérios IGCLC. I ndicar o rastreio endoscópico nesses indivíduos. A gastrectomia é a principal proposta terapêutica e a técnica operatória é dependente de critérios como as margens cirúrgicas e o local do órgão acometido pelo tumor. A linfadenectomia a D2 é o procedimento mais indicado. Quimioterapia adjuvante deve ser realizada de rotina naqueles que apresentam tumores em estádios mais avançados. Deve haver um seguimento multidisciplinar entre o cirurgião, oncologista clínico e nutricionista para que haja um manejo adequado do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Câncer de estômago [Internet]. Instituto Nacional do Câncer. 2018 [cited 10 December 2018]. Available from: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago.
2. Ahmad S, Xia B, Bailey C, Abbott D, Helmink B, Daly M et al. An update on gastric cancer. Current Problems in Surgery. 2016;53(10):449-490.
3. Tseng J, Posner M. An Update on Randomized Clinical Trials in Gastric Cancer.

Surgical Oncology Clinics of North America. 2017;26(4):621-645.
4. Pernot S. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(40):11428.
5. Cormedi M, Katayama M, Guindalini R, Faraj S, Folgueira M. Survival and prognosis of young adults with gastric cancer. Clinics. 2018;73(Suppl 1).
6. Muraro Cirilo Luiz Pardo Mêo. Câncer gástrico precoce: contribuição ao diagnóstico e resultado do tratamento cirúrgico. Rev. Col. Bras. Cir. 2003 Oct; 30( 5 ): 352-358.
7. Abib Andréia R., Oliveira Ivanir M. de, Koifman Sérgio. Histopatologia do câncer de estômago (classificação de Lauren) em amostra de pacientes hospitalares no Rio de Janeiro, 1980-1995. Cad. Saúde Pública. 1997; 13( Suppl 1 ): S99-S104.
8. Gigek C, Calcagno D, Rasmussen L, Santos L, Leal M, Wisnieski F et al. Genetic variants in gastric cancer: Risks and clinical implications. Experimental and Molecular Pathology. 2017;103(1):101-111.
9. Fitzgerald R, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. Journal of Medical Genetics. 2010;47(7):436-444.
10. Griffin S, Lamb P. Oesophagogastric Surgery. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
11. Hornig D, Hermanek P, Gall F. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1977;22(sup133):69-71.
12. Moehler M, Al-Batran S, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom" -. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2011;49(04):461-531.
13. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues J, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
14. Iias Elias Jirjoss, Malheiros Carlos Alberto, Kassab Paulo, Castro Osvaldo Antonio Prado. Linfadenectomia no adenocarcinoma gástrico. Rev. Assoc. Med. Bras. 2006 Aug ; 52( 4 ): 270-272.
15. Douridas G, Pierrakakis S. Is There Any Role for D3 Lymphadenectomy in Gastric Cancer?. Frontiers in Surgery. 2018;5.
16. Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M et al. Efficacy of Somatostatin and Its Analogues in Prevention of Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy. Pancreas. 2008;36(1):18-25.
17. Mine S, Sano T, Tsutsumi K, Murakami Y, Ehara K, Saka M et al. Large-Scale Investigation into Dumping Syndrome after Gastrectomy for Gastric Cancer. Journal of the American College of Surgeons. 2010;211(5):628-636.
18. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.

# USO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

*THE USE OF NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS IN RAPID SEQUENCE OF OROTRAQUEAL INTUBATION: A REVIEW OF THE LITERATURE*

***Leonardo O. Lima[1]; Guilherme A. B. C. de Alencar[2]***

Descritores: Bloqueadores Neuromusculares; Intubação Intratraqueal; Sequência Rápida para Intubação;
Keywords: Neuromuscular Blocking Agents; Intubation, Intratracheal; Rapid Sequence Intubation;

**RESUMO**

**Introdução:** A manutenção da via aérea avançada em indivíduos, durante situações médicas, corriqueiramente necessita da intubação orotraqueal (IOT) que, por sua vez, vem sendo otimizada pela sequência rápida de indução anestésica (SRIA) ao longo dos anos. O advento dos bloqueadores neuromusculares (BNM) foi inovador nesse aspecto, no entanto, o não uso desses fármacos durante a sequência rápida é situação cada vez mais presente nas salas vermelhas. Dentre os principais motivos destaca-se a disponibilidade de agentes menos tóxicos e de menor tempo de ação – evitando efeitos adversos, como hipersensibilidade e curarização residual. **Objetivo:** Caracterizar situações clínicas onde o bloqueio neuromuscular é imprescindível e quando seu uso pode ser suprimido sem prejuízos, e, por ventura, trazendo vantagens à técnica da IOT. **Métodos:** Foi realizada revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, através dos descritores "Bloqueadores Neuromusculares"; "Intubação Intratraqueal"; "Sequência Rápida para Intubação" e seus correspondentes em inglês. Foram 24 artigos selecionados após critério de exclusão previamente estabelecido. **Discussão e Resultados:** Unidades que não apresentam protocolos exclusivos e menor conhecimento da SRIA aumentam a incidência de IOT sem BNM. Não existe BNM sem efeitos adversos e residuais, no entanto evitá-lo é mais passível de complicações. **Considerações finais:** A literatura demonstra técnicas bem sucedidas de IOT sem BNM, sendo opção viável e segura. Porém, estabelecer critérios para não usar BNMs na SRIA é difícil: prática médica embasada em experiências pessoais e as condutas variam bastante entre os profissionais. Então, é importante conhecer diferentes técnicas para

[1] Graduando em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgão - UNIFESO

indução anestésica para então optar melhor em cada situação.


## ABSTRACT

**Background**: The maintenance of the advanced airway in patients during medical conditions usually requires orotracheal intubation (OI), which, in turn, was optimized by the rapid sequence of anesthetic induction (RSAI) over the years. The advent of neuromuscular blockers (NMB) was innovative in this regard, however, the non-use of these drugs during the rapid sequence is increasingly present in the emergency rooms. Among the main reasons is the availability of less toxic and less time-consuming agents – avoiding adverse effects such as hypersensitivity and residual curarization. **Aims**: To characterize clinical situations in the emergency room, where, neuromuscular blockade is essential and when its use can be suppressed without damage, and, possibly, bringing advantages to the technique of OI. **Methods**: A bibliographic review of the national and international literature was accomplished through the descriptors "Bloqueadores Neuromusculares"; "Intubação Intratraqueal"; "Sequência Rápida para Intubação" and its correspondentes in English. 24 articles were selected after exclusion criteria previously established. **Discussion and Results**: Units that do not have exclusive protocols and less knowledge of SRIA increase the incidence of OI without NMB. There is no NMB without adverse and residual effects, however avoiding it is more amenable to complications. **Final Considerations:** The literature demonstrates successful OI techniques without NMB, being a viable and safe option. However, establishing criteria for not using NMB in RSAI is difficult: medical practice based on experiences and behaviors vary widely among professionals. So, it is important to know different techniques for induction of anesthesia and then to choose better in each situation.


## INTRODUÇÃO

O suporte da via aérea, que muitas vezes há de lançar mão da via aérea avançada, é de suma importância no manejo do paciente com condição de caráter urgente ou mesmo na emergência. De forma que, rotineiramente, o procedimento indicado para tal finalidade é a intubação orotraqueal (IOT). Após o correto reconhecimento do paciente na iminência da evolução para insuficiência respiratória aguda (ou quando já se encontra nesse estado), essa técnica tem como propósito garantir a ventilação e a oxigenação conforme a necessidade vigente.[1]

Embora seja comum na prática médica nos dias de hoje, a IOT é um procedimento invasivo e, portanto, sujeito à complicações – o que faz necessário experiência de quem

a pratica. Não obstante, há situações difíceis de contornar mesmo para os profissionais mais bem preparados do serviço. Nesse contexto surge o conceito de via aérea difícil que é das condições mais desafiadoras para os profissionais da área da anestesiologia. A difícil intubação traqueal (DIT) pode ser determinada como três ou mais tentos de intubação ou o procedimento que transpasse 10 minutos.[2,3]

Estipula-se que em torno de 1 a 3% dos indivíduos que precisam de IOT haja condições, em suas vias aéreas, que aumentem a dificuldade do procedimento. Dado o número diário de pacientes submetidos à IOT, uma enorme parcela das complicações dentro da anestesia está associada à obtenção de via aérea avançada. Dessa forma, o profissional precisa estar apto para antever e encarar uma via aérea difícil. Nesse contexto, surgiu, em 1985, no *Canadian Anesthesia Society Journal*, a escala de Mallampati. Com o paciente sentado, em posição neutra, com máxima abertura e protusão de boca e língua, respectivamente, é possível, de acordo com a escala, atribuir graus: 1) visualização do palato mole, úvula, amígdalas, pilares amigdalianos anteriores e posteriores; 2) palato mole, amígdalas e úvula; 3) palato mole e base da úvula; 4) palato mole não visível.[2,3]

O procedimento de intubação traqueal consta na história da medicina desde 1878 – realizado pelo médico pioneiro William Macewen, ao passo que em 1895, Kirsten realizou o procedimento por laringoscopia direta pela primeira vez. Desde então, a técnica da IOT vem sendo aprimorada tanto do ponto de vista dos materiais utilizados quanto da sequência rápida de indução anestésica (SRIA) que é realizada antes do procedimento.[1,4,5]

Em geral, está recomendado a SRIA para quando há uma situação com risco de aspiração, por parte do pulmão, do conteúdo proveniente do estômago. Dentre os cenários de maior risco encontram-se os pacientes fora de jejum, com obesidade mórbida, vítimas de trauma, idosos, gestantes, portadores de refluxo gastroesofágico, entre outros. Dessa maneira, o método de SRIA tem como função primordial induzir a perda de consciência do paciente de maneira rápida para que então seja instalado o tubo orotraqueal com a probabilidade menor de broncoaspiração.[6,7]

Contudo, é sabido que a indução anestésica propicia, de maneira mais acertada, melhores condições quando da necessidade de tornar mais fácil a conjuntura da IOT – o que a faz ser indicada como técnica de referência nos cenários de urgência. Completo relaxamento da mandíbula, abertura e imobilidade das cordas vocais, inexistentes tosse, resistência e movimentos diafragmáticos em revide à intubação são as situações em que

se encontram melhor possibilidade de obtenção de via aérea avançada pela laringoscopia direta na intubação, e portanto, devem ser atingidas pela técnica de SRIA.[7]

Após a ministração sequenciada (de forma aproximadamente sincrônica) de um fármaco indutor (analgésico e sedativo) e o bloqueador neuromuscular (BNM) em dose paralisante, é esperado que seja alcançada, no paciente, a analgesia, amnésia/inconsciência, relaxamento muscular e bloqueio dos reflexos autonômicos provocados pelo estímulo nociceptivo – além do fato de que os agentes utilizados sejam de início rápido de ação e duração. No entanto, é comum no contexto da emergência (necessidade agravada, por vezes, pela falta de recursos, tais como os agentes com propriedade de bloqueio neuromuscular) servir-se da realização da intubação facilitada – onde não se faz uso de BNM, trazendo então diferenças importantes quando em comparação com a SRIA propriamente dita.[1,6,7]

Após a descoberta e início do uso dos BNMs, por volta de 1942, surgiu a possibilidade de inovação do modelo tradicional de anestesia balanceada: proporcionou êxito na IOT com grande eficácia e, além disso, sendo dispensável, na maioria dos casos, a injeção de maiores quantidades de drogas, diminuindo os efeitos adversos. Ainda, o processo balanceado junto ao bloqueio neuromuscular, assistiu à progressos em inúmeras cirurgias – mais especificamente nas intervenções cardíacas, nos transplantes de órgãos e em cirurgias minimamente invasivas.[8]

Os BNMs se dividem em dois grupos, de acordo com o mecanismo de ação na junção neuromuscular: os que são despolarizantes e os não despolarizantes. Embora nas duas situações haja a indução de paralisia motora, ao evitar o estímulo da acetilcolina nos receptores colinérgicos nicotínicos, o que interrompe a transmissão neuromuscular. Apesar de existir grande variedade de agentes que promovam bloqueio neuromuscular, em geral, é descrito na literatura que a succinilcolina e o rocurônio são os BNMs mais adequados para SRIA.[7,9]

A succinilcolina é o único BNM despolarizante de uso clínico. Age como agonista do receptor de acetilcolina através de duas fases. O bloqueio da fase 1 é o principal responsável pelo efeito paralítico: há a abertura dos canais de sódio da membrana celular, o que resulta em despolarização rápida, percebida clinicamente por meio das fasciculações musculares, que por sua vez, evita a interação da acetilcolina com seus respectivos receptores, e então se liga acarretando o bloqueio completo.[7,9]

Os BNMs não despolarizantes, também conhecidos como relaxantes esteroides, são antagonistas de forma competitiva dos receptores da acetilcolina e aparecem como

uma outra possibilidade de opção em detrimento à succinilcolina. Derivado do vecurônio, o rocurônio é o agente não despolarizante com mais rápido início de ação e, dessa forma, é dos mais utilizados clinicamente – droga de escolha em situações em que a succinilcolina seja contraindicada. Seu mecanismo de ação consiste em bloquear a ligação da acetilcolina ao receptor colinérgico nicotínico. Outro exemplo de BNM adespolarizante são os compostos benzilisoquinolínicos, formados por dois amônios quaternários ligados por grupos de metil, sendo mais sujeitos à hidrólise no plasma e causando significativa liberação de histamina (principalmente a tubocurarina, mivacúrio e, em menores proporções, o atracúrio), com exceção do cisatracúrio.[9]

Por existir uma grande variedade possível de fármacos utilizados no uso da SRIA, o uso de BNM por vezes é substituído pelo uso de apenas opioides (fentanil, alfentanil ou remifentanil) associados aos agentes indutores sedativos hipnóticos (como por exemplo os benzodiazepínicos – midazolam, propofol, cetamina, etomidato e tiopental). A IOT na qual não se utiliza o bloqueio neuromuscular é uma realidade que cresce paulatinamente nas salas vermelhas de todo o mundo, o que proporciona a fuga dos impactos adversos do uso dos BNM, nomeadamente como reações de hipersensibilidade e a curarização residual pós-operatória. A opção pelo procedimento sem o uso de BNM comumente necessita de injeção de maiores doses das drogas e, consequentemente, de grande quantidade de analgesia e hipnose, estando mais apta a ser suportada em pacientes hígidos que não possuem doenças crônicas. Todavia, é uma técnica possível em grande parte dos pacientes que por ventura hão de precisar de suporte de via aérea avançada, devendo pertencer ao leque de opções no acervo de técnicas de um anestesiologista.[8,10]

No decorrer das últimas três décadas, portanto, advieram diversas alterações que culminaram na menor utilização de BNM em anestesias. A não utilização dos BNM pode ocorrer por inúmeras variáveis, porém, merecem destaques algumas situações mais frequentes: 1) disponibilidade de novos agentes, menos tóxicos e de tempo de ação mais curto, tanto inalatórios como venosos; 2) surgimento da máscara laríngea que sobrepôs-se ao tubo de traqueia de maneira a manter controle sobre a via aérea em diversos procedimentos; 3) menor disponibilidade dos BNM nos serviços de emergência; 4) menor conhecimento dos profissionais médicos, que realizam a SRIA para proceder a IOT, à respeito de suas indicações e uso.[8,10]

Diante do exposto, a necessidade da realização dessa revisão bibliográfica sistemática surge, em grande parte, devido à dificuldade de estabelecer parâmetros (não

somente clínicos, mas também por meio de critérios teóricos) em que o uso dos BNM é indispensável e, também, em contrapartida, quando seu uso pode ser sobrepujado sem prejuízos, e, por ventura, traz vantagens à técnica da IOT.

## OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo identificar os principais pontos em relação ao uso, bem como a real necessidade do bloqueio neuromuscular na indução anestésica da técnica de SRIA na IOT. Caracterizar situações clínicas, em caráter emergencial ou eletivo, onde o uso de BNM é imprescindível e situações em que seu uso pode ser suplantado pelo uso de tão somente opióides, durante o período de pré-tratamento, e sedativos.

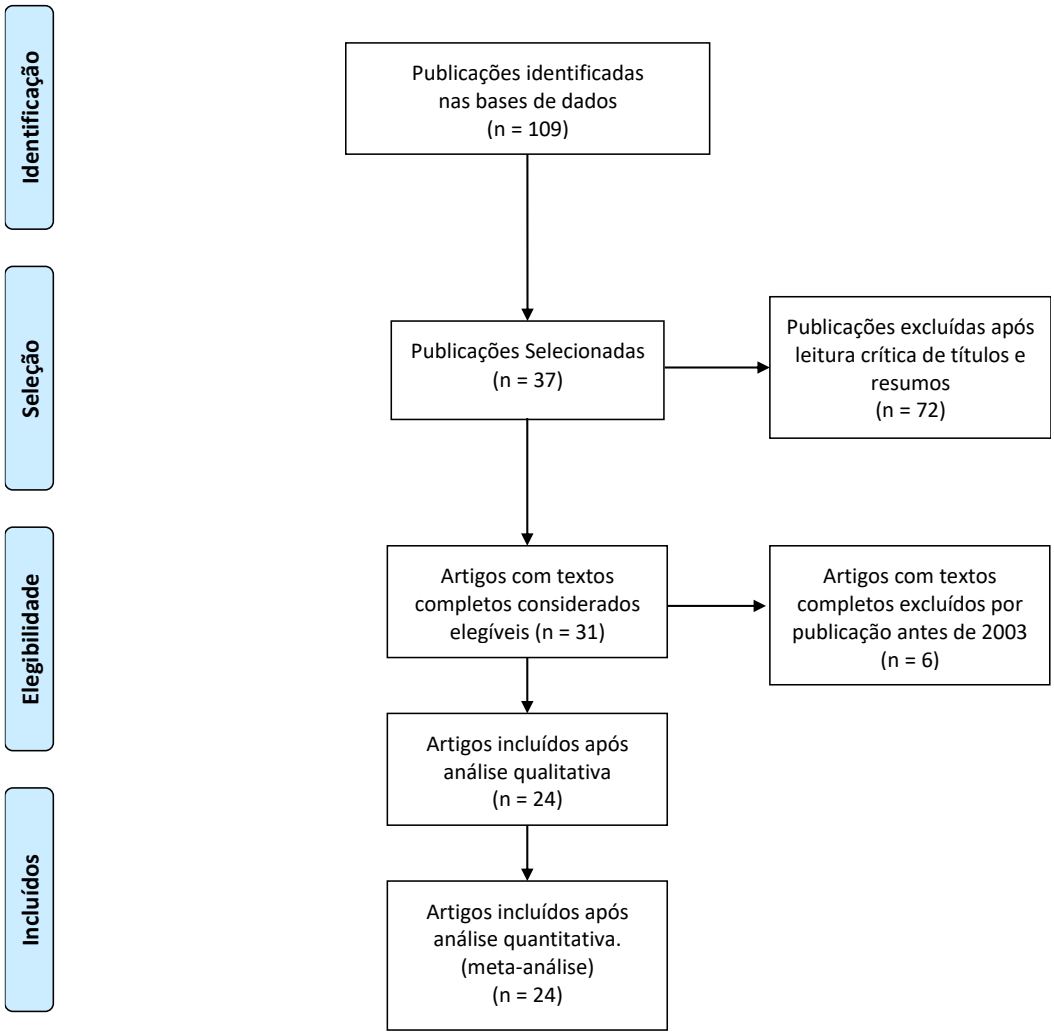
## MÉTODOS

O método utilizado nesse estudo teve como pilar a pesquisa básica estratégica, descritiva quanto ao seu objetivo, com abordagem qualitativa e procedimento através da pesquisa bibliográfica. O tipo de revisão de literatura optado foi a revisão narrativa na qual há a viabilidade de obtenção de conceitos e conhecimentos os quais outros autores exploraram outrora. Para a realização deste trabalho foi elaborada uma revisão narrativa da bibliografia nacional e internacional sobre o assunto abordado: o uso de BNM durante a SRIA para IOT.

As informações foram colhidas através da pesquisa e seleção de publicações de escritores considerados referências no meio acadêmico e então realizada a leitura e análise crítica do conteúdo dos trabalhos selecionados buscando constituir um bom entendimento, aumentando a percepção com clareza sobre o assunto desenvolvido para ter embasamento e êxito durante a formulação da pesquisa. De forma que para os critérios de inserção das referências bibliográficas foram empregados: artigos publicados na língua portuguesa e inglesa indexados nas plataformas de banco de dados bibliográficos Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed (ferramenta de acesso à MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Foram utilizados para esta revisão de literatura um total de 24 artigos. O intervalo de tempo entre os trabalhos escolhidos nesta revisão narrativa é variável: com exceção dos artigos utilizados para contextualização histórica no intuito da familiarização do leitor com o assunto tratado (estes datam de 1880 e 1895, respectivamente), os demais artigos representados constam do período entre 2003 e 2017, com o conteúdo acessível, de

maneira integral ou então que possa ser provido pelo texto de origem, nas bases de dados das plataformas eletrônicas escolhidas. Como descritores e palavras-chave para a pesquisa bibliográfica foram estabelecidos os subsequentes: “Bloqueadores Neuromusculares”; “Intubação Intratraqueal”;“Sequência Rápida para Intubação” e seus respectivos correspondentes em inglês.




## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre setembro e dezembro de 2008 foi realizado um estudo com médicos das Unidades de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva (ANEST); da Pneumologia (PNEUMO) e do Pronto Socorro (PS) do Hospital São Paulo no qual, por meio de um questionário, visou-se documentar preferências quanto ao uso dos fármacos da SRIA. Notou-se que certas práticas que são propostas para a IOT foram referidas pela maior parte dos médicos de unidades de terapia intensiva: a associação de agente hipnótico com opioide constou em 97,6% das respostas, bem como a pré-oxigenação apareceu em 91,8%. O destaque entre os hipnóticos foi o midazolam

(61,2%), no entanto, o etomidato foi o mais escolhido pelos médicos da ANEST, 40%, de forma que em relação aos números da PNEUMO e PS constam 5,9% e 27,3%, respectivamente (p=0,01). O uso de opioide, hipnótico e BNM, nessa ordem, foi a situação apontada por 75% dos médicos da ANEST, em comparação com 35,3% e 68,2% da PNEUMO e da OS. Ademais, a utilização de BNM e a ordem na ministração dos fármacos apontaram divergências significativas em comparação às últimas recomendações, essa situação foi mais explícita nas unidades que não apresentam protocolos exclusivos para IOT ou então nas quais os protocolos em questão não eram cientes pelos médicos atuantes no local.[11]

A boa compreensão a respeito da farmacocinética e farmacodinâmica é de suma importância na opção e no uso otimizado dos fármacos durante a SRIA para IOT. A melhor associação desses medicamentos há de conferir bloqueio neuromuscular, amnésia, hipnose e analgesia no decorrer da IOT, e, quando almejado, proporcionar veloz restauração ao estado pré-anestésico. Critérios em relação a sequência e o tempo em que as drogas serão administradas devem ser determinados de maneira clara, no intuito a proporcionar condições ideais para visualização das cordas vocais através da laringoscopia e então realização da IOT. A opção pela sequência anestésica sem utilizar BNM normalmente necessita maiores quantidades de drogas utilizadas e consequentemente doses maiores de analgesia e hipnose – dessa forma é melhor suportada nas situações em que é feita em indivíduos sem comorbidades. Foi demonstrado, através de pesquisas, que a IOT sem uso de BNM pode ser realizada na maior parte dos pacientes previamente hígidos. Dessa forma, é importante que nas residências médicas em anestesiologia e nos programas de educação essa técnica seja ensinada e transmitida sob supervisão. A IOT sem uso de BNM em adultos e crianças apresenta estudos fundamentados na análise da condição da laringoscopia com consequente IOT, na resposta hemodinâmica e na variação das pressões tanto intraocular quanto intracraniana – bem como o fluxo cerebral e sua velocidade. Tais estudos evoluíram muito recentemente, nos últimos 30 anos, com a descoberta e início do uso de novos fármacos anestésicos e modernos meios de monitorização.[12,13]

Um grande alvo de pesquisa atualmente é a fabricação de um BNM que seja de veloz ação (tanto quanto ao início quanto ao término), não provoque efeitos adversos ou transformações farmacológicas desagradáveis e que não culmine na ocorrência de curarização residual. É importante lembrar que os BNM não apresentam função terapêutica diretamente, mas sim, de maneira adjunta, devendo, desse modo, tentar

desviar de efeitos adversos decorrentes de seu uso. Em relação aos efeitos adversos dos BNM, a succinilcolina merece destaque: sua estrutura similar com a acetilcolina torna o início da ação mais veloz – cerca de 30 a 60 segundos. No entanto, tal similaridade é também culpada pela estimulação de receptores colinérgicos muscarínicos e ganglionares autonômicos causando efeitos adversos importantes, que incluem a hipercalemia, arritmia, espasmo de masseter (trismo), mialgia, prolongação do bloqueio neuromuscular em certas situações e ainda está associado com hipertermia maligna nos pacientes que são propensos e mais susceptíveis. Contudo, em 1992, nos Estados Unidos, houve um caso relatado em que um paciente de faixa etária escolar, até então não diagnosticado, com a doença de distrofia muscular de Duchenne sofreu uma parada cardíaca em decorrência de hipercalemia após o uso de succinilcolina. Dessa forma, a *Food and Drug Administration* (FDA) indicou que usar o bloqueio neuromuscular com succinilcolina em crianças careceria ser, exclusivamente, para IOT de emergência – nas conjunturas em que a pronta obtenção da via aérea seja necessária ou, então, para uso intramuscular em casos em que não estejam disponíveis acessos vasculares. A partir desse momento, a utilização rotineira da succinilcolina diminuiu substancialmente na pediatria.[14,15]

Sobre a resposta de hipersensibilidade na área da anestesiologia: os BNM são dos fármacos mais relacionados com a tal. Situações ocorridas com a succinilcolina foram relatadas primordialmente e então foram iniciadas apurações rigorosas em núcleos de pesquisas sobre alergia, por volta do final dos anos 70, em países da América do Norte, Europa e Oceania. Entretanto, há de se convir que os números reais de ocorrência das reações de hipersensibilidade devido à atos anestésicos é de quantificação complexa, em decorrência das situações de erro no reconhecer da doença, escassez de informações e discordância em investigações e em estabelecer condições clínicas.[15,16]

De uma maneira geral, todos os BNMs são capazes de provocar resposta de hipersensibilidade posto que a maior parte gera a liberação de histamina (em especial os adespolarizantes benzilisoquinolínicos; os aminoesteroides tendem a não liberar histamina). No entanto, o rocurônio, apesar de não liberar histamina, é o que apresenta maior incidência de reações anafiláticas dentre os aminoesteroides, dado seu grande uso clínico e suas propriedades farmacológicas que podem ativar o sistema complemento, cascata da bradicinina ou ativar diretamente mastócitos e basófilos. A hipersensibilidade é associada, principalmente, à rapidez com que é injetado o fármaco.

Os sintomas usualmente são brandos, mas, quando grandes níveis de histamina chegam no organismo, há uma possibilidade de surgir um colapso cardiocirculatório. Em situações extremas, as reações de hipersensibilidade são normalmente intermediadas pela imunoglobulina E (IgE), de forma que o amônio quaternário é o epítopo de maior destaque. Tendo em vista que o amônio quaternário se faz existente na totalidade dos BNM, há a chance de sensibilização cruzada dentre os distintos fármacos, bem como entre tipos de cosméticos, materiais para limpeza e até mesmo alimentos, o que explicita o acontecimento de hipersensibilidade em indivíduos sujeitados a um primeiro contato com o BNM. Meticulosamente, no entanto, o mecanismo de ação da hipersensibilidade ainda não foi descrito na literatura em relação à clínica. No momento atual, já foi disponibilizado a pesquisa de IgE específica para os fármacos cloreto de suxametônio (succinilcolina) e brometo de rocurônio, porém em relação as demais substâncias, o diagnóstico pelas imunoglobulinas dosadas não é específico ainda.[15]

Como importante inquietação a respeito do uso dos BNM, ainda há a relação com os efeitos residuais dessas drogas. Uma possível maneira de assegurar efeitos residuais ausentes seria a metabolização em substâncias inativas de toda a droga ou sua eliminação completa após o término do procedimento anestésico. No entanto, uma fração que foi injetada da droga, com frequência, ainda permanece no corpo de maneira ativa após o término da anestesia, o que acarreta certo nível de bloqueio residual, tornando complexo o diagnóstico na prática clínica. São atribuídos muitos sinais clínicos e sintomas, de forma errada, aos efeitos residuais de outros fármacos anestésicos como os hipnóticos, opioides e os anestésicos de via inalatória. A enorme variação na resposta e tempo de efeito dos BNM, em especial os aminoesteroides, inviabiliza antever o paciente que virá a ter curarização residual. Há variação de ocorrência desse quadro entre 15 e 88%, segundo estudos, e com maior incidência em situações quando há um menor tempo de procedimento. No entanto, até em procedimentos de maior tempo, como cirurgias longas, nas situações em que os BNM de intermediária duração são utilizados em uma única dose na indução anestésica, um cenário de curarização residual não pode ser descartado.[15]

A sedação sem o uso de BNM pode ser aplicada em certas condições como: 1) via aérea reconhecidamente de difícil acesso e com patência dependente de seu tônus muscular ou de sua configuração característica. Para exemplificar tal condição: obstrução da via aérea, queimadura de face com edema de glote, micrognatia, abscesso em via aérea superior, e outros. Nestas situações, a paralisia poderia acarretar na

incapacidade de conservar a via aérea patente; 2) Condições em que já há relaxamento muscular o bastante, tanto por implicações de acometimento do sistema nervoso central (rebaixamento de consciência ao coma, de qualquer etiologia) quanto por alterações periféricas (Síndrome de Guillain-Barré, etc.).[17]

No entanto, ainda que informações divergentes na literatura à respeito sejam frequentes, é razoável a quantidade de vezes em que a IOT é realizada sem uso BNM em locais de terapia intensiva, apresentando como justificativa para esse não uso dos BNM situações diferentes das mencionadas acima. Essa técnica pode ser justificada, acredita-se, por causa de 1) maior domínio farmacológico, por parte dos médicos, dos agentes sedativos – o que proporciona uma melhor sedação e, ainda, relaxamento muscular, ainda que na falta do BNM. A quantidade sugerida, pelos protocolos de anestesiologia, de midazolam, fentanil, cetamina e tipental parecem ser excedidas comumente nessas situações. E ainda, o menor conhecimento à respeito dos BNM dificulta a elaboração de grandes protocolos de IOT; 2) o fato de que indivíduos em UTIs apresentam com frequência distúrbios e comprometimento sensorial (por exemplo, quadros de sepse, distúrbios ácido-base, asfixia, etc.) o que resulta em menor tônus muscular. É importante lembrar que tais práticas alternativas não estão livres de complicações como lesão de via aérea, hipotensão, bradicardia e até parada cardiorrespiratória já foram relatados com consequência de uma técnica de IOT sem BNM. A observação do acontecimento de efeitos adversos e suas devidas notificações devem colaborar para a determinação da real incidência das complicações levantadas. É válido frisar que grande parte dos estudos sobre a questão engloba indivíduos saudáveis, em procedimentos eletivos e sem alterações de via aérea. Dessa forma, a mesma simetria com pacientes enfermos, com comorbidades, em procedimentos de emergência e com alterações anatômicas de via aérea não deve ser aplicada: a quantidade da dose necessária e a combinação das drogas sugeridas podem acarretar efeitos adversos importantes.[17,18,19,20,21]

Uma revisão realizada através de 34 ensaios clínicos randomizados que incluiram 3565 pacientes que foram submetidos a vários procedimentos cirúrgicos nos departamentos hospitalares demonstrou que o uso de BNM pode criar as melhores condições para IOT e também reduz o risco de desconforto ou lesão de via aérea superior após a IOT. A maioria dos estudos foi realizada em países de alta renda e a maioria dos pacientes estava em cirurgia eletiva. Os ensaios incluíram pacientes de ambos os sexos; a maioria era saudável e não-obesa, e os membros da equipe não

esperavam dificuldades ao colocar o tubo na traqueia. Dessa forma, foi demonstrado que o uso de BNM pode estabelecer melhor condição para a introdução de um tubo na traqueia no decorrer da anestesia geral, e, portanto, quando um BNM é evitado, o risco potencial de dor ou lesão na garganta após introdução do tubo é aumentado.[22]

Um estudo dinamarquês demonstrou que entre os pacientes submetidos à cirurgia não agendada, de emergência, a *odds ratio* (OR) de intubação difícil foi de 3,10 (2,69 - 3,57, P, 0,0001) para aqueles anestesiados sem o uso de BNM. Os que foram submetidos à cirurgia eletiva, a OR de intubação difícil foi de 1,26 (1,18 - 1,35, P, 0,0001) para aqueles anestesiados sem o uso de BNM. Esses dados sugerem que, independentemente da prioridade cirúrgica, o risco de DIT foi maior em pacientes anestesiados e intubados sem o uso de BNM, e o impacto de evitar o uso de BNM no risco de DIT foi maior para pacientes não eletivos. A covariância dicotomizada de evitar o uso de BNM (em oposição ao uso de BNM) foi estatisticamente bastante associada com a falha na IOT. Em uma análise multivariada, a OR foi de 1,72 (1,21 - 2,43, P, 0,0001) para "evitar o BNM". O modelo neste caso incluiu ajustes para o IMC como uma covariável contínua; pontuação na escala de Mallampati; sexo masculino; intubação prévia difícil; e idade também foram significativamente associados com a falha na IOT nesta análise multivariada.[23]

Ainda, qualquer que seja a abordagem e a situação clínica em questão, certos autores afirmam que o não uso do BNM em nenhuma hipótese melhora as condições de intubação e pode, inclusive, torná-las significativamente piores, ocasionalmente com sérias consequências. Eventos adversos menores relatados em associação com intubação sem BNM são mais frequentes do que nos pacientes que recebem o bloqueio neuromuscular. [23,24]

A IOT com tão somente uso da sedação, sem paralisia motora através dos BNM, é amparada como possibilidade segura (garantiria espontaneidade da respiração do indivíduo), no entanto, pode acarretar em maior tempo de procedimento, o que leva maiores riscos: a maior quantidade usada de sedativos, no intuito de promover a condição mais propícia para a IOT, não raramente supera a dose que conservaria o *drive* de ventilação, gerando comumente situações de apneia. Além do mais, quantidade maior de sedativo acarreta maiores efeitos hemodinâmicos e apresentam tempo de ação inesperado. Estudos que comparam a SRIA e a IOT com sedação porém sem bloqueio muscular explanam que a SRIA é uma técnica com menor índice de complicação, sendo, portanto, mais segura.[17]

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura nacional e internacional expõe práticas de êxito na IOT sem BNM e apenas com agentes hipnóticos e analgésicos. O procedimento proporciona uma possibilidade válida quando tais medicamentos são contraindicados ou seus efeitos adversos indesejáveis. Ainda, boa parcela de profissionais médicos realizam rotineiramente a técnica de indução anestésica para IOT sem o uso de BNM, com exceção de quando há situações clinicamente indicadas. Fazer recomendações específicas e estabelecer parâmetros clínicos e teóricos para realização de IOT sem BNM é uma questão complicada visto que a prática médica é usualmente embasada por experiências pessoais e, dessa forma, a quantidade de dose usada das drogas e a combinação dos medicamentos costuma variar bastante entre os profissionais médicos.

Embora a IOT sem BNM seja possível em grande parte dos pacientes e venha se mostrando, de uma maneira geral, alternativa viável e segura, o uso do BNM e consequente relaxamento muscular durante a SRIA não deve ser descartado, principalmente por proporcionar melhores condições para a realização da IOT (melhor visualização de via aérea e maior facilidade para introdução do tubo na traqueia), e ainda promover maior proteção, com menor risco de lesão, das vias aéreas, menos complicações como hipotensão, bradicardia, diminuição ou mesmo perda do *drive* ventilatório (o que causaria apneia) e ainda parada cardíaca.

Dessa forma é de suma importância para o profissional médico e principalmente os da área da anestesiologia conhecer as diferentes técnicas possíveis para a indução anestésica na IOT e os medicamentos disponíveis nas unidades em que trabalham, tendo conhecimento de suas associações, indicações e contraindicações, bem como seus efeitos adversos, para que então possam optar pela melhor técnica em cada situação específica.

## REFERÊNCIAS

1. Martins KC, Oliveira AMLS, Ferreira AR. Rapid sequence intubation: a practical approach for the pediatrician in the emergency room. Rev Médica de Minas Gerais. 2013; 23(2): 213-220.
2. Reed MJ, Dunn MJG, McKeon DW. Can an Airway Assessment Score Predict Difficulty At Intubation In The Emergency Department? Emerg Med J. 2005; 22: 99-102.
3. Magboul MA. The Dilemma of Airway Assessment and Evaluation. The Internet Journal of Anesthesiology. 2004; 10(1): 1-8.
4. Macewen W. Clinical observations on the introduction of tracheal tubes by the mouth instead of performing tracheotomy or laryngotomy. Br Med J. 1980; 2(1022): 163-165.
5. Kirstein A. Autoskopie des larynx und der trachea. Berlin Klinische Wochenschrift.

1895; 32: 476-478.
6. Talmage DE. Miller's Anesthesia, 6th Edition. Anesthesiology. 2005; 103(3): 673-674.
7. Tallo FS, Guimarães HP, Lopes RD, Lopes AC. Intubação orotraqueal e a técnica da sequência rápida: uma revisão para o clínico. Rev Bras Clin Med. 2011; 9(3): 211-217.
8. Mace SE. Challenges and Avances in Intubation: Rapid Sequence Intubation. Emerg Med Clin North Am. 2008; 26(4): 1043-1068.
9. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. Br J Anaesth. 2005; 94:150-158
10. Reynolds SF, Heffner J. Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. Chest. 2005;127(4): 1397-1412
11. Yamanaka CS, Góis AFT, Vieira PCB, Alves JCD, Oliveira LM, Blanes L, et al. Intubação orotraqueal: avaliação do conhecimento médico e das práticas clínicas adotadas em unidades de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(2): 103-111.
12. Bettelli G. Wich muscle relaxants shoud be used in Day surgery an when. Curr Opin Anaesthesiol. 2006; 19(6):600-605.
13. Morton NS. Tracheal intubation without neuromuscular blocking drugs in children. Pediatr Anesth. 2009;19(3): 199-201.
14. Meakin GH. Role of muscle relaxant in pediatric anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2007; 20(3): 227-231.
15. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. Anesthesia. 2009; 64(suppl. 1):10-21.
16. Baillard C, Adnet F, Borron SW, Racine SX, Kaci FA, Fournier JL, et al. Tracheal intubation in routine practice with and without muscular relaxation: an observational study. Eur J Anaesthesiol. 2005; 22(9): 672-677.
17. Amantéa SL, Piva JP, Zanella MI, Bruno F, Garcia PCR. Acesso rápido à via aérea. Jornal de Pediatria. 2003;79(Supl.2): S127-S138.
18. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impacto n postoperative upper airway discomfort. Br J Anaesth. 2007; 99(2) :276-281.
19. Crawford MW, Hayes J, Tan JM. Dose-response of remifentanil for tracheal intubation in infants. Anesth Analg. 2005; 100(6): 1599-1604.
20. Politis GD, Frankland MJ, James RL, ReVille JF, Rieker MP, Petree BC. Factors Associated with successful tracheal intubation of children with sevoflurane and no muscle relaxant. Anesth Analg. 2002; 95(3): 615-620.
21. Lerman J, Houle TT, Matthews BT, Houck J, Burrows FA. Propofol for tracheal intubation in children anesthetized with sevoflurane: a dose-response study. Pediatr Anesth. 2009;19(3) :218-224.
22. Lundstrøm LH, Duez CH, Nørskov AK, Rosenstock CV, Thomsen JL, Møller AM, et al. Avoidance versus use of neuromuscular blocking agent for improving conditions during tracheal intubation or direct laryngoscopy in adults and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017:1 -145.
23. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Gätke MR, Wetterslev J, et al. Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult

tracheal intubation: a cohort study of 103,812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. Br J Anaesth. 2009; 103(2):283-290.
24. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. Br J Anaesth. 2007; 99(2): 276–281.

# TERAPIA ANTICOAGULANTE NA FIBRILAÇÃO ATRIAL: COMPARAÇÃO ENTRE XABANS E WARFARINA

*ANTICOAGULATION THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION: COMPARISON BETWEEN XABANS AND WARFARIN*

***Lucas N. Oliveira[1]; Mario C. A. Perez[2]***

Descritores: Fibrilação Atrial; Anticoagulantes; Varfarina; Inibidores do Fator Xa; Eficácia; Segurança.
Keywords: Atrial Fibrillation; Anticoagulants; Varfarina; Factor Xa Inhibitors; Efficacy; Safety.

**RESUMO**

**Introdução:** Antagonistas da vitamina K (como a varfarina) são drogas de escolha na prevenção de eventos trombóticos em pacientes com fibrilação atrial independentemente de sua duração (paroxística ou persistente). Porém, o uso de tais agentes demanda a instituição de monitoramento frequente e constantes ajustes de dose. Apixaban, edoxaban e rivaroxaban, fármacos inibidores do fator Xa, fazem parte dos chamados Novos AntiCoagulantes Orais (NOAC), agentes que também possuem efeitos antitrombóticos e que têm se mostrado tão eficazes quanto a varfarina na redução da ocorrência de eventos cardioembólicos neste grupo de pacientes. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança dos NOAC em relação à varfarina em portadores de fibrilação atrial. **Métodos:** Uma pesquisa foi elaborada nas plataformas Cochrane, PubMed e SciELO, com busca por ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com amostragens significativas, que buscassem comparar o uso de varfarina com pelo menos um NOAC. **Resultados:** Cinco estudos foram selecionados, incluindo um total de 57.269 pacientes. Os NOAC mostraram não inferioridade e superioridade em relação à varfarina na maioria dos ensaios clínicos analisados. A utilização dos NOAC levou a menores taxas de acidente vascular encefálico, embolia sistêmica, sangramentos, hemorragia intracraniana e interrupções temporárias do tratamento, embora tenha aumentado o risco de sangramentos de origem gastrointestinal. **Conclusões:** Em pacientes com fibrilação atrial, os NOAC parecem ser superiores à varfarina, melhor prevenindo a ocorrência de fenômenos cardioembólicos e diminuindo o risco de hemorragias fatais, resultando, assim, em uma menor taxa de mortalidade global.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Vitamin K antagonists (warfarin) are drugs of choice in preventing

thrombotic events in patients with atrial fibrillation, regardless of its duration (paroxystic ou persistent), although their correct use requires frequent monitoring and constant dose adjustments. The new inhibitors of factor Xa apixaban, edoxaban and rivaroxaban are part of the so-called New Oral AntiCoagulants (NOACs), drugs that also have antithrombotic effects. Such agents have been shown to be as effective as warfarin in reducing the incidence of cardioembolic events in that group of patients. **Objective:** To rate the efficacy and safety of NOACs in relation to warfarin in the prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation patients. **Methods:** A research was conducted on the Cochrane, PubMed and SciELO platforms, searching for randomized double-blind clinical trials with significant samples that compared the efficacy and safety of warfarin against at least one NOAC. **Results:** Five studies were selected, including an amount of 57,269 patients. In most of the clinical trials analyzed, the NOACs showed no inferiority and in fact superiority over warfarin. The administration of NOACs led to lower rates of stroke, systemic embolism, bleeding, intracranial hemorrhage, and temporary discontinuation of treatment, although the risk of gastrointestinal bleeding was increased. **Conclusions:** In patients with atrial fibrillation either paroxystic or persistent, the NOACs appear to be superior to warfarin, better preventing cardioembolic phenomena and reducing the risk of fatal hemorrhages. Their use also seems to result in lower overall mortality.

## INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais comum[1-4]. Apesar de já frequente, é uma condição mórbida que vêm se tornando cada vez mais prevalente em nosso meio e também a nível global.[1-3] Este fato se correlaciona principalmente com o aumento da expectativa de vida média dos indivíduos e consequente expansão do tempo associado à maior vulnerabilidade para aquisição de comorbidades cardiovasculares, como doença isquêmica e/ou doença hipertensiva, condições que fariam parte da etiopatogenia da condição[3]. A FA é mais comum nos homens do que nas mulheres[1-2]; porém, isoladamente, como fator de risco independente, ela é capaz de elevar o risco de morte, por qualquer causa, em duas vezes nas mulheres e 1,5 vezes nos homens, o que manteria uma equivalência dos sexos no quesito de sobrevivência[2].

Neste tipo de arritmia, a descontinuidade do ritmo cardíaco fisiológico se origina por fenômenos de reentrada nos átrios.[1,2,4] Tais fenômenos podem ter sua gênese com base em predisposição genética, doença cardíaca estrutural, hipertensão arterial,

diabetes *mellitus* e consumo de álcool. A própria fibrilação atrial paroxística é descrita como fator de risco independente para episódios futuros.[1,2] Estes fenômenos promovem a ativação de fibroblastos e aumento da deposição de tecido conjuntivo e fibrose, ocasionando o denominado remodelamento estrutural cardíaco. Em concomitância, ocorre também o remodelamento eletrofisiológico, no qual a expressão dos canais iônicos do músculo cardíaco se altera, promovendo *downregulation* dos canais de $Ca^{2+}$ ao mesmo tempo em que ocorre *upregulation* dos canais de $K^{+}$.[4] Estas alterações diminuem o tempo do potencial de ação, promovendo uma rápida repolarização atrial, o que aumenta a probabilidade de ocorrerem fenômenos de reentrada. [1,2,4]

O comprometimento da atividade elétrica cardíaca resulta em déficit mecânico importante, que promove a formação de uma câmara cardíaca incapaz de impulsionar o sangue para a frente. Independentemente do tempo de duração da FA, seja paroxística ou persistente/permanente, a presença de estase sanguínea associada a lesão cardíaca estrutural, seguida por alteração da coagulação sanguínea no interior do átrio, completa a tríade de Virchow, favorecendo a formação de trombos principalmente na aurícula esquerda[1,2,4]. Os trombos intracardíacos, por sua vez, podem se deslocar, levando à ocorrência de fenômenos tromboembólicos como acidente vascular encefálico (AVE), principalmente, mas também oclusão arterial aguda de membros e infartos renais, esplênicos, mesentérios e até do próprio miocárdio. [1-4]

Distintamente dos fenômenos tromboembólicos não-cardíacos, aqueles originados no coração são consideravelmente maiores e, portanto, quando embolizados, determinam uma área isquêmica mais ampla.[1,2] Apesar do risco até cinco vezes maior da ocorrência de AVE, pacientes com FA podem apresentar-se assintomáticos. Sintomas como palpitações, fadiga, tontura, letargia, dispneia e insônia podem estar presentes; porém, não são específicos, sendo frequentemente negligenciados, de forma que um AVE grave pode ser a primeira manifestação de uma FA efetivamente ou aparentemente silenciosa.[1-4] Tais fenômenos embólicos são grandes determinantes do prognóstico do paciente com FA, pois possuem influência direta sobre seu desfecho clínico, incluindo aspectos relativos a morbimortalidade.[1,2]

Na avaliação do paciente com FA, com vistas à estratificação do risco cardioembólico, o escore mais utilizado é o $CHA_2DS_2$-VASc.[1,2] Este escore resultou de uma adaptação do antigo escore $CHADS_2$ com o objetivo de diminuir o valor preditivo negativo para pacientes de baixo risco e, assim, aumentar a sensibilidade do teste para aqueles indivíduos potencialmente beneficiados da terapia anticoagulante.[1] O novo

escore leva em consideração a presença dos seguintes critérios: insuficiência cardíaca sistólica; hipertensão arterial sistêmica; diabetes *mellitus*; idade (entre 65 e 74 anos ou superior a esta última); histórico de AVE isquêmico prévio; histórico de outros eventos vasculares; e sexo feminino.[1,2]

Uma pontuação no escore $CHA_2DS_2$-VASc ≥ 2 indica alto risco cardioembólico, podendo o paciente, portanto, se beneficiar da terapia anticoagulante crônica. A presença de 1 ponto no score classifica o paciente como de risco moderado, indicando a anticoagulação na maioria das vezes, enquanto que caso a pontuação seja zero, denominada "*true low risk*", não estaria indicada a anticoagulação crônica. Pacientes que possuem FA valvar, isto é, concomitante à presença de válvula protética ou doença valvar (principalmente estenose mitral), têm indicação de anticoagulação profilática crônica independentemente da avaliação de risco cardioembólico por qualquer escore, devido à maior propensão à formação de trombos que estas condições proporcionam.[1,2]

Uma vez definida a necessidade de anticoagulação plena, deve-se proceder a avaliação do risco de sangramento do paciente preferencialmente através do score HAS-BLED. Um escore > 3 indica maior risco de hemorragia pelo anticoagulante. Apesar de poder identificar pacientes com potencial de complicações hemorrágicas, é importante assinalar que esse escore não contraindica a instituição da anticoagulação, uma vez que a relação risco-benefício tende no sentido da realização da anticoagulação devido aos fenômenos cardioembólicos que ameaçam a vida do paciente.[1,2] A tênue relação entre anticoagular e sangrar *versus* não anticoagular, porém adoecer, têm incitado a procura por fármacos que operem de forma mais segura e precisa, com posologia fácil e de baixo custo, e que possuam menos efeitos adversos.[1,2,5]

O anticoagulante oral classicamente e ainda mais comumente empregado no tratamento da FA é, sem dúvidas, o antagonista da vitamina K varfarina.[1,2,5] Porém, devido ao seu efeito pró-coagulante precoce, esse fármaco geralmente não é iniciado de forma isolada na FA. Concomitante a ele, podemos utilizar uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), como a enoxaparina, que assegura uma anticoagulação imediata enquanto o varfarina atua em segundo plano; posteriormente, com a estabilização do efeito anticoagulante promovido pelo varfarina, torna-se possível a utilização exclusiva deste fármaco, retirando-se a HBPM do esquema terapêutico. Além deste cuidado, deve-se estar atento à necessidade de se acompanhar o efeito anticoagulante promovido, com subsequentes alterações da dosagem do anticoagulante, em função dos resultados de exames laboratoriais.[1,2] Nesse sentido, o índice internacional normalizado (INR),

derivado do tempo de protrombina (TP), deve se encontrar entre 3 e 4 para permitir a retirada da HBPM e a manutenção com varfarina isoladamente, bem como para que sejam feitos os ajustes de dose posteriormente. Dessa forma, os gastos laboratoriais, pessoais e físicos são, portanto, evidentes.[1,2,5]

Nesta perspectiva de mercado, surgiram "novos anticoagulantes orais" (NOAC) que, apesar de já estarem disponíveis na prática clínica há cerca de uma década, na realidade brasileira têm mostrado recentemente um evidente crescimento em sua utilização.[1] Entre os chamados NOAC, estão incluídos os inibidores diretos do fator Xa da coagulação (os chamados "xabans"), fármacos que atuam em um momento crucial da cascata da coagulação, a via final comum, inativando tanto suas vias intrínseca quanto extrínseca. Por conta dessa atuação seletiva, quando comparados com os anticoagulantes convencionais, esses agentes estariam implicados em efeitos colaterais e reações adversas diferentes e/ou em menor intensidade.[1,2,5]

Os NOAC inibidores do fator Xa mais utilizados e estudados para este fim são o apixaban, rivaroxaban e edoxaban. Todos possuem uma posologia mais fácil e aparentemente melhores resultados que a terapia de anticoagulação padrão com antagonistas da vitamina K.[1,2,5] Apixaban e edoxaban são inibidores reversíveis do fator Xa, cuja absorção intestinal não é alterada conforme o tipo de alimentação.[1,2,4,5] Sua metabolização é feita pelo citocromo CYP3A4, podendo, portanto, ocorrer interações medicamentosas com antifúngicos, macrolídeos e outros antibióticos. Sua excreção é majoritariamente fecal, mas esses fármacos também podem ser excretados por via renal. Rivaroxaban é outro inibidor reversível do fator Xa que também não tem sua absorção alterada pela alimentação. Entretanto, esse agente difere dos outros xabans por ter um terço da dose excretada por via renal, sem metabolização, sendo que o restante sofre metabolização hepática pelo mesmo citocromo (CYP3A4). Além das interações relacionadas a esse citocromo, esta droga apresenta interação medicamentosa com potentes inibidores da glicoproteína-P como a quinidina e amiodarona.[5]

Resta uma análise dos últimos ensaios clínicos envolvendo esta classe de fármacos, para melhor avaliar sua não inferioridade e possível superioridade em relação ao uso padrão de varfarina, que se constitui no objetivo central deste trabalho.

## OBJETIVOS

### Objetivo Primário

Avaliar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais em relação à

combinação varfarina + HBPM em ensaios clínicos randomizados no tratamento da FA não valvular.

Objetivos Secundários

- Avaliar a não-inferioridade dos NOAC em relação à combinação varfarina + HBPM no tratamento da FA não valvular;
- Definir, dentre os NOAC analisados, aquele de maior superioridade em relação à combinação varfarina + HBPM.

## MÉTODOS

Para a pesquisa dos ensaios clínicos foi realizada busca nas plataformas científicas *Cochrane Library*, PubMed e SciELO com o uso das palavras-chave *atrial fibrillation*, *anticoagulation*, *xaban* e *varfarina*, com data mínima estipulada de 2010. Os ensaios clínicos selecionados necessariamente precisavam ter as seguintes características: 1) trabalho multicêntrico; 2) avaliação de fármacos que tenham como ação principal a inibição direta do fator Xa em comparação a antagonistas da vitamina K; 3) perfil de amostragem semelhante entre os estudos; 4) amostragem mínima de 1000 (mil) pacientes; 5) amostragem de pacientes com FA não valvar; 6) trabalhos sem discriminação dos pacientes em função da presença ou não de insuficiência renal. Foram excluídos da amostragem artigos que restringiam sua análise a população residentes em áreas geopolíticas limitadas (como certos países). Porém, mesmo alguns artigos identificados durante a busca, mas que não se adequavam aos critérios de inclusão nessa análise sistemática, foram utilizados para a montagem do corpo do artigo. Neste contexto, foram captados artigos sobre epidemiologia, manuais e *guidelines* governamentais.

Ao todo, foram selecionados 5 ensaios clínicos: ARISTOTLE, EMANATE, ENGAGE AF-TIMI 48, ENSURE-AF e ROCKET-AF. Esses estudos tiveram seus resultados analisados em três tempos. No primeiro, cada trabalho foi analisado individualmente, levando em consideração suas peculiaridades e achados estatísticos amplos, abrangendo diversos resultados que os pesquisadores julgaram importante durante a investigação; em um segundo momento, foi realizada a comparação entre seus principais resultados, ponderando suas conclusões e a expressão estatística de cada estudo. Por fim, em um terceiro tempo, foi realizada a reestruturação dos dados dos artigos que revelaram apresentar relevância estatística em sua análise. Para tanto, os dados foram reorganizados em planilhas da plataforma de software Excel® (*Microsoft*

*Corporation Inc.* – USA) em dois grupos relacionados com desfechos de eficácia (AVE ou embolismo sistêmico) e segurança (ocorrência de hemorragia maior ou não-maior com relevância clínica) relacionados a cada fármaco e estudo. Os dados foram dispostos de modo a compor um denominador comum das taxas de ocorrência em cada estudo de maneira proporcional à sua amostragem. Através dessa nova formatação, tornou-se possível comparar os achados dos estudos e retirar conclusões que contemplassem os objetivos propostos nesta análise.

## ANÁLISE DE DADOS

I. ARISTOTLE

O estudo ARISTOTLE se constitui num estudo duplo-cego, *double-dummy*, desenhado com o objetivo primário de determinar se apixaban teria não inferioridade em reduzir a taxa de AVE ou outro embolismo sistêmico em pacientes com FA quando comparado ao varfarina.[6-8] Foi administrado 5mg de apixaban duas vezes ao dia, com correção de dose para renais crônicos, e para o restante da amostra, varfarina 2mg, inicialmente, e ajuste de dose até manutenção de INR entre 2-3. O desfecho primário de eficácia foi o tempo para ocorrência de AVE ou embolismo sistêmico e de segurança foi hemorragia *major* (HM) de acordo com critérios estabelecidos pela *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH).[6,7]

A amostragem do estudo incluiu pacientes que estavam em franca fibrilação atrial ou *flutter*, ou, ainda, pacientes que tiveram 2 ou mais episódios de fibrilação atrial ou *flutter* documentado por eletrocardiograma com 12 derivações, com pelo menos 2 semanas de intervalo entre as arritmias, em até 12 meses antes do início do estudo. Associado a isto, pelo menos um dos critérios abaixo foi requerido: idade de 75 anos ou mais; ter tido previamente um AVE, ataque isquêmico transitório (AIT) ou embolia sistêmica; insuficiência cardíaca sintomática nos últimos 3 meses ou fração de ejeção menor que 40%; diabetes *mellitus*; hipertensão arterial sistêmica (HAS) com necessidade de tratamento medicamentoso.[6,7]

O estudo se iniciou com um total de 18.201 pacientes e teve duração de dois anos. Um total de 9.120 pacientes foram selecionados para a utilização do apixaban, enquanto que os 9.081 restantes ficaram alocados no grupo da varfarina.[6,7] A idade média da amostra era de 70 anos, sendo 35,5% mulheres. A pontuação no escore $CHADS_2$ tinha média de 2,1. Dentre os pacientes em uso de apixaban, 25,3% descontinuaram o estudo, tendo 3,6% evoluído para morte (n ≈ 83), enquanto que, no grupo da varfarina, 27,5%

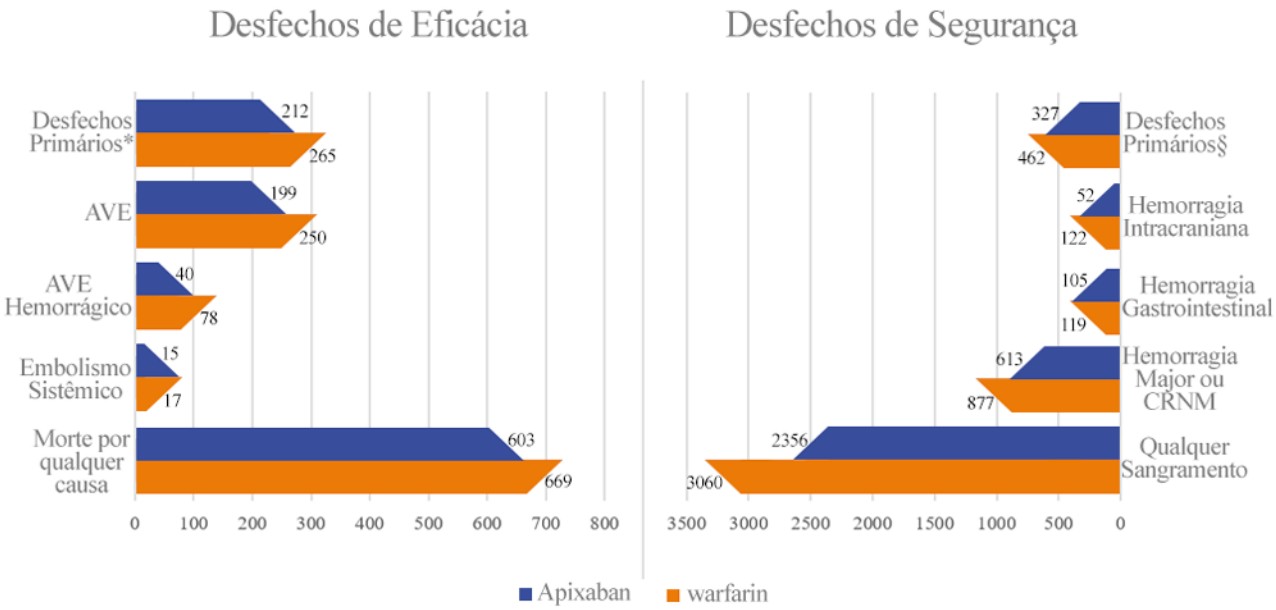
descontinuaram o tratamento e 3,8% evoluíram para morte (n ≈ 94).[6]

Em relação à ocorrência de AVE, a taxa de acidentes de origem isquêmica/desconhecidos foi 8% menor no grupo do apixaban, ocorrendo em 163 pacientes desse grupo contra 176 no grupo do varfarina. Quanto à incidência de AVE hemorrágico, a taxa foi 49% menor no grupo em utilização do apixaban, ocorrendo transformação hemorrágica em 12 pacientes em uso desse fármaco e em 20 daqueles em uso de varfarina. AVE fatal ocorreu em 42 pacientes com apixaban e em 67 com varfarina.[6]

A taxa de morte por qualquer etiologia foi maior no grupo em uso de varfarina (taxa de 3,52% por ano *versus* 3,94% por ano). A taxa de morte por causas cardiovasculares (incluindo AVE hemorrágico) também foi maior no grupo controle (2,02% *versus* 1,80% no grupo em uso de apixaban), ao passo que na avaliação de morte por causas não cardiovasculares (excluindo AVE hemorrágico), tal taxa foi de 1,14% por ano no grupo do apixaban *versus* 1,22% no grupo do varfarina.[6]

Segundo os autores do presente estudo, a taxa de hemorragia foi de 25,8% por ano no grupo do varfarina *versus* 18,1% no grupo da intervenção (apixaban). De forma análoga, HM ocorreu em 327 pacientes em uso de apixaban e em 462 pacientes com varfarina (Gráfico 1).[6] Dentre todos os fenômenos hemorrágicos, aquele de maior impacto negativo no prognóstico dos pacientes foi o sangramento intracraniano, que ocorreu mais vezes no grupo em uso de varfarina (122 casos *versus* 52 em uso de apixaban) como demonstrado no gráfico 1, tendo mortalidade global média de 44,2% em 30 dias.[6,8] Considerando todo o período de tratamento, o uso do apixaban gerou uma redução relativa na taxa de HM de 27%.[6]

**Gráfico 1: Número Absoluto de Desfechos de Eficácia e Segurança em Amostragem ARISTOTLE**




*Número absoluto de desfechos primários de eficácia caracteriza-se pela presença de AVE de qualquer natureza e/ou embolismo sistêmico utilizando como amostragem a intention-to-treat population. §Número absoluto de desfechos primários de segurança caracteriza-se pela presença de HM segundo critérios ISTH na safety population. É notável a menor quantidade de casos absolutos em todos os desfechos apresentados quando utilizado apixaban como droga durante o tratamento neste estudo.

Nesse estudo, houve uma relação importante entre as ocorrências de HM e de eventos trombóticos; a ocorrência desse tipo de sangramento aumentou o risco de eventos trombóticos nos próximos 30 dias corridos de maneira significativa em ambos os grupos.[8] Apesar deste fator, não foram observadas diferenças consideráveis no risco de morte e eventos trombóticos nos pacientes com HM dentre os grupos analisados. Porém, como houve menor número de casos de HM envolvendo o uso de apixaban (361 *versus* 487 em uso de varfarina na *intention to-treat population*), uma menor quantidade absoluta de mortes foi identificada neste grupo.[6,8]

Em síntese, os resultados do estudo ARISTOTLE sustentaram a visão de que o uso de apixaban poderia se associar a uma redução na incidência de AVE isquêmico e morte por todas as causas e por causas cardiovasculares, tendo também se associado a uma redução na incidência de sangramentos, incluindo hemorragia intracraniana e outros eventos maiores como o AVE hemorrágico, considerado o maior efeito benéfico da droga neste estudo.[6,8]

II. EMANATE

O estudo EMANATE foi um estudo descritivo, duplo-cego, sem teste de hipóteses, realizado em 2,5 anos e desenhado com o objetivo de avaliar o desfecho clínico de pacientes com FA em uso de apixaban em comparação com varfarina em um cenário de cardioversão.[9,10] Foram avaliados desfechos de eficácia (AVE, embolia sistêmica e qualquer causa de morte) e de segurança (HM e hemorragia segundo o modelo CRNM

– *Clinical Relevant Non-Major Bleeding*). Para tanto, foram selecionados pacientes com FA confirmada por eletrocardiograma de 12 derivações e em uso de anticoagulação por menos de 48 horas previamente ao início do estudo. O desenho do estudo contemplava o uso de anticoagulante até 30 dias após a cardioversão ou, caso esta não estivesse indicada, até um máximo de 90 dias.[10] Foi utilizada a dose diária de 5 mg de apixaban, com correção da dose para renais crônicos. Cinco doses de Apixaban foram administradas antes da cardioversão. Se a cardioversão imediata estivesse planejada, eram administrados 10 mg de apixaban pelo menos 2 horas antes do procedimento.[9]

De um total de 1.500 pacientes envolvidos no estudo, 753 receberam apixaban, enquanto que 747 receberam varfarina/heparina. O $CHA_2DS_2$-VASc médio da amostra foi de 2,4 e a idade média, de 64,6 anos. No seguimento, nenhum paciente em uso de apixaban desenvolveu AVE, enquanto que 6 pacientes em uso de varfarina o desenvolveram. Houve 2 mortes entre os pacientes alocados para uso de apixaban e uma no grupo controle; porém, as mortes ocorridas em pacientes em uso de apixaban foram atribuídas a outras causas identificadas, não tendo relação com a anticoagulação nem com a FA. Três pacientes desenvolveram HM em uso de apixaban, ao passo que isto ocorreu em 6 indivíduos em uso de heparina/varfarina. Onze pacientes com apixaban desenvolveram CRNM, enquanto que 13 eventos ocorreram em vigência do uso de heparina/varfarina. Não houve nenhum AVE ou embolismo sistêmico naqueles que receberam tratamento com apixaban antes da cardioversão; porém, foram registrados uma morte, um sangramento maior e 4 CRNM.[9]

Previamente à realização da cardioversão, o exame de imagem utilizado foi a tomografia computadorizada ou o ecocardiograma transesofágico (ETE).[9,10] Dos pacientes submetidos a tal análise, 52% dos pacientes em uso de apixaban revelaram resolução do trombo intracardíaco previamente presente, enquanto que a taxa de resolução do quadro no grupo controle (varfarina) foi de 56%.[9]

Nos pacientes cardiovertidos, houve 3 AVE's no grupo heparina/varfarina e nenhum no grupo em uso de apixaban. Nos pacientes que foram submetidos à cardioversão elétrica, ocorreram duas HM em cada grupo, enquanto que o número de CRNM foi de 8 e 9, nos grupos apixaban e heparina/varfarina, respectivamente. Houve uma morte em cada grupo e nenhuma embolia sistêmica. Para os pacientes submetidos à cardioversão química, não se registrou nenhum AVE, embora uma hemorragia maior tenha ocorrido no grupo do apixaban. Nos 300 pacientes que evoluíram com cardioversão espontânea, ocorreram dois CRNM em ambos os grupos, ao passo que

houve um AVE e três sangramentos maiores apenas no grupo em uso de heparina/varfarina.[9]

O estudo EMANATE diferiu dos demais estudos analisados por incluir apenas pacientes que possuíam mínima exposição prévia a algum anticoagulante oral, além de ter grande parte da sua amostra constituída de pacientes recém-diagnosticados (menos de 3 meses do início do estudo) com FA. Apesar de, nesse estudo, os números terem sido favoráveis ao uso de apixaban, não foi encontrada superioridade estatística do uso desse fármaco em detrimento da combinação heparina/varfarina. Isto provavelmente ocorreu devido à baixa taxa de efeitos colaterais em ambos os grupos, o que exigiria, portanto, uma amostragem maior que a coletada para constatar alguma diferença estatisticamente significativa.[9]

III. ENGAGE AF-TIMI 48

O estudo ENGAGE AF-TIMI 48 caracterizou-se como um estudo duplo-cego, *double-dummy*, de três grupos, comparando dois regimes de dose de edoxaban com a utilização de varfarina em pacientes com FA.[11-15] A amostra foi constituída por pacientes com mais de 21 anos de idade, com FA documentada por eletrocardiograma de 12 derivações em no máximo 12 meses precedentes à randomização e contagem de 2 ou mais pontos no escore $CHADS_2$; tratavam-se, portanto, de casos com anticoagulação planejada para o período do estudo. O grupo em uso de edoxaban dividiu-se em dois subgrupos; em um primeiro, utilizou-se baixa dose do fármaco (30 mg), ao passo que no segundo foi utilizado uma dose superior do fármaco (60 mg). A divisão dos pacientes em tais subgrupos foi realizada aleatoriamente, sem relação com a função renal ou outros critérios de reajuste de dose. Caso fosse necessário algum reajuste de dose, como em alguns pacientes com doença renal crônica, a dose administrada seria metade daquela destinada ao grupo em que o paciente estava inserido.[1,2]

O estudo focou como *endpoint* de eficácia primária o tempo decorrido até o primeiro AVE ou embolia sistêmica e como principal segurança, a chance de HM durante a observação. A análise estatística tinha como principal objetivo atestar a não inferioridade do edoxaban a partir do início do tratamento até o fim do estudo e, caso não inferior, calcular a possível superioridade através de uma análise da intenção de tratamento. Para esta última análise (intenção de tratamento), foram utilizados dados de todos os participantes desde o momento da randomização até o fim do estudo.[1,2]

O ENGAGE AF-TIMI 48 envolveu 21.105 pacientes, mas apenas 36,5% dos indivíduos completaram o estudo sem interromper o uso da droga em momento

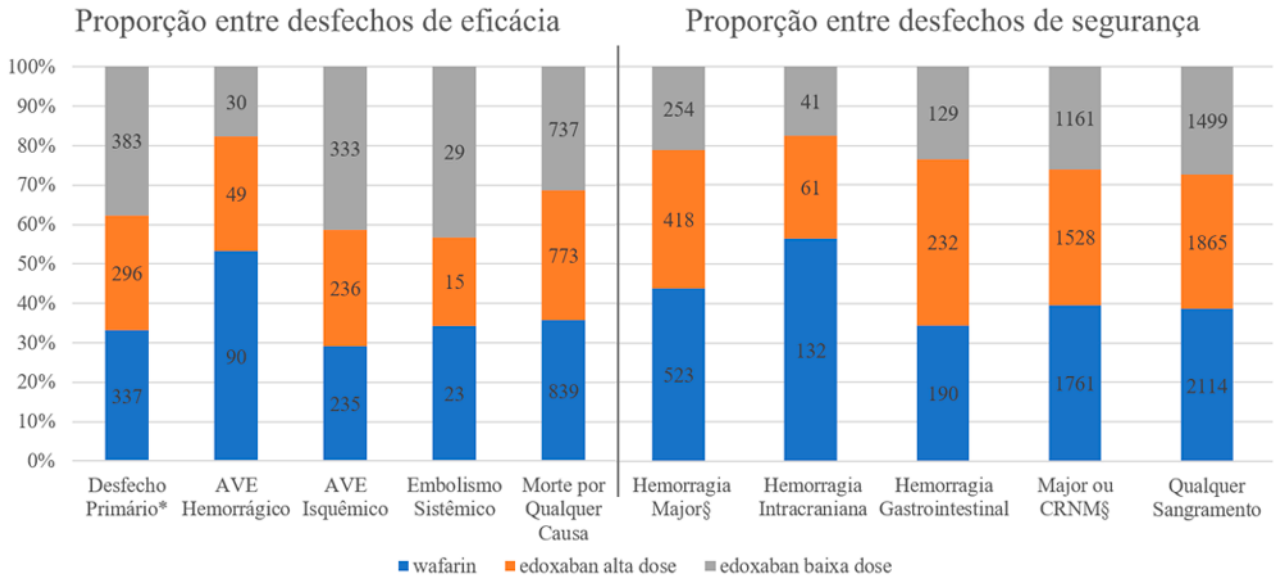
algum.[11,13-15] O $CHADS_2$ médio da amostra foi de 2,8 e a idade média de 72 anos. Durante a sua duração, 232 pacientes em uso de varfarina (1,50% por ano) desenvolveram AVE ou embolia sistêmica, ao passo que esse desfecho afetou 182 (1,18% por ano) e 253 (1,61% por ano) pacientes em uso de, respectivamente, alta e baixa dose de edoxaban considerando a *intention-to-treat population* modificada para análise de não inferioridade. A análise de superioridade com os dados obtidos a partir da randomização (real *intention-to-treat population*) demonstrou uma taxa anual de incidência de desfecho primário de 1,80% no grupo do varfarina, 1,57% no grupo de altas doses de edoxaban e 2,04% no grupo de baixa dose deste fármaco; proporções visíveis no gráfico 2. A maior taxa anual de AVE hemorrágico aconteceu no grupo em uso de varfarina (0,47%) e a menor taxa no grupo em uso de baixa dose de edoxaban (0,16%). AVE isquêmico teve sua maior taxa anual no grupo em uso de edoxaban em baixa dosagem (1,77%), não havendo diferença entre os grupos em uso de alta dose de edoxaban ou varfarina (ambos 1,25%).[11]

A taxa anual de HM foi de 3,43% no grupo com varfarina, 2,75% naquele com altas doses de edoxaban e 1,61% no grupo com baixa dosagem de edoxaban. Sangramento gastrointestinal *major* ocorreu raramente nos pacientes em uso de baixas doses de edoxaban (0,82%), sendo mais comum com o uso de edoxaban em alta dosagem do que com o uso de varfarina (1,51% *versus* 1,23%).[11] Como demonstrado no gráfico 2, o estudo identificou 234 hemorragias intracranianas, sendo que 56,4% de tais eventos (132 casos) ocorreram no grupo em uso de varfarina, 26% (61 casos) no regime de edoxaban em altas doses e 17,52% (41 casos) utilizando-se baixas doses de edoxaban.[11] Nestes pacientes e naqueles que tiveram qualquer outro HM não fatal, foi identificado um maior risco de morte nos 30 dias subsequentes.[13] Pacientes em uso de varfarina apresentaram um risco aproximadamente duas vezes maior de hemorragia fatal do que os grupos em uso de edoxaban.[11,13] As taxas de eventos trombóticos ou hemorrágicos foram maiores naqueles pacientes que suspenderam a terapia de anticoagulação por tempo superior a 3 dias.[13]

O desfecho clínico composto, relacionado à morte por qualquer causa, AVE, embolismo sistêmico, HM e morte por causas cardiovasculares, foi estatisticamente menos comum em ambos os regimes de edoxaban quando comparado com a sua ocorrência no grupo controle (varfarina). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em uso de edoxaban em relação as taxas de morte por causas cardiovasculares e por qualquer causa. Na *intention-to-treat population*, a taxa

de incidência de AVE e embolismo sistêmico foi menor no grupo em uso de altas doses de edoxaban do que no grupo em uso de baixas doses (Gráfico 2). Este resultado foi devido majoritariamente à baixa incidência de AVE isquêmico no grupo tratado com altas doses do fármaco testado (edoxaban) quando comparado com baixas doses do fármaco, o que, que suplantou o aumento na incidência de AVE hemorrágico neste mesmo grupo. Porém, cumpre ressaltar que os impactos sobre a funcionalidade e qualidade de vida de tais pacientes pode ter sido maior, uma vez que, geralmente, o AVE hemorrágico cursa com mais sequelas que o AVE isquêmico. [11]

**Gráfico 2: Proporção entre fenômenos de eficácia e segurança durante o estudo ENGAGE AF-TIMI 48**




*Desfechos Primários para eficácia caracteriza-se pela presença de AVE (isquêmico ou hemorrágico) ou embolismo sistêmico dentro da *intention-to-treat population* não modificada. §Número de HM e CRNM pelos critérios ISTH aplicados na análise da *safety population*. Notar o aumento de desfechos primários no grupo em uso de edoxaban em baixa dosagem as custas da maior quantidade de AVE Isquêmico e uma menor quantidade destes eventos no grupo em uso de edoxaban em alta dosagem as custas da diminuição significativa de AVE hemorrágico em comparação com warfarin. O uso dos NOAC diminuiu notavelmente a quantidade de hemorragia intracraniana ao passo que elevou sangramentos de origem gastrointestinais.

Durante o estudo, também foi realizada uma análise genética da amostra na busca por genótipos CYP2C9 e VKORC1. Estes genótipos garantem ao portador uma maior sensibilidade ao à varfarina, determinando a necessidade de diferentes doses do fármaco. Este subgrupo de indivíduos demorou mais tempo para estabelecer anticoagulação adequada com a utilização de varfarina e, ao ocorrer, apresentaram maior risco de hemorragias. Por outro lado, não foram encontradas diferenças nesses parâmetros entre os subgrupos de indivíduos que possuíam ou não este genótipo e o uso de edoxaban.[14]

O ENGAGE AF-TIMI 48 demonstrou que, quanto ao uso de edoxaban, tanto doses

baixas quanto altas associam-se com não inferioridade em relação ao tratamento com varfarina para a prevenção de AVE e tromboembolismo sistêmico. Numa análise mais particularizada, a taxa de AVE's isquêmicos foi maior no grupo em uso de baixa dose de edoxaban. Este estudo sugere que altas doses de edoxaban podem ser mais efetivas para o tratamento, embora os dois regimes apresentem taxas de morte por causas cardiovasculares significativamente menores. Excetuando-se sangramentos gastrointestinais, em qualquer outra forma de sangramento analisada no estudo, a administração de edoxaban em altas doses se saiu melhor que varfarina. Vale ressaltar que pacientes que nunca tinham usado varfarina se beneficiaram ainda mais da utilização de edoxaban em altas doses, enquanto que pacientes em uso de amiodarona e/ou aspirina tiveram melhores desfechos com o uso de edoxaban em baixa dosagem.[11]

IV. ENSURE-AF

O estudo ENSURE-AF, assim como o EMANATE, teve como objetivo avaliar o uso dos NOAC em um cenário de cardioversão. Foram selecionados pacientes com FA não-valvular com duração superior a 48 horas e inferior a 12 meses em que estava planejada a realização de cardioversão elétrica e terapia de anticoagulação plena. Os candidatos a anticoagulação foram divididos em dois grupos, um recebendo varfarina-heparina e outro em uso de edoxaban 60 mg (ou 30 mg, caso necessário correção de dose). A divisão levou em consideração a presença ou não de ETE no centro de pesquisa. Para os pacientes que possuíam ETE sem trombo intracavitário, foi realizada a cardioversão elétrica e seguimento da anticoagulação por 28 dias. Já os pacientes que não tinham acesso ao ETE, foram submetidos a um mínimo de 21 dias de anticoagulação para posterior realização da cardioversão elétrica, seguida por mais 28 dias de terapia anticoagulante. Ambos os grupos tiveram um *follow-up* de mais 30 dias após o fim do período de intervenção terapêutica de 28 dias. A eficácia primária analisada no estudo foi a incidência de AVE, embolismo sistêmico, IAM e mortalidade por fenômenos cardiovasculares. A segurança primária foi analisada através da ocorrência de HM e CRNM.[15,16]

No presente estudo, foram randomizados 2.199 pacientes, sendo 1.095 para o grupo em uso de edoxaban e 1.104 para varfarina. O $CHA_2DS_2$-VASc médio da amostra foi de 2,6 e a idade média de 64,2 anos. Do total de pacientes, 1.954 foram realmente cardiovertidos ou sofreram cardioversão espontânea durante o estudo. O tempo médio da randomização até a cardioversão foi o mesmo em ambos os grupos, 20 dias para aqueles com ETE e 23 dias para aqueles sem ETE. Na amostra analisada, o *endpoint*

primário (AVE, embolismo sistêmico, IAM e mortalidade de causas cardiovasculares) ocorreu em 5 pacientes (<1%) do grupo em uso de edoxaban e em 11 pacientes (1%) em uso de varfarina. A maior diferença entre os grupos analisados foi o índice de morte por fenômenos cardiovasculares, que ocorreu em 5 pacientes em uso de varfarina e apenas em um paciente em uso de edoxaban. Dos 16 eventos ocorridos durante o estudo, 7 vieram do grupo com ETE e 9 do grupo sem ETE. Em ambos os grupos, o subgrupo em uso de varfarina teve até duas vezes mais casos que o subgrupo em uso de edoxaban.[15]

Na análise de segurança, HM ou CRNM ocorreram em 16 pacientes em uso de edoxaban e em 11 pacientes no grupo controle (varfarina). Nenhuma hemorragia intracraniana ocorreu no estudo, mas houve uma morte por hemorragia não cerebral no grupo em uso de varfarina, em paciente em que não se teve acesso ao ETE. Do total de sangramentos, 77,7% ocorreram na forma de CRNM. Somando-se todos os efeitos adversos ao tratamento (AVE, eventos hemorrágicos, etc.), houve 8 casos no grupo do edoxaban e 16 no grupo do varfarina. O sucesso terapêutico com a cardioversão foi documentado em 718 (78%) pacientes em uso de edoxaban *versus* 693 (80%) pacientes em uso de varfarina.[15]

No estudo ENSURE-AF, a utilização de edoxaban em um cenário de cardioversão não revelou discrepâncias significativas na taxa de ocorrência de HM e tromboembolismo, quando comparado com o grupo em uso de varfarina. Não houve alteração do tempo para anticoagulação em ambos os grupos, nem ocorreu alteração significativa na incidência de hemorragia nos grupos com varfarina ou edoxaban, com ou sem ETE. No entanto, devido ao tamanho limitado da amostra, o estudo não conseguiu revelar diferenças estatisticamente significativas quanto à eficácia e segurança dos fármacos. Apesar deste resultado, ambos medicamentos foram considerados boas escolhas terapêuticas, resultando em solução adequada para a grande maioria dos pacientes.[15]

V. ROCKET-AF

O estudo ROCKET-AF foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e *double-dummy*.[17-20] Para a coleta da amostra, foram selecionados pacientes com FA não valvular, documentada por eletrocardiograma com moderado a alto risco de AVE (escore $CHADS_2$ maior ou igual a 2). Os pacientes foram randomicamente designados para receber 20 mg diários de rivaroxaban (ou dose corrigida, se necessário) ou varfarina. A eficácia primária a ser analisada no estudo foi a ocorrência de AVE de qualquer tipo

(isquêmico ou hemorrágico) ou embolização sistêmica. Para a eficácia secundária, avaliou-se ainda morte por causas cardiovasculares e infarto do miocárdio. A segurança principal foi analisada através da ocorrência de HM ou CRNM.[17,18]

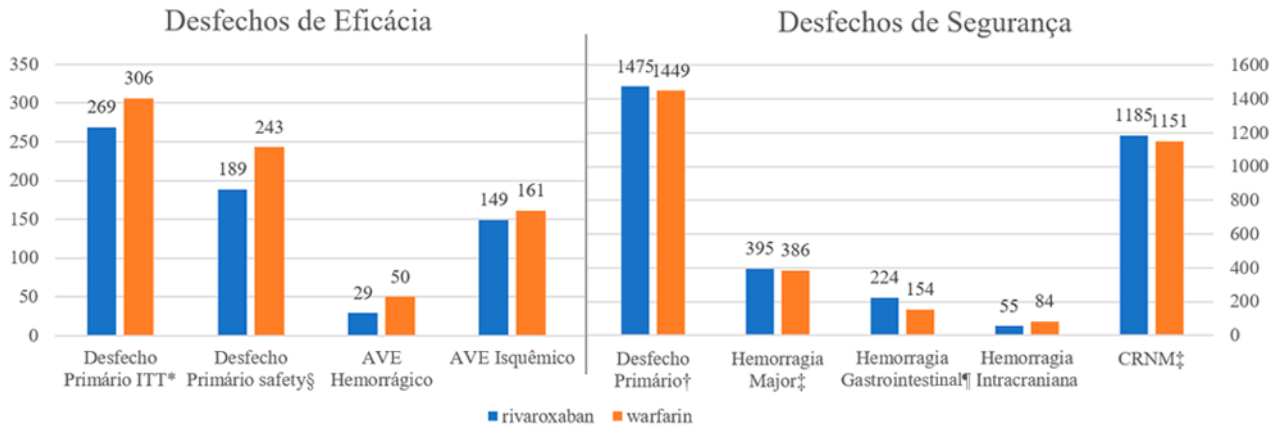
A amostra do estudo reuniu um total de 14.264 pacientes, acompanhados por quase 4 anos. Quase metade dos pacientes (7.131) foram designados para receber o rivaroxaban, enquanto os demais 7.133 indivíduos foram alocados para uso do varfarina. Dentre os pacientes em uso de rivaroxaban, 23,7% abandonaram o estudo, enquanto essa taxa foi de 22,2% no grupo em uso de varfarina. A duração média de observação do tratamento foram 590 dias, sendo o *follow-up* de 707 dias. A distribuição dos gêneros revelou que 39,7% dos pacientes eram mulheres. Grande parte dos pacientes da amostra apresentava uma doença secundária, como hipertensão arterial sistêmica (90,5%), insuficiência cardíaca (62,5%) e diabetes *mellitus* (40%), enquanto que 54,8% tinham passado de AVE prévio. O $CHADS_2$ médio da amostra foi de 3,5 e a idade média de 73 anos. [18,19]

Neste estudo, 269 pacientes (2,1% por ano) no grupo do rivaroxaban desenvolveram AVE ou embolia sistêmica, eventos que acometeram 306 pacientes (2,4% por ano) em uso de varfarina na análise sobre a intenção de tratamento. Por outro lado, avaliando a amostragem pelos pacientes que receberam pelo menos uma dose da droga durante o período do estudo (*safety population*), encontramos uma taxa de 1,7% por ano (189 casos) no grupo em uso de rivaroxaban e 2,2% (243) nos pacientes em uso de varfarina; como demonstrado no Gráfico 3. Para os pacientes que descontinuaram o tratamento antes do fim do estudo, ocorreram 81 (4,7% por ano) eventos primários em pacientes que estavam em uso de rivaroxaban e 66 naqueles em uso de varfarina (4,3% por ano).

Ocorreram HM e/ou CRNM em 1.475 pacientes em uso de rivaroxaban e em 1.449 em uso de varfarina (14,9% *versus* 14,5% por ano.). Especificamente, as taxas de HM foram equivalentes em ambos os grupos (3,6% em uso de rivaroxaban e 3,4% no grupo do varfarina).[18] As taxas de hemorragia intracraniana foram significativamente menores nos pacientes alocados para uso do rivaroxaban (0,5% *versus* 0,7% por ano no grupo em uso de varfarina), embora sangramentos de origem gastrointestinal (hemorragia digestiva alta, baixa e retal) tenham ocorrido com maior frequência neste grupo (3,2% *versus* 2,2%).[18,19] A história prévia de sangramento do trato gastrointestinal foi identificada como fator de risco isolado para HM quando o paciente se encontra em uso de rivaroxaban, mas não de varfarina. Apesar do rivaroxaban ter sido identificado como

um fator de risco para a queda da hemoglobina ≥ 2g/dl e transfusões, a ocorrência de sangramentos críticos e fatais foram menores neste grupo.[19]

**Gráfico 3: Número absoluto de desfechos de eficácia e segurança em amostragem do ROCKET-AF**




*Desfecho Primário consiste na ocorrência de AVE ou embolismo sistêmico da *intention-to-treat population*. §Desfecho Primário considerando AVE ou embolismo sistêmico da *safety population.* †Desfecho Primário de segurança caracteriza-se por HM e CRNM. ‡HM e CRNM segungo critérios ISTH. ¶Hemorragia Gastrointestinal considerou-se qualquer hemorragia digestiva alta, baixa e/ou retal. Observar maior diferença entre os grupos quando considerado o desfecho primário com base da *safety population*, o que gerou relevância estatística neste grupo. A maior parte dos casos de desfechos primários de segurança ocorreu às custas de CRNM em ambos os grupos. No grupo do rivaroxaban, apesar de menor número de hemorragia intracraniana, mais da metade das HM foram decorrentes de hemorragias gastrointestinais.

Uma sub-análise retrospectiva do ROCKET-AF verificou os efeitos da interrupção temporária (IT) de ambas as drogas em uma amostragem de 4.692 pacientes (33% da amostragem global do ROCKET-AF). Esta investigação foi possível neste estudo devido à grande quantidade de indivíduos com doenças secundárias e, consequentemente, maior número de casos de IT da terapia. Para esta análise, foi considerada IT quando um indivíduo não utilizou a medicação por pelo menos 3 dias consecutivos, reatando o esquema original em até 30 dias. Nesta nova amostragem, ocorreram 7.555 episódios de IT envolvendo 3.393 indivíduos em uso de rivaroxaban e 4.162 em uso de varfarina. A maior parte dos casos de IT ocorreu devido a cirurgia ou procedimentos invasivos (principalmente colonoscopia/endoscopia e procedimento odontológico, seguido por cirurgias abdominais, torácicas ou ortopédicas – 40%), efeitos adversos não relacionados a sangramentos (25%) e efeitos adversos relacionados a sangramentos (12%). A duração média da IT foi pequena (5 dias) e apenas 9% (n=431) dos pacientes receberam terapia de ponte com HBPM. Durante todo o estudo, as taxas de IT do grupo da varfarina foram mais altas que as do grupo do rivaroxaban, embora uma vez ocorrido a IT da droga, não fossem encontradas diferenças entre os grupos em relação à incidência de AVE, embolismo sistêmico, morte, sangramentos de qualquer tipo ou

infarto do miocárdio. De todo modo, a ocorrência de IT elevou o risco de AVE/embolismo sistêmico de 2,2% por ano para 4,3% e a taxa de HM de 3,5% para 10,7%.[20]

O estudo ROCKET-AF conseguiu afirmar a não inferioridade do rivaroxaban em relação à varfarina na análise primária (efeito positivo na prevenção de AVE e embolização sistêmica); entretanto, esse estudo não identificou diferenças significativas na análise de segurança (ocorrência de hemorragias). O curioso é que, quando feita a análise primária pela ótica da intenção do tratamento, não houve diferenças significativas, apenas conseguindo-se chegar à superioridade do rivaroxaban ao ser incluída a *safety population*. Provavelmente, isto deveu-se ao fato de que muitos participantes que descontinuaram a terapia antes do término do estudo não apresentaram diferenças significativas em seus desfechos. De outra forma, sangramentos fatais e em locais anatômicos críticos ocorreram em menor quantidade no grupo em uso de rivaroxaban, enquanto que sangramentos gastrointestinais se mostraram mais presentes com o uso deste último fármaco. É importante ressaltar, contudo, que os pacientes presentes neste estudo possuíam uma grande quantidade de comorbidades, muitas delas cardiovasculares, o que pode ter alterado a incidência do desfecho primário na amostra.[17-20]

## DISCUSSÃO

Dos cinco estudos analisados, apenas dois não conseguiram estabelecer uma relação estatística significativa de não inferioridade dos NOAC em relação à varfarina,[6,9,11,15,17] embora ambos revelassem também, em números absolutos e relativos, uma menor taxa de HM fatal e não fatal com o uso dos NOAC.[9,15] Há que se destacar, contudo, que esses 2 estudos, o EMANATE e o ENSURE-AF, contaram com apenas, respectivamente, 1.500 e 2.199 pacientes, ou seja, amostragens quase 9 vezes menores que a média da amostragem dos outros estudos; talvez por isso não tenha havido expressão estatística significativa.[9,15] Os demais estudos, por outro lado, puderam comprovar estatisticamente a não inferioridade do NOAC estudado, devendo-se dar destaque também para o ARISTOTLE que, apesar de não ter a maior amostragem, defende a superioridade do apixaban,[6-8] e para o ENGAGE TIMI-48, que sugere que, quando comparado com baixas doses, o edoxaban em sua dosagem habitual (alta dosagem) possui maior efetividade.[11,13]

Os resultados dos estudos relacionados com a eficácia do fármaco, ou seja, a análise do risco de AVE e embolia sistêmica, além de análises secundárias como morte

por qualquer ocasião, morte de origem cardioembólica, infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar/venoso e hemorragia intracraniana, apresentaram na maioria dos estudos indícios favoráveis ao uso dos NOAC. [6,9,11,15,17] A maior taxa de AVE foi alcançada no estudo ENGAGE TIMI-48 (1,91% dos pacientes por ano em uso de edoxaban em baixa dosagem),[11,13] enquanto que a menor taxa foi observada no estudo ARISTOTLE (1,19% dos pacientes por ano em uso de apixaban em alta dosagem).[6,8] Quando ignorada a análise dos NOAC em baixa dosagem, a maior taxa passa a ser a encontrada no estudo ENGAGE TIMI-48, com 1,69% dos pacientes por ano em uso de varfarina.[11,13] Este dado sugere que a utilização de baixas doses de NOAC pode estar relacionada a um aumento nas taxas de eventos primários, não caracterizando vantagem sobre a varfarina neste quesito.[6,8,11,13]

Considerando em conjunto os efeitos adversos AVE e/ou embolismo sistêmico, as maiores taxas foram observadas no ROCKET-AF, com 2,4% dos pacientes por ano no grupo da varfarina, e a menor no ARISTOTLE, com 1,27% dos pacientes por ano em uso de apixaban.[6,17] A taxa de ocorrência no ROCKET-AF alcançou quase o dobro daquela apresentada pelo ARISTOTLE, porém, a amostragem do ROCKET-AF continha muitos pacientes com comorbidades cardiovasculares, revelando taxas relativamente altas até no grupo em uso de rivaroxaban (2,1% dos pacientes por ano), embora ainda menores do que as dos pacientes em uso de varfarina.[6,8,17,19] Em comparação aos demais estudos analisados, o EMANATE é o estudo que apresenta o menor número de eventos absolutos , com apenas 2 fenômenos no grupo em uso de apixaban (não sendo nenhum deles AVE) e 7 em uso de varfarina.[9] Todavia, tanto no EMANATE como no ENSURE, apesar de os índices de ocorrência serem baixos, não permitiram alcançar-se uma relação estatística com segurança.[9,15]

A análise da segurança do fármaco, ou seja, o estudo de desfechos como HM e CRNM, ou ainda, qualquer sangramento durante o tratamento (incluindo pequenos sangramentos), apenas sinalizou a superioridade dos NOAC quando excluídos sangramentos gastrointestinais. [6,11,17] A maior taxa de HM ocorreu no estudo ROCKET-AF, com 3,6% dos pacientes por ano em uso de rivaroxaban, e as menores taxas foram no estudo ARISTOTLE, com 2,13% dos pacientes por ano em uso de apixaban.[6,17,19] Porém, devido a característica dos pacientes arrolados no estudo ROCKET-AF, que possuíam elevada frequência de comorbidades, as taxas de sangramento nos pacientes em uso de varfarina também foram elevadas (3,4% dos pacientes por ano), ao passo que a taxa de hemorragia crítica foi consideravelmente menor nos pacientes em uso de

rivaroxaban (0,8 versus 1,2% em uso de varfarina).[17,19] Apesar dos achados do ROCKET-AF, os estudos ARISTOTLE e ENGAGE TIMI-48 asseguraram haver uma vantagem média de 0,82% de eventos por ano em relação à ocorrência de HM para pacientes em uso dos NOAC.[6,8,11,13] Parte desta vantagem pode ser explicada pelo perfil genético dos indivíduos com genótipos CYP2C9 e VKORC1, conforme demonstrado no ENGAGE TIMI-48.[14]

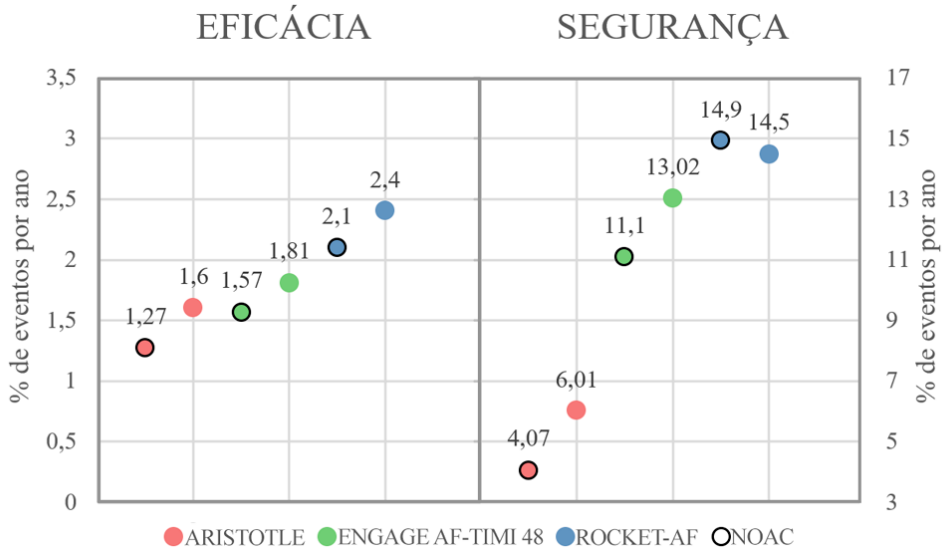
Quando analisada a origem dos eventos hemorrágicos, o ENGAGE TIMI-48 identificou uma maior taxa de sangramento de origem gastrointestinal nos pacientes em uso de edoxaban (1,51% *versus* 1,23% em uso de varfarina; p = 0,03).[11,13] Este achado corrobora aquele encontrado no ROCKET-AF, em que 3,2% dos pacientes do grupo em uso de rivaroxaban desenvolveram hemorragia gastrointestinal *versus* 2,2% dos pacientes em uso de varfarina.[17,19] Por outro lado, o ARISTOTLE identificou uma maior taxa no grupo em uso de varfarina (0,76% *versus* 0,86% em uso de apixaban; p = 0,37), enquanto o EMANATE encontrou o dobro de casos no grupo em uso de varfarina.[6,8,9] Já o ENSURE-AF encontrou a mesma taxa de sangramento em ambos os grupos.[15] Porém, quando feita a análise dos eventos de segurança ignorando-se o sangramento gastrointestinal, mesmo o ROCKET-AF e o ENGAGE TIMI-48 atribuem maior segurança ao uso dos NOAC.[11,13,17,19] Como o resultado do ENGAGE TIMI-48 tem maior peso estatístico, é provável que os NOAC, apesar de diminuírem a ocorrência de sangramentos por diversas causas, elevem a taxa de sangramento gastrointestinal quando comparados à varfarina.[11,13]

Tanto o ARISTOTLE como o ENGAGE TIMI-48 identificaram um maior risco de morte e AVE em até 30 dias subsequentes à ocorrência de uma HM em ambos os grupos, provavelmente em decorrência das ações realizadas na tentativa de cessar o sangramento, como transfusões, mas também devido a conversão do estado anticoagulante para um estado pró-coagulante (em pacientes com grandes hemorragias).[8,13] A IT também foi identificada como um fator de risco em diversos estudos, duplicando o risco de desfechos primários e triplicando o risco de HM.[8,13,20] Mesmo interrupções curtas (menores que 5 dias) foram associadas a um aumento no risco global dos pacientes. A hemorragia intracraniana é a HM mais temida e, excetuando-se os estudos ENSURE-AF e EMANATE, em que não foram registrados casos, sempre os NOAC demonstraram uma menor ocorrência desta complicação.[8,9,11,15,17,19] De acordo com o ENGAGE TIMI-48, a utilização de edoxaban em alta e baixa dosagem foi capaz de reduzir em 43% e 72%, respectivamente, o risco

de hemorragia intracraniana.[13]

Ao analisarem-se os estudos com base na eficácia e segurança em função de sua amostragem, excluindo-se os estudos EMANATE e ENSURE-AF – que não demonstraram relevância estatística – e a análise dos fármacos em baixa dosagem, podemos alcançar um fator estatístico comum para comparação.[9,11,15] Nesta análise sistemática, a maior taxa de eventos tanto de eficácia quanto de segurança foi observada no estudo ROCKET-AF, especificamente no grupo em uso de varfarina (16,9% por ano).[17,19] No quesito eficácia, o NOAC que menos apresentou vantagens em relação à varfarina foi o edoxaban, com 0,24% menos fenômenos tromboembólicos quando comparado à varfarina.[11,13] Em relação à segurança, o rivaroxaban obteve os piores resultados entre os fármacos estudados, com 0,4% mais eventos hemorrágicos em relação à varfarina.[17,19] Por fim, o ARISTOTLE apresentou taxa de desfechos primários de eficácia de 1,6% por ano para a varfarina *versus* 1,27% para apixaban, enquanto que os desfechos primários de segurança foram de 4,07% por ano para apixaban *versus* 6,01% para a varfarina, demonstrados no Gráfico 4. Em termos práticos, pode-se afirmar que estes valores colocam o apixaban como a droga de melhores resultados quando comparado à varfarina em ambos os cenários, de eficácia e de segurança, com 0,33% e 1,94% menos eventos, respectivamente.[6,8]

**Gráfico 4: Taxa geral de desfechos primários relacionados a eficácia e segurança dos ensaios clínicos com relevância estatística**




Em vermelho temos os resultados do estudo ARISTOTLE, verde o ENGAGE AF-TIMI 48 e azul o ROCKET-AF. Os NOAC estão sinalizados com halo preto e os resultados em uso de warfarin sem a presença deste halo. A análise de eficácia foi realizada com base na intention-to-treat population e a análise de segurança acerca da safety population. Em praticamente todas as análises a taxa de eventos do grupo em uso de warfarin esteve acima dos pacientes em uso de NOAC, ou seja, uma maior quantidade de eventos por ano em 100 pacientes foi observada com o uso desta medicação. Excetuou-se, porém, a análise do ROCKET-AF para eventos relacionados à segurança, majoritariamente as custas de hemorragia gastrointestinal.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos analisados, os NOAC aparentam ser uma boa opção a ser utilizada em pacientes com FA não valvar independentemente do tempo de evolução (paroxística, persistente ou permanente), principalmente naqueles pacientes virgens de tratamento, com maior risco de IT e outras comorbidades. Apesar de os estudos com amostras volumosas conseguirem demonstrar a não inferioridade e até superioridade dos NOAC em relação à varfarina, alguns efeitos colaterais parecem ser mais frequentes com o uso desses medicamentos, como sangramentos de origem gastrointestinal. O apixaban foi o NOAC que obteve os melhores resultados. Entretanto, um ensaio clínico com metodologia própria ainda precisa ser realizado para avaliar sua suposta superioridade em relação aos outros inibidores do fator Xa.

De um modo geral, estes novos fármacos são superiores à varfarina ao produzirem melhores taxas de prevenção de AVE e embolização sistêmica, além de diminuírem as taxas de hemorragia intracraniana e CRNM. Deve-se destacar ainda que esses fármacos possuem uma posologia fácil, devendo, aos poucos, substituir o uso da varfarina na prática médica.

## REFERÊNCIAS

1. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2016; 106(4).
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893–962.
3. Justo F, Silva AF. Aspectos epidemiológicos da fibrilação atrial. Rev Med 2014; 93(1): 1-13.
4. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C et al. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Prim. 2016; 2(16016).
5. Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. Thromb J. 2013; 11(1): 18.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11): 981–92.
7. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. Apixaban for Reduction In Stroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. Am Heart J. 2010; 159(3): 331–9.
8. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart

J. 2014; 36(20): 1264–72.
9. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. Eur Heart J. 2018; 39(32): 2959–71.
10. Ezekowitz MD, Pollack CV, Sanders P, Halperin JL, Spahr J, Cater N et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. Am Heart J. 2016; 179: 59–68.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Eng J Med. 2013; 369(22): 2093–104.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48). Am Heart J. 2010; 160(4): 635–641.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Nordio F, Murphy SA, Kappelhof JAN et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. The Am J. Med. 2016; 129(8): 850–857.
14. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet. 2015; 385(9984): 2280–7.
15. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J et al. Edoxaban versus enoxaparin–warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2016; 388(10055): 1995–2003.
16. Lip GYH, Al-Saady N, Ezekowitz MD, Banach M, Goette A. The relationship of renal function to outcome: A post hoc analysis from the EdoxabaN versus warfarin in subjectS UndeRgoing cardiovErsion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF) study. Am Heart J. 2017; 193: 16–22.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Eng J Med. 2011; 365(10): 883–91.
18. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010; 159: 340–347.
19. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC et al. Factors Associated With Major Bleeding Events. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(9): 891–900.
20. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation. 2014; 129(18): 1850–9.

# NECESSIDADE DE HEMOTRANSFUSÃO NOS PACIENTES SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

## *NEED FOR HEMOTRANSFUSION IN PATIENTS SUBMITTED TO RADICAL PROSTATECTOMY*

***Vanessa V. Resende[1]; Manoel Antônio G. Pombo[2]***

Descritores: Câncer de Próstata; Hemorragia Cirúrgica; Transfusão Sanguínea.
*Keywords: Prostatic Neoplasms; Blood Loss Surgical; Blood Transfusion.*

**RESUMO**

**Introdução:** o câncer de próstata é o mais incidente em homens no Brasil sem considerar os tumores de pele não melanoma. Um dos tratamentos propostos é a prostatectomia radical, uma cirurgia de grande porte que pode levar a complicações, sendo a mais comum o sangramento. **Objetivo:** número de pacientes que foram submetidos aos diferentes tipos de prostatectomia radical e que necessitaram de hemotransfusão no período per-operatório. **Métodos:** estudo do tipo transversal, retrospectivo, observacional, de caráter não intervencionista, com uma amostra composta por 81 homens, sendo avaliados os prontuários desses pacientes. **Resultados:** Doze (14,8%) necessitaram de hemotransfusão. O PSA entre os pacientes transfundidos variou entre 4,20 e 42 ng/mL, com média de 13,76 ng/mL. O peso da peça variou de 25 á 151 gramas, sendo a média de 54 gramas. **Conclusão**: Os resultados do estudo corroboram com os dados da literatura mostrando a importância e prevalência da hemorragia relacionada à prostatectomia radical, sendo importante a definição de estratégias para a redução dessa complicação.

**ABSTRACT**

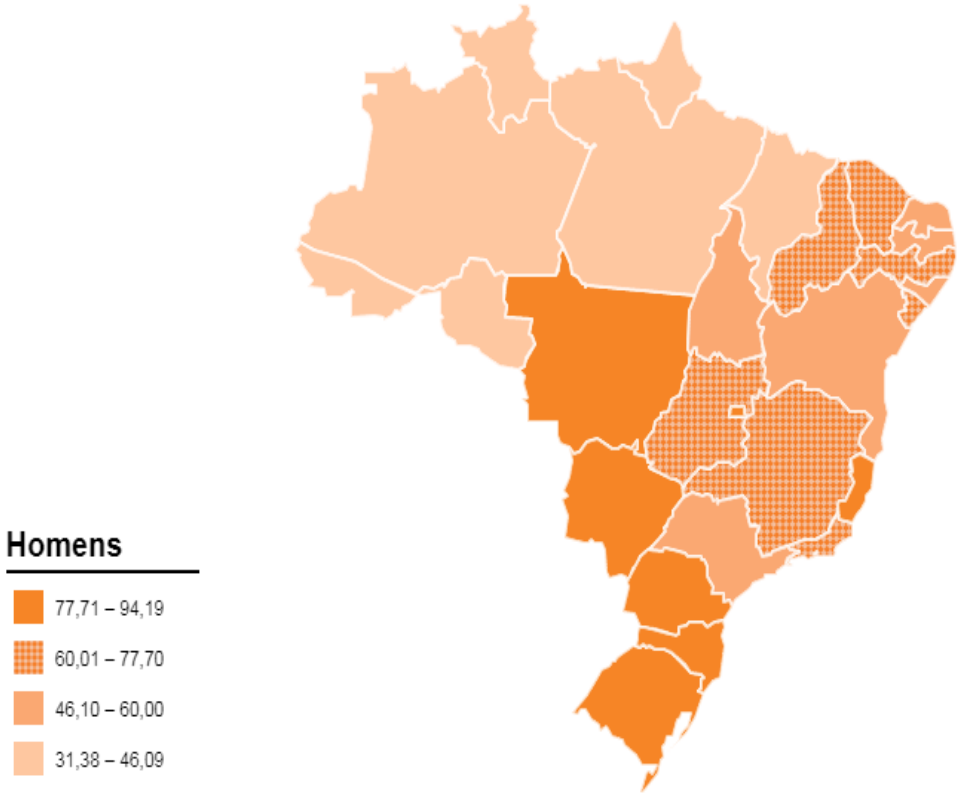
**Introduction**: Prostate cancer is the most incident in men in Brazil without considering non-melanoma skin tumors. One of the proposed treatments is radical prostatectomy, a large surgery that can lead to complications. The most common complication is bleeding. **Objective**: number of patients who underwent different types of radical prostatectomy and who needed blood transfusion in the perioperative period. **Methods:** a cross-sectional, retrospective, non-interventional, cross-sectional study with a sample composed of 81 men, and the medical records of these patients were evaluated. **Results**: Twelve (14.8%) needed transfusion. The PSA value among the transfused patients

ranged from 4.20 ng / mL to 42 ng / mL, with a mean of 13.76 and the weight of the sample ranged from 25 to 151 grams, with an average of 54 grams. **Conclusion**: The results of this study corroborate with the literature data showing the importance and prevalence of hemorrhage related to radical prostatectomy, and it is important to define strategies to reduce this complication.

## INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é, em valores absolutos, o segundo tipo que mais acomete homens no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão. No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, a neoplasia de próstata é o mais incidente entre os homens de todas as regiões do país. Levando em conta os valores absolutos, considerando homens e mulheres, é o quarto tipo mais comum[1].

**Figura 01: Incidência do câncer de próstata por 100 mil habitantes**



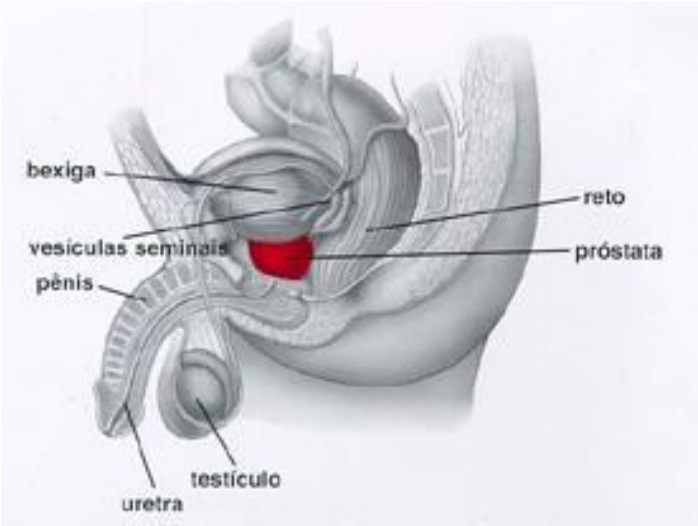

Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2018.[1]

Alguns dos fatores de risco sabidamente associados a sua ocorrência são idade, etnia, fatores genéticos e, possivelmente, fatores dietéticos. Dentre esses, o principal relacionado à sua incidência é a idade, sendo um diagnóstico extremamente incomum antes dos 50 anos, se tornando cada vez mais prevalente com o envelhecimento. Do ponto de vista étnico, a população negra costuma ser mais afetada do que a branca. A história familiar de câncer de próstata também é um fator de risco considerável, levando

em conta que o acometimento de um parente de primeiro grau mais do que duplica o risco de desenvolvimento desta neoplasia[2]. Mutações em vias de reparo do DNA, como no gene BRCA2, são mutações herdadas que levam a predisposição ao cancêr[3]. Uma dieta rica em gordura animal e pobre em vegetais também parece estar associada ao desenvolvimento deste tipo de tumor[2].

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino, que está localizada na parte baixa do abdome, logo abaixo da bexiga e em frente ao reto, onde envolve a porção inicial da uretra. Esta glândula é importante no sistema reprodutor masculino, sendo responsável por produzir parte do sêmen, líquido que contém os espermatozóides[1].

**Figura 02: Localização da próstata**




Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2018.[1]

O câncer de próstata geralmente é uma afecção silenciosa, por isso na maioria das vezes os pacientes que se apresentam nas fases iniciais da doença não relatam queixas. Os sintomas só começam a aparecer em estágios mais avançados da doença, e são atribuídos ao aumento do tamanho da glândula, e não necessariamente do câncer em si. Quando presentes, os sintomas mais comuns são: polaciúria, jato urinário fraco, dificuldade para esvaziamento total da bexiga e até mesmo dor ao urinar[4].

O câncer de próstata é considerado uma doença de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado oportunamente, mesmo que os critérios de rastreamento sejam controversos. O rastreio para o câncer de próstata ainda é um assunto polêmico, visto que não há comprovação dos benefícios de realizá-lo em pacientes assintomáticos, já que por muitas vezes a doença pode ter uma evolução indolente e o tratamento pode gerar mais danos do que o curso natural da doença[5]. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) não recomenda a realização de exames de rastreio em homens assintomáticos,

baseando-se em evidências científicas que mostram que o rastreamento traz mais danos do que benefícios[1]. Já a Sociedade Brasileira de Urologia recomenda o rastreio através do exame de toque retal e dosagem do antígeno prostático específico (PSA) em homens com idade entre 50 e 80 anos. Em pacientes com parentes de primeiro grau acometidos antes dos 60 anos, o rastreio deve se iniciar aos 45 anos[6].

O PSA é uma glicoproteína produzida quase que especificamente pela próstata, sendo um relevante marcador biológico de doenças prostáticas, já que as elevações do PSA podem preceder a doença clínica em 5 a 10 anos. No entanto, é importante ter em mente que o antígeno prostático específico também pode estar aumentado em condições benignas, como hiperplasia prostática benigna e prostatite e não apenas no câncer de próstata[7]. Em situações normais, seu valor não excede 4,0 ng/mL[8]. A biópsia com estudo histopatológico está indicada quando PSA > 10 ng/mL. Valores limites de PSA, até 4 ng/mL, a biópsia pode ser considerada a critério médico. Valores de PSA > 2,5 ng/mL indicam sua realização anualmente, já valores menores, bianualmente. Exames adicionais como a ultrassonografia prostática podem ser realizados com o intuito de complementar o rastreio, sendo o peso normal da glândula de aproximadamente 18 até 20 gramas[9].

O diagnóstico confirmatório é dado através da biópsia guiada por ultrassom transretal, que irá fornecer os resultados de acordo com a graduação histológica do sistema Gleason. O escore de Gleason avalia as duas áreas mais frequentes nas amostras retiradas, dando uma nota de 1 a 5 a cada uma delas. O somatório obtido corresponde ao grau de agressividade do tumor, sendo mais agressivo quanto maior for à nota dada[10].

O estadiamento do paciente diagnosticado deve ser baseado no exame retal digital, no antígeno prostático específico (PSA) no pré-tratamento e no escore de Gleason. Os estudos de imagem (cintilografia óssea, tomografia computadorizada do abdome e da pelve, ressonância magnética multiparamétrica) são usados seletivamente para avaliar extensão extraprostática, adenopatia regional ou metástases à distância, dependendo do estadiamento clínico inicial. A partir destes exames, os pacientes serão estadiados pela classificação TNM: extensão do tumor primário (T), envolvimento linfonodal (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M), que irá guiar o tratamento[11].

O tratamento para cada paciente deverá ser individualizado, levando-se em conta o estadiamento, grau histológico, tamanho da próstata, idade, expectativa de vida e

comorbidades. As opções de tratamento variam entre prostatectomia radical, radioterapia e bloqueio hormonal. A observação vigilante também pode ser uma opção realizada[12].

Em relação ao tratamento cirúrgico, a prostatectomia radical pode ser feita por via retropúbica, perineal ou laparoscópica[13]. A prostatectomia radical retropúbica (PTR) é considerada o tratamento padrão-ouro para pacientes com câncer de próstata localizado. Como em toda cirurgia, a prostatectomia também apresenta complicações, dentre elas: incontinência urinária, disfunção erétil, estenose da uretra ou colovesical, lesão do reto, além das complicações decorrentes de cirurgias de grande porte[12].

A complicação per-operatória mais comum da prostatectomia radical retropúbica é o sangramento, sendo as principais fontes as veias do complexo dorsal e do pedículo prostático. A perda sanguínea média durante este procedimento é de 550 a 1550 mililitros e necessidade de hemocomponenete pode variar entre 1,6% e 31%, com média de 29%. A prostatectomia radical videolaparoscópica por ser uma abordagem minimamente invasiva reduz o sangramento intra-operatório, sendo o sangramento médio em torno de 400 mililitros (189 a 1100 mililitros). Em virtude do menor sangramento, é menor o índice de transfusões, sendo a média de 4,9%[14]. A prostatectomia radical assistida por robô tem mostrado perda sanguínea e taxa de transfusão ainda menores que as outras técnicas, entre 75 e 500 mililitros de sangue, possivelmente devido a melhor visualização e vantagens de equipamento, podendo em alguns estudos apresentar uma taxa de até 0% de transfusões[15].

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo primário avaliar o número de pacientes que foram submetidos aos diferentes tipos de prostatectomia radical e que necessitaram de transfusão sanguínea no período per-operatório entre os anos de 2013 e 2014, no Hospital São José de Teresópolis-RJ, visando melhor preparar a equipe assistente e o centro cirúrgico, com intuito de diminuir complicações e danos mais graves que podem interferir na mortalidade e morbidade desses pacientes durante o ato cirúrgico.

O estudo ainda apresenta como objetivo secundário avaliar outras variáveis como: idade, níveis séricos de PSA e peso prostático a fim de identificar se existem correlações destas com pior prognóstico cirúrgico e maior perda sanguínea.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo transversal, retrospectivo, observacional, de caráter

não intervencionista, sendo realizado na Associação e Congregação de Santa Catarina, no Hospital São José de Teresópolis, localizado no interior do estado do Rio de Janeiro.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética na Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos e foi realizada uma solicitação de isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE), visto que o estudo é baseado num levantamento retrospectivo de dados de prontuários, sem caráter intervencionista e não oferta nenhum tipo de risco para a saúde dos pacientes que estão sendo avaliados.

A população amostra foi composta por 81 homens diagnosticados com câncer de próstata e que foram submetidos à ressecção cirúrgica da glândula como tratamento curativo proposto nos anos de 2013 e 2014. Para obtenção dos dados relevantes para este estudo, os prontuários desses pacientes foram avaliados, sendo então contabilizados quantos apresentaram necessidade de hemotransfusão no período per-operatório.

O resultado obtido será apresentado através da estatística de números absolutos e percentuais, que será representada em tabelas e gráficos, com o objetivo de realizar uma análise da prevalência de transfusões sanguíneas em pacientes que foram submetidos aos diferentes tipos de prostatectomia radical.

## RESULTADOS

Segundo os dados obtidos com o Serviço de Urologia e Hematologia do Hospital São José de Teresópolis – Rio de Janeiro, durante o período dos anos de 2013 e 2014 foram realizadas um total de 81 prostatectomias radiais. Os pacientes que foram submetidos a esse procedimento apresentaram idade, PSA e peso da peça prostática médio de: 65 anos, 14,04 ng/mL e 40,61 gramas, respectivamente, como foi representado na tabela 01 que está ilustrada a seguir:

**Tabela 01: Valores Médios**

| | |
|---|---|
| **Total de Pacientes** | 81 |
| **Idade Média** | 65,14 anos |
| **PSA Médio** | 10,04 ng/mL |
| **Peso Médio Peça** | 40,61 g |

Fonte: Dados da pesquisa

Desta amostra total de 81 homens avaliados, 12 apresentaram necessidade de hemotransfusão, o que representa um percentual de 14,8% pacientes transfundidos durante o período per-operatória da prostatectomia radial realizada no Hospital São José de Teresópolis, sendo elas realizadas por diferentes urologistas da equipe.

Além do número de pacientes que realizaram transfusão sanguínea, outras variáveis como quantidade de bolsas de sangue recebidas por paciente, valor médio de PSA e peso da peça também foram avaliados, visando relacionar se o maior tamanho da próstata e alto valor de PSA possuem relação com pior prognóstico cirúrgico, maior necessidade de transfusão sanguínea e maior mortalidade.

A quantidade de bolsas necessárias para cada paciente que apresentou hemorragia variou entre um a três concentrados de hemácia, o que representa uma média de 1,67 concentrados, sendo de 300 mililitros o volume de cada bolsa. O valor do PSA entre os pacientes transfundidos variou entre 4,20 ng/mL e 42 ng/mL, com média de 13,76 e o peso da peça variou de 25 até 151 gramas, sendo a média de 54 gramas.

**Tabela 02: Variantes nos pacientes transfundidos**

| | PSA (ng/mL) | Bolsas (CH) | Peso (g) |
|---|---|---|---|
| **Paciente 01** | 4,51 | 1 | 151 |
| **Paciente 02** | 5,85 | 3 | 28 |
| **Paciente 03** | 10,91 | 1 | 36 |
| **Paciente 04** | 6,95 | 2 | 78 |
| **Paciente 05** | 32,63 | 2 | 69 |
| **Paciente 06** | 5,51 | 1 | 32 |
| **Paciente 07** | 19,60 | 2 | 58 |
| **Paciente 08** | 4,20 | 2 | 35 |
| **Paciente 09** | 4,24 | 1 | 66 |
| **Paciente 10** | 20,62 | 3 | 38 |
| **Paciente 11** | 8,08 | 1 | 32 |
| **Paciente 12** | 42.00 | 1 | 25 |
| **Médias** | 13,76 | 1,67 | 54 |

Fonte: Dados da pesquisa

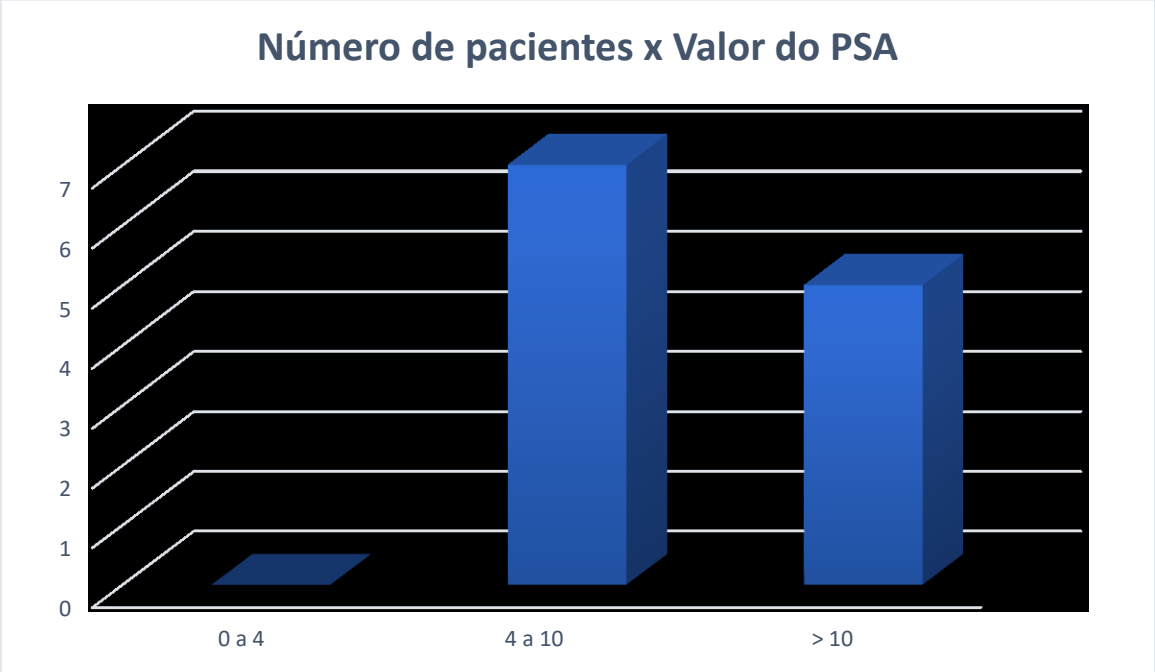
## DISCUSSÃO

Para o câncer de próstata, a idade é um fator de risco importante, visto que tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam de forma significativa a partir dos 50 anos[2]. Neste estudo, a média de idade apresentada pelos pacientes foi de 65 anos, o que ratifica os achados literários de que a idade é um fundamental fator de risco para a ocorrência do câncer de próstata.

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais da próstata, podendo ser expresso tanto pelo tecido normal quanto pelo neoplásico. Em homens com câncer

de próstata sua produção está aumentada porque as barreiras teciduais entre o lúmen da próstata e o capilar são rompidas, liberando mais PSA no soro. Os níveis séricos de PSA normalmente relacionam-se com extensão e estadiamento da doença. Consequentemente, na maioria dos casos, quanto maior o valor do PSA, pior o prognóstico. Sabe-se que pacientes com PSA maior que 20 ng/mL têm grande chance de apresentar doença extraprostática, enquanto aqueles com PSA maior que 100 ng/mL praticamente quase sempre apresentam doença metastática[16]. Por isso, valores elevados maiores que 4 ng/mL indicam uma investigação mais profunda sobre câncer de próstata, devendo a biópsia guiada por ultrassom ser considerada nesses pacientes. Corroborando essa afirmativa, o valor mínimo de PSA apresentado pelos pacientes avaliados neste estudo no Hospital São Jose de Teresópolis – RJ foi de 4,20 ng/mL. Já entre aqueles que tiveram necessidade de hemotransfusão, a média foi de 13,76 ng/mL, o que pode representar uma correlação entre maior valor do PSA e maior chance de complicação cirúrgica.

**Gráfico 01: Valor do PSA em ng/mL dos pacientes que necessitaram de hemotransfusão**




Fonte: Dados da pesquisa

Por ser uma cirurgia de grande porte, a prostatectomia radical apresenta complicações inerentes ao procedimento, sendo uma das principais o sangramento. A perda sanguínea durante a prostatectomia radical é difícil de quantificar, uma vez que a urina e o sangue se misturam no conteúdo aspirado da cavidade. Sendo assim, a taxa de transfusão parece ser um modo mais objetivo e reprodutível para avaliar a perda

sanguínea[17]. Apesar deste estudo não fazer distinção entre os diferentes métodos de prostatectomia radical, o percentual nele obtido de 14,8% pacientes transfundidos é condizente com as taxas de 4,9% e 29% encontradas na literatura utilizada como base para este trabalho.

Em um estudo realizado pelos Arquivos Catarinenses de Medicina no ano de 2013, foi evidenciado que o peso médio da peça prostática foi de 42,4 g, peso este semelhante aos das peças retiradas no Hospital São José de Teresópolis nos 81 pacientes avaliados entre os anos de 2013 e 2014, que foi de 40,61 g. Com relação a associação entre o peso prostático e complicação hemorrágica durante a cirurgia, os dados ainda são escassos na literatura, não sendo possível estabelecer uma relação entre maior peso da próstata e maior risco de complicações cirúrgicas. O presente estudo não evidenciou relação entre essas variáveis.

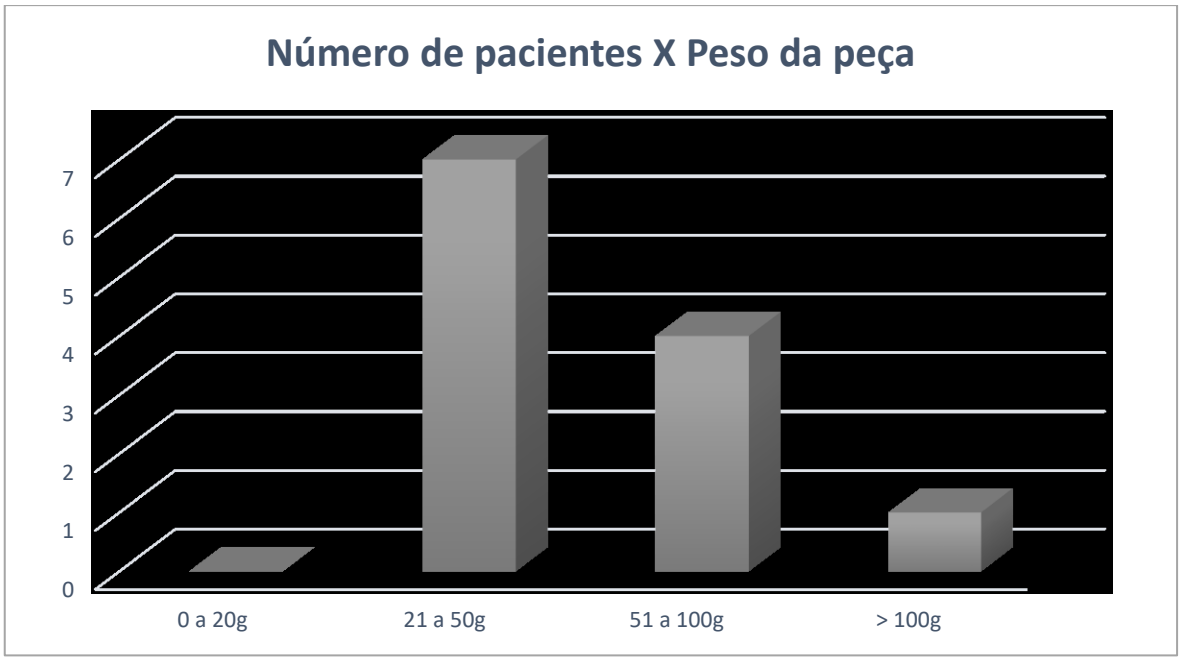
## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prostatectomia radical é o tratamento curativo para o câncer de próstata. Por ser uma cirurgia de grande porte, apresenta todas as complicações inerentes a esse tipo de cirurgia. Dentre as complicações, a hemorragia é a mais comum, podendo levar os pacientes a um quadro de anemia severa que podem resultar em morte. Este estudo teve como objetivo expor quantos pacientes em média são acometidos com essa complicação e quantos concentrados de hemácia foram necessários para o resgate da estabilidade hemodinâmica.

Os dados obtidos foram corroborados com os achados dos demais estudos utilizados como referência, mostrando que a hemorragia é uma complicação presente e importante na realidade dos urologistas, assim como a idade e PSA são significantes fatores de risco para a ocorrência e pior prognóstico da doença, respectivamente.

Esta concordância evidencia a importância da avaliação adequada do paciente, do preparo da sala cirúrgica e da equipe médica para um procedimento deste porte visando diminuir a morbidade e mortalidade decorrente desta complicação.

**Gráfico 02: Peso da peça em g dos pacientes que necessitaram de hemotransfusão**




Fonte: Dados da pesquisa

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tipos de Câncer: Próstata. Brasil. Rio de Janeiro, INCA: 2018

2. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The Role Of Prevalence In The Diagnosis Of Prostate Cancer. Cancer Control. 2006; 3-5.

3. Lu-Yao GL, PC de Albertsen, Moore DF, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL. Eur Urol. 2015; 68 (5): 805

4. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. Urol Clin North Am. 2016; 3-4. Quijada PDS , Fernandes PA , Oliveira DS , Santos BMO. Câncer de Próstata: Retrato de Uma Realidade de Pacientes em Tratamento. Rev enferm UFPE Recife. 2017: 11(Supl. 6):2490-9

5. Sociedade Brasileira de Urologia. Câncer de próstata. São Paulo [Internet], SBU: 2012 [citado 28 jul 2018]. Disponível em: http://www. sbu-sp.org.br/site/index.php/tire-suas-duvidas-videos/articles/ cancer-deprostata.html.

6. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead Times and Overdetection Due to Prostate-specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:868

7. Damber JE. Prostate cancer. Lancet. 2008; v. 371, p. 1710-21

8. Nardozza Júnior A, Zerati Filho M, Reis R. Urologia Fundamental. Sociedade Brasileira de Urologia. São Paulo. 2010.

9. Loeb, S. Cartner HB. Early Detection, Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. Campbell-Walsh Urology. Filadélfia: Elservier,10ªed. 2012; 2763-9.

10. Buyyounouski MK, PL Choyke, Kattan MW, et al.. Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.715.

11. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Assistência À Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de controle do câncer de próstata: documento de consenso.

Rio de Janeiro: INCA, 2002.
12. Dall'Oglio MF, Nadalin W, Vaz FP, Arruda HO, Gouvêa e Silva ECC. Câncer de Próstata Localizado: Tratamento. Sociedade Brasileira de Urologia. Brasil. 2006.
13. Bhayani SB, Pavlovich CP, Hsu TS, Sullivan W, Su LM. Prospective Comparison Of Short-Term Convalescence: Laparoscopic Radical Prostatectomy Versus Open Radical Retropubic Prostatectomy.Urology 2003;61:612-6.
14. Tobias-Machado M, Lasmar MT, Medina JJ, Forseto PH Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. Preliminary Experience With Extraperitoneal Endoscopic Radical Prostatectomy Through Duplication Of The Open Technique. Int Braz J Urol. 2005;31(3):228-35.
15. Meng MV, Carroll PR. Clinically localized Adenocarcinoma of the Prostate: Surgical Management and Prognosis. Urologic Oncology. Saunders. 2002; p.465-76.
16. Dillioglugil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, Scardino PT. Risk factors for Complications and Morbidity After Radical Retropubic Prostatectomy. J Urol. 1997; 157: 1760-7
17. Mafra RSCP, Fernandes FL, Batalha AXF, Carneiro PS, Veloso DFM, et al. Precisão da Estimativa do Peso Prostático por Ultrassonografia Transretal e Exame de Toque Retal em Comparação ao Peso Real da Próstata Após Prostatectomia Radical. Arq Catarin Med. 2013; 42(3): 20-23

# CONSUMO DE ERVA-MATE EM ALTAS TEMPERATURAS E SUA POSSÍVEL RELAÇÃO COM O CARCINOMA ESOFAGIANO DE CÉLULAS ESCAMOSAS

*CONSUMPTION OF MATE IN HIGH TEMPERATURES AND ITS RELATIONSHIP WITH THE ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA*

***Thales C. Barroso[1]; José E. C. Gircys[2]***

Descritores: Esophageal Neoplasm; Cancer of Esophagus; Esophagus Cancers; Ilex Paraguayensis.
Keywords: Esophageal Neoplasm; Cancer of Esophagus; Esophagus Cancers; Ilex Paraguayensis.

**RESUMO**

**Introdução:** Em relação aos tipos histológicos do câncer de esôfago, podemos apresentar o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas, sendo que 90% dos casos de câncer de esôfago em todo o mundo são do segundo tipo citado. Tem-se relatado uma associação entre o desenvolvimento de câncer de esôfago de células escamosas com o consumo de bebidas em altas temperaturas, mais especificamente em temperaturas igual ou superiores a 65ºC. O trabalho terá como objeto de estudo o consumo de mate por infusão de líquidos em altas temperaturas, presente nas tradições de diversas regiões, como no Sul do Brasil, Uruguai e Argentina, locais onde se concentraram os estudos dessa obra. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é apresentar os dados mais atuais no que abrange os assuntos relacionados à associação do câncer de esôfago com o consumo de bebidas em altas temperaturas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2000 a 2018. **Discussão:** Quase todos os autores concordam com a possível associação do consumo de bebidas em altas temperaturas com o desenvolvimento de câncer de esôfago de células escamosas, devido à injuria térmica ocasionada. **Conclusão:** Foi possível identificar uma relação positiva entre o consumo de bebidas quentes e o desenvolvimento de câncer de esôfago de células escamosas em animais experimentais, porem para humanos essa associação ainda não é bem documentada, mas já existem estudos recentes que fortificam essa relação positiva,

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO

fornecendo uma oportunidade para a realização de novos estudos na área.


## ABSTRACT

**Introduction**: Regarding the histological types of esophageal cancer, we can present with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, with 90% of cases of esophageal cancer worldwide being of the second type. An association has been reported between the development of squamous cell esophageal cancer and the consumption of beverages at high temperatures, more specifically at temperatures of 65 ° C or higher. The work will have as object of study the mate in high temperatures, present in the traditions of several regions, as in the South of Brazil, Uruguay and Argentina, places where the studies of this work were concentrated. **Objective:** The objective of this work is to present the most current data on matters related to the association of esophageal cancer with the consumption of beverages at high temperatures, it also evaluates which histological type of esophageal cancer has this most intimate relation. **Methodology**: It is a bibliographical review, with a comparative analytical character, based on scientific articles dating from 2000 to 2018. **Discussion**: Almost all authors agree on the possible association of beverage consumption at high temperatures with the development of squamous cell esophageal cancer due to thermal insult. **Conclusion**: It was possible to identify a positive relationship between the consumption of hot drinks and the development of squamous cell esophageal cancer in experimental animals, but for humans this association is still not well documented, but there are already recent studies that fortify this positive relationship, providing an opportunity for further studies in the field.


## INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é considerado uma das 10 neoplasias mais comuns no mundo, apresentando uma variação geográfica acentuada[1]. As tendências de mortalidade e incidência do câncer de esôfago vem apresentado variações nas ultimas décadas, especialmente em relação ao subtipo histopatológico: Adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas,os quais apresentam variações relevantes no que diz respeito à incidência, historia natural e resultado do tratamento. O carcinoma de células escamosas é responsável por 90% dos casos de câncer de esôfago em todo o mundo sendo que no Brasil é responsável por 96% dos casos de câncer de esôfago[2]. As neoplasias de esôfago apresentam como história natural um desenvolvimento rápido e muitas vezes de ruim prognostico, o que faz com que a sobrevida média gire em torno de 5 anos[3].

A incidência de câncer de esôfago aumentou significativamente no mundo durante as ultimas quatro décadas. No Brasil, é o 6º câncer mais frequente entre o sexo masculino, e 15º mais frequente entre o sexo feminino, sendo que em 2014, 10.780 novos casos de câncer de esôfago foram diagnosticados no país, e no ano de 2011 foi responsável por 7.636 mortes[2.] No ano de 2015 foi considerado o câncer com a 5ª maior taxa de mortalidade entre os homens no pais[4].

No Brasil, o consumo de bebidas em altas temperaturas é bastante difundido, sendo representado principalmente pelo chá-mate e café. Estima-se que a aquisição *per capta* anual domiciliar dos brasileiros é de 2,6kg de café. Os chás são consumidos em media 0,5kg/ *per capta/* ano, sendo desses, 96,4% representados pelo chá-mate. Na Região Sul, o mate é consumido em maior quantidade, com uma aquisição *per capta* de 2,9/kg/ano, sendo maior que a media nacional de consumo de café[5]. O consumo de chá-mate é uma tradição regional, considerada uma cultura familiar que cruza gerações, que embora consumam diariamente, muitas vezes desconhecem os efeitos fisiológicos e os possíveis efeitos maléficos de consumir a erva-mate por infusão em água quente[6].

O consumo de mate, ou chimarrão, uma bebida quente feita com folhas secas e trituradas de *Ilex paraguayensis,* tem sido relacionado como possível causador de câncer de esôfago na América do Sul, onde a doença apresenta elevadas taxas de incidência numa área que engloba o Sul do Brasil, Uruguai e Nordeste da Argentina[1]. Já foram realizados inúmeros estudos de controle de caso na região Sul do Brasil e no Uruguai que relataram um risco aumentado de desenvolvimento de câncer de esôfago de células escamosas em indivíduos que apresentam o hábito de consumir o mate em altas temperaturas[7]. Foi identificado uma variação na incidência de câncer de esôfago entre a região norte do Brasil, que apresentou uma incidência de 4 casos a cada 100.000 habitantes, com a da região Sul, que apresentou uma incidência de 15 casos a cada 100.000 habitantes[2]. Enquanto na maior parte da Europa e América do Norte as taxas de incidência são inferiores a 6/100.000 entre os homens e 3/100.000 entre as mulheres, no estado de Rio Grande do Sul a incidência de câncer de esôfago é de aproximadamente 14,3/100.000 entre o sexo masculino e 4,2/100.000 entre o sexo feminino[1].

## OBJETIVOS

Esse trabalho tem por finalidade apresentar os fatos mais atuais no que abrange o assunto referente à associação do desenvolvimento de câncer de esôfago e o consumo

regular de bebidas em altas temperaturas, com maior enfoque na erva-mate. Também objetivando relatar qual o tipo histopatológico de carcinoma esofágico apresenta essa relação mais estreita**.** Outro ponto abordado é a analise da possível relação entre os hábitos regionais da região Sul do Brasil com o desenvolvimento de câncer de esôfago.

## METODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2000 a 2018, nos idiomas português e inglês, sobre o desenvolvimento de câncer de esôfago e sua relação com o consumo de bebidas em altas temperaturas. Foram excluídos os artigos publicados antes do ano 2000, assim como os não escritos em português, inglês ou espanhol. Artigos que continham informações referentes somente ao adenocarcinoma de esófago também foram excluídos da pesquisa.

O levantamento bibliográfico foi realizado no banco de dados do PubMed e Scielo utilizando os descritores ”*Esophageal Neoplasm”, “Cancer of Esophagus”, “Esophagus Cancers” e “Ilex Paraguayensis.* Os artigos utilizados para a confecção desse estudo variam entre revisões bibliográficas, ensaios clínicos e estudos de caso.

Na base de dados do PubMed foram encontrados 1560 artigos no qual foram filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 20 anos. Foram analisados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo lidos 20 selecionados, e utilizados 10 desses artigos para a confecção do trabalho.

Na base de dados do Scielo foram encontrados 432 artigos no qual foram filtrados em língua inglesa e portuguesa nos últimos 20 anos. Foram analisados em relação ao título e sua relevância ao tema abordado, sendo lidos 12 selecionados, e utilizados 5 desses artigos para a confecção do trabalho.

## DISCUSSÃO

No Brasil, as taxas de incidência de câncer de esôfago são muito heterogenias, os estados da região Sul do Brasil, por exemplo, são os que apresentam as maiores incidências de câncer de esôfago, por outro lado, o Norte do Brasil apresenta uma baixíssima incidência da doença (4: 100.000 habitantes). Um estudo recente realizado no Rio Grande do Sul revelou que a prevalência na taxa de esôfago nos últimos 20 anos se manteve estável, como também a proporção entre carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma de esôfago, sendo essa a proporção de incidência de 92% para carcinoma de células escamosas e 7,9% para adenocarcinoma de esôfago[2].

A ideia de que o consumo de bebidas muito quentes pode levar ao câncer de esôfago não é nova, na década de 1930, com base em observações clinicas, o médico W.L. Watson escreveu “A irritação térmica é provavelmente o fator predisponente mais frequente ao câncer de esôfago[8]. Um estudo realizado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 1991, classificou o chá-mate como *provavelmente carcinogênico para humanos* (Grupo 2A) com base em estudos de caso-controle realizados na América do Sul, que apontaram associações positivas do consumo da bebida com o carcinoma de células escamosas de esôfago. No entanto, essa associação não havia levado em conta a temperatura na qual a bebida era consumida, quando desconsiderado o fator temperatura, o mate foi classificado no Grupo 3- *Não classificado como carcinogênico em humanos* [5].

A hipótese de que o consumo de bebidas muito quentes possa propiciar o desenvolvimento de câncer esôfago tem sido discutida há muitos anos, mas ainda sim não esta fortemente estabelecida, um estudo de controle de caso baseado em uma pequena população no Irã, publicado pela *The BMJ, em 2009*, evidenciou que o consumo de chá em alta temperatura foi fortemente associado a um maior risco de câncer de esôfago[9]. Ainda não estava claro qual eram os possíveis mecanismos no qual o mate poderia elevar o risco de carcinoma de células escamosas, não se sabia se era a presença de possíveis agentes carcinogênicos no extrato da planta e/ou a elevada temperatura de consumo. Frente a essas limitações, a IARC, em 2014, definiu a reavaliação da carcinogenicidade do café e do chá-mate como de prioridade, avaliando pela primeira vez a carcinogenicidade de bebidas muito quentes. O artigo publicado recentemente pela revista Lancet “ *carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages”* expõe a avaliação da IARC sobre o potencial carcinogênico do consumo de café, mate e bebidas muito quentes [5].

A avalição destacou a temperatura de consumo da bebida como fator determinante na classificação da carcinogenicidade para humanos. Foi realizado um estudo epidemiológico incluindo 1.400 casos de câncer de esôfago que demonstrou que o risco aumentou com a elevação da temperatura na qual o mate foi consumido, independentemente da quantidade. Estudos experimentais em animais sugerem que o consumo de bebidas com temperaturas superiores ou iguais a 65ºC, podem ter efeitos de carcinogenicidade para o esôfago. Sendo assim, as bebidas consumidas em temperaturas superiores ou iguais a 65ºC, definidas pela IARC como bebidas muito quentes, foram classificadas como “provavelmente carcinogênico para humanos” (Grupo

2A) [5, 10, 11].

O mecanismo exato pelo qual o mate pode contribuir para o aumento do risco de desenvolver câncer de esôfago de células escamosas não foi completamente elucidado, mas acredita-se que seja devido ao seu conteúdo de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, incluindo o benzeno e pireno que foram classificados pela IARC como carcinogênicos para humanos [12]. Segundo a revista *Annals of internal Medicine,* por meio de estudos de análises combinadas, mostraram que a relação do aumento do risco de desenvolvimento de câncer de esôfago aumenta com o aumento do volume e da temperatura do mate, sendo esses dois considerados fatores de risco independentes, porem não foi possível obter conclusões definitivas, pois os estudos aviam limitações como a natureza retrospectiva dos dados, subjetividade das perguntas, questionários incompletos e falta de informação sobre o tipo histológico do câncer de esôfago[13].

Observou-se que a associação da temperatura de consumo da bebida com o desenvolvimento de câncer de esôfago é feita de maneira quantitativa, novos estudos com animais propõem que o consumo de bebidas com temperaturas iguais ou superiores a 65ºC podem atuar como fator de risco para o câncer de esôfago, risco este que aumenta com o aumento da temperatura, o que provoca um grau de lesão celular aumentado, levando assim ao maior risco[11]. Segundo o vice-diretor do INCA, Luiz Fernando Ribeiro Pinto, o consumo de chimarrão está associado mais intensamente com o carcinoma de esôfago do que outras bebidas quentes pelo fato de ser ingerida por meio de uma espécie de canudo, fazendo com que a bebida caia direto na orofaringe, não havendo contato prévio com o interior da boca, onde ocorre a troca de calor. Como o esôfago não apresenta terminações nervosas em sua parte proximal, não ocorre sensação de dor ao se ingerir o liquido quente. [14]

Em relação ao volume de chá-mate consumido, um estudo realizado em Taquara-RS, para avaliar os hábitos de ingestão de chimarrão evidenciou os seguintes dados expostos nas tabelas 1, 2 e 3[1].

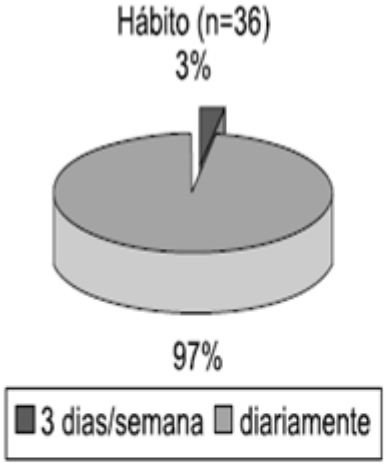



Figura 1 – Consumo do mate: freqüência

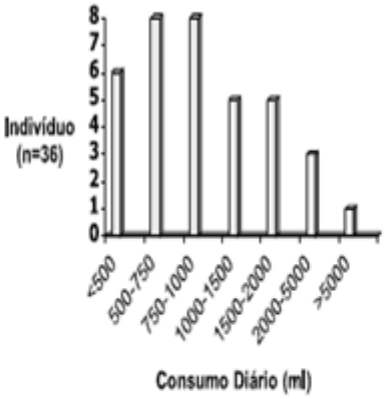



Figura 2 – Consumo do mate: volume ingerido.
média = 1.265 ml/dia; mediana = 1.000 ml/dia

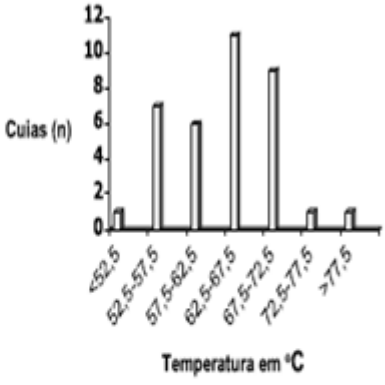



Figura 3 – Consumo do mate.
média = 63,4°C/ mediana = 64,4°C



O câncer de esôfago de células escamosas (ESCC) apresenta uma distribuição geográfica mundial, com as áreas da China e Irã apresentando as maiores incidências, sendo que os possíveis fatores que influenciam nessa maior incidência são a má nutrição, consumo de bebidas quentes e ópio. Foi realizada uma meta-análise combinando os resultados de estudos relatando o consumo de erva mate em associação com o desenvolvimento de ESCC. [15]

As meta-analises evidenciaram, estatisticamente, significante relação positiva entre o consumo de erva-mate com o desenvolvimento de ESCC. Ao se analisar o volume de mate bebido diariamente, o aumento do risco estava presente para os grupos de maior e menos consumo, porem foi maior no grupo de maior consumo. Heterogeneidade estava presente no sempre versus nunca na meta-analise do consumo de erva-mate ($I^2$= 65,45%, P= 0,002). [15]

Não é possível discernir nesse estudo se as associações positivas observadas na analise são devido aos constituintes químicos do mate ou a lesão térmica. Portanto, existe a possibilidade do resultado ter sido distorcido pelo efeito da temperatura e da lesão térmica no desenvolvimento de ESCC. [15]

Sewraw *et al.* (2003) realizou um estudo de caso-controle de base hospitalar

retrospectivo no instituto de oncologia de Montevidéu, no Uruguai, que envolveu 344 casos que apresentavam carcinoma epidermóide de esôfago e 469 controles e teve como objetivo invertigar o papel do mate no risco de câncer de esôfago. Os resultados evidenciaram que os indivíduos que sempre consumiam mate tinham risco duas vezes maior de desenvolver câncer de esôfago em comparação aos que nunca consumiram a bebida, além disso foi apontado que quanto maior o tempo de consumo do mate, maior a tendência a desenvolver o câncer. Outra comparação feita foi em relação à temperatura de consumo da bebida, sendo que os que consomem a bebida a uma temperatura muito alta apresentam quase duas vezes mais risco de desenvolver carcinoma epidermoide de esôfago do que os indivíduos que o consomem em uma temperatura inferior.

Um estudo retrospectivo realizado em 2009, pelo Instituto do Câncer, analisou os casos de câncer de esôfago diagnosticados entre 1988 e 2000, que evidenciou uma associação entre o consumo de mate e o câncer de esôfago, sendo que foram sinalizados dois fatores independentes: a temperatura de consumo e a quantidade diária de mate consumido. O risco encontrado para os pacientes com maior exposição ao mate foi menor se eles extavam menos expostos ao álcool e ao tabaco (OR 1.52; 95%CI: 0.88-2.62 versus OR 7.1; 95%CI: 3.75-13.00 if more exposed).

O artigo publicado em maio de 2016, pela revista Lancet "*carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages"* apresenta a avaliação da IARC para a carcinogenicidade do consumo de café, mate e bebidas muito quentes, a temperatura da bebida foi relacionada como fator determinante. Uma analise de 1400 casos de câncer de esôfago mostrou que o risco aumenta com o aumento da temperatura de consumo do mate, outro fato evidenciado a partir do estudo em animais experimentais é que o efeito carcinogênico do consumo de bebidas quentes só ocorrem em temperaturas iguais ou superiores a 65ºC, sendo classificadas pela IARC como "provavelmente carcinogênico para humanos" (Grupo 2ª).

Os achados sugerem que exista uma relação positiva entre o consumo de bebidas muito quentes e injuriam térmicas, ocasionando danos celulares que podem propiciar ao câncer de esôfago de células escamosas. As substancias classificadas como Grupo 2A são referentes a substancias que apresentam evidencias suficientes de que o agente é carcinogênico para animais, porem, limitadas ou insuficientes de que é carcinogênico para humanos.

Os estudos sobre o consumo de mate por infusão em temperaturas frias não encontraram uma associação com o desenvolvimento de ESCC, o que pode indicar uma

associação maior da temperatura do mate com o desenvolvimento do câncer de esôfago de células escamosas do que a associação à própria bebida em si.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que o consumo de bebidas em altas temperaturas, especialmente em temperaturas iguais ou superiores a 65ºC apresentam relação com o desenvolvimento de câncer de esôfago, mais especificamente o câncer de esôfago de células escamosas, devido a lesão térmica ocasionada às células do esôfago, que quando em exposição prolongada aumenta ainda mais as chances de desenvolver a doença.

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 2014, definiu as bebidas em altas temperaturas como Grupo 2A de evidencia, o que significa que as bebidas em altas temperatura são "provavelmente cancinogênicas para humanos". As substancias enquadradas no Grupo 2A são substancias com evidencias suficientes de que são carcinogênicas para animais e evidencias limitadas ou insuficientes de que são carcinogênicas para humanos.

O mecanismo pelo qual o mate pode contribuir para o aumento do risco de desenvolver câncer de esôfago ainda não foram bem elucidadas, mas acredita-se que é devido ao seu conteúdo de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, incluindo benzeno e pireno que foram classificados pela IARC como carcinogênicos para humanos. Um fato que dificultou a comprovação de que a erva-mate em altas temperaturas é carcinogênica para os humanos foi a não avaliação da temperatura como fator determinante em alguns estudos, nem como também a frequência de consumo da bebida.

Outro fato avaliado foi a variação na incidência de câncer de esôfago entre a região norte e sul do Brasil, sendo que na região norte a incidência foi de 4 casos a cada 100.000 habitantes, ao mesmo tempo que na região sul apresentou uma incidência de 15 casos a cada 100.000 habitantes, levantando a possibilidade de que os hábitos regionais da região sul estão implicados na maior chance de desenvolvimento de câncer de esôfago de células escamosas.

Em relação ao volume de erva-mate consumida, o risco de desenvolver câncer de esôfago de células escamosas aumentou com o aumento do volume consumido diariamente, apresentando uma estreita relação entre o volume consumido e o risco de desenvolvimento da doença. Os chás são consumidos em media 0,5kg/ *per capta/* ano, sendo que 96,4% são representados pelo chá-mate. No Sul do Brasil o mate é consumido em maior quantidade, com um consumo *per capta* de 2,9/kg/ano, sendo maior

que a media nacional do consumo de café.

## REFERÊNCIAS

1. Barros SG, Ghisolfi E, Luz L, Barlem GG, Vidal RM, Wolff FH, et al. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. Arq Gastroenterol. 2000 jan./mar; V. 37: 25-30.
2. Tustumi F, Takeda FR, Kimura C, Sallum R, Ribeiro U, Cecconello I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma diferente disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brasil. Arquivos de Gastroenterologia. 2016 jan/mar; v.53: 44-48.
3. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal câncer. N Engl. 2003 dec; v.349(23): 2241-2252.
4. Guerra MR, Bustamante MT, Correa CS, Abreu DM, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da federação 1990 e 2015. Rev Bras epidemiol. 2017 mai; v.20(1): 102-115.
5. Rangel CN, Moreira LG, Malhão TA, Diogenes ME. Considerações sobre a relação entre consumo de bebidas muito quentes e câncer: café e chá-mate em foco. Rev Bras de cancerol. 2016 set; v.62(2): 155-158
6. Freitas RA. O consumo de chimarrão e o câncer de esôfago. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2016 abr; v.14: 118-123
7. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology. 2017 ago; v.154(2): 360-373.
8. Kamangar F, Freedman ND. Hot tea and esophageal cancer. Annals of internal medicine. 2018 feb; v.168(7): 519-520
9. Wise J. Drinking very hot tea linked to oesophageal câncer. BMJ. 2018 feb; v.k543: 1
10. Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. Rev panam de salud publica. 2009 jun; v.25(6): 530-539.
11. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. The Lancet Oncology. 2016 jun; v.17(7): 877-878.
12. Lubin JH, De Stefani E, Abnet CC, Acosta G, Dawsey SM. Mate drinking and esophageal squamous cell carcinoma in South America: Pooled results from two large multicenter case-control studies. Cancer epidemiol biomarkers prev. 2013 oct; v.23(1): 107-116.
13. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal câncer risk-A systematic reviw. Int J Cancer. 2009 mar; v.125(3): 491-524.
14. INCA. Pesquisa internacional alerta para o risco de consumir bebidas acima de 65 graus no desenvolvimento de câncer de esôfago. Rede câncer. 2016 jul; v.34: 8-9.
15. Andrici J, Eslick GD. Maté consumption and ter risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Deseases of the esophagus. 2012 jan; v.26(8): 807-816.

# AVALIAÇÃO DE INSATISFAÇÃO E DISTORÇÃO DE IMAGEM CORPORAL EM PACIENTES OBESOS EM PRÉ- E PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

*EVALUATION OF BODY IMAGE DISSATISFACTION AND DISTORTION IN OBESE PATIENTS IN PRE- AND POSTOPERATIVE BARIATRIC SURGERY*

***Martha A. C. A. Pinho[1]; Erika C. O. Naliato[2]; Mario C. A. Perez [3].***

Descritores: Obesidade; Imagem corporal; Cirurgia Bariátrica.
*Keywords: Obesity; Body Image; Bariatric Surgery*

**RESUMO**

**Introdução:** O presente trabalho consiste em um estudo seccional com o objetivo de avaliar os graus de insatisfação e distorção de imagem corporal em pacientes obesos tratados cirurgicamente através da gastroplastia, nas fases pré- ou pós-operatória. **Métodos:** Nesse estudo, a escala de Stunkard foi aplicada em 49 pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica. **Resultados:** Na amostra, a média de idade era de 38,5 ± 11,8 anos. A média de peso correspondia a 106,5 ± 23,9 kg, com IMC médio de 40,04 ± 10,69 kg/m². **Discussão:** Os pacientes em pré-operatório tinham médias de peso e IMC mais altas do que o grupo já submetido à gastroplastia. O escore de Insatisfação corporal foi mais alto no subgrupo pré- do que no pós-operatório (7,3 ± 1,2 vs. 2,8 ± 1,8; p = 0,0031). Contudo, aqueles pacientes que já haviam realizado a gastroplastia tinham índices mais elevados de distorção de imagem corporal. **Conclusão**: É possível concluir que apesar dos indivíduos em pré-operatório, com maiores IMC, terem escore de insatisfação mais elevado do que os indivíduos em pós-operatório, a insatisfação da imagem corporal persiste mesmo após a cirurgia bariátrica. O subgrupo que já havia realizado a gastroplastia superestimou com maior frequência a sua imagem corporal. Isso deve-se ao processo de ressignificação da imagem corporal, que é complexo e sofre influência de um ideal de beleza estabelecido socialmente. Portanto, apesar da diminuição do peso e da melhora do contorno corporal, os pacientes continuam almejando silhuetas mais próximas do biótipo magro.

**ABSTRACT**

**Background:** The present article consists of a sectional study with the objective of

evaluating the degrees of dissatisfaction and distortion of body image in obese patients surgically treated through gastroplasty, in the pre- or postoperative phases. **Methods:** In this study, the Stunkard scale was applied to 49 obese patients with indication for bariatric surgery. **Results:** In the sample, the mean age was 38.5 ± 11.8 years. The mean weight corresponded to 106.5 ± 23.9 kg, with a mean BMI of 40.04 ± 10.69 kg / m². **Discussion:** Preoperative patients had mean weights and BMI higher than the group already submitted to gastroplasty (7,3 ± 1,2 vs. 2,8 ± 1,8; p = 0,0031). The Body Dissatisfaction score was higher in the subgroup than in the postoperative period. However, those patients who had undergone gastroplasty had higher rates of body image distortion. **Conclusions:** It is possible to conclude that although preoperative individuals with higher BMI have a higher dissatisfaction score than those in the postoperative period, body image dissatisfaction persists even after bariatric surgery. The subgroup that had previously performed the gastroplasty more frequently overestimated their body image. This is due to the process of re-signification of the body image, which is complex and influenced by an ideal of socially established beauty. Therefore, despite the decrease in weight and improvement of body contour, patients continue to crave silhouettes closer to the lean biotype.

## INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser descrita como o acúmulo excessivo de gordura que pode trazer maleficios para a saúde. O excesso de peso é resultado de um desbalanço energético entre as calorias ingeridas e despendidas.[1]

A OMS classifica sobrepeso e obesidade atráves do índice de massa corporal (IMC), que significa o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado ($kg/m^2$):

Excesso de peso= IMC maior ou igual a 25;

Obesidade= IMC maior ou igual a 30.[1]

A grande progressão no aumento do número de obesos em todo mundo se relaciona a alterações no padrão alimentar da população, que vem dando preferência a alimentos ultraprocessados, com alto teor de gordura saturada, carboidratos, sódio e a uma inatividade física.[1,2]

Prevalência de excesso de peso corporal tem apresentado trajetória crescente nas últimas décadas.[3] Cerca de 40% da população adulta está acima do peso e o número de obesos em todo mundo quase triplicou nos ultimos 40 anos.[1] De acordo com o IBGE e a pesquisa nacional de saúde, mais da metade da população adulta brasileira, (56,9%)

está acima do peso (IMC entre 25 kg/m² e 30 kg/m²) e 20,8% são obesos (IMC maior ou igual a 30kg/m²).[4]

No mundo há mais pessoas obesas do que com baixo peso e há mais mortes ligadas ao excesso de peso do que à desnutrição.[1] As pessoas com excesso de peso evoluem com uma série de condições que diminuem a qualidade de vida. A obesidade é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (cardíacas e cerebrais), e disturbios musculo-esqueléticos (principalemnte osteoartrite), hipertensão arterial e diabetes mellitus, dificuldade respiratória (como apneia do sono), condições dermatológica, infertilidade, hiperuricemia, dislipidemia, entre outros.[1,5]

A obesidade tem relação associativa com vários tipos de câncer; Diversos tipos de cânceres estão fortemente relacionados ao excesso de peso; dentre eles estão câncer de mama, endométrio, estomago, pâncreas, colorretal, tireoide, fígado, linfoma difuso de células B.[1,3] No Brasil, estima-se que dentre 100 casos de cânceres, 13 são atribuídos ao excesso de peso.[3]

A obesidade também se associa a consequências relacionadas à qualidade de vida e longevidade, refletindo em problemas na interação social, autoestima reduzida, depressão, estresse e até mesmo ter o desempenho no trabalho prejudicado.[6]

A abordagem cirúrgica da obesidade grave surgiu por volta de 1950. Reconheceram esse procedimento como efetivo tanto na perda de peso quanto na redução das comorbidades.[7] A cirurgia bariátrica ganha seu espaço quando tratamentos convencionais e conservadores como exercício físico, reeducação alimentar, medicações e psicoterapia não surtem efeitos desejáveis.[8]

Para pacientes com excesso de peso grave (IMC ≥ 40kg/m$^2$) ou IMC ≥ 35kg/m$^2$ e presença de doenças relacionadas a obesidade, a cirurgia bariátrica é a alternativa terapêutica mais efetiva para diminuição do peso e minimização das complicações.[6]

O controle do peso não é o único resultado visado pela cirurgia bariátrica; A melhora das condições psicossociais e qualidade de vida também são objetivos, que levam também a motivação necessária para mudança no estilo de vida e reeducação alimentar.[9]

Cerca de 20% a 70% dos pacientes obesos que procuram tratamento através da cirurgia bariátrica tem na sua história algum tipo de transtorno psicológico e/ou psiquiátrico, sejam eles transtorno do humor, ansiosos, alimentares ou abuso de substância.[9]

Indivíduos com excesso de peso muitas vezes são segregados e sofrem

preconceito, sendo fator importante para desencadear transtornos psicossociais.[8]

A mídia é uma grande influenciadora da imagem corporal, levando a internalização que o corpo magro é o ideal, isso pode resultar em uma imagem corporal negativa. Sendo que as mulheres são mais vulneráveis a essas imposições, como consequência desenvolvem mais transtornos psíquicos e são as que mais procuram tratamento para o excesso de peso.[8] Weinberger et al. verificaram que os indivíduos obesos, em especial aqueles de gênero feminino, referem mais insatisfação corporal que indivíduos com índice de massa corporal normal.[10]

Existem situações em que mesmo com uma considerável diminuição do peso o paciente ainda persista com a imagem corporal de obeso, essa ressignificação da ideia da própria percepção ocorre de forma lenta e gradual.[8] Existe um fenômeno observado após a cirurgia bariátrica, chamado de "transtorno da evitação alimentar pós-cirúrgica", em que alguns pacientes apresentam sintomas como insatisfação ou distorção da imagem corporal e, medo excessivo de retornar ao peso pré-bariátrica levando a restrição alimentar e uso de medicações purgativas.[9]

Uma importante ferramenta utilizada para avaliar o grau de satisfação ou insatisfação corporal do individuo são as "escalas de figuras de silhuetas".[8]

A pessoa escolhe a sua silhueta atual e a silhueta desejada, a insatisfação é calculada a partir da diferença entre essas representações. As figuras englobam diversos desenhos que variam desde um individuo magro a um obeso. Uma das escalas mais utilizadas é a de "Stunkard", que é composta por 9 figuras.[11]

Utilizamos a escala de "Stunkard" para avaliar o grau de insatisfação e distorção (superestimação ou subestimação) da imagem corporal em indivíduos com indicação de tratamento cirúrgico da obesidade por gastroplastia, em situação de preparação pré-operatória ou também já submetido a cirurgia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse estudo seccional, analisaram-se dados de 49 pacientes obesos com indicação de tratamento cirúrgico através de gastroplastia, por ocasião de sua avaliação clínica pré- ou pós-operatória, entre outubro de 2017 e julho de 2018, em consulta com especialista na área de endocrinologia (consultório da Co-orientadora desse trabalho Professora Erika Naliato).

Foram analisadas as seguintes variáveis idade, peso, altura, IMC e Escala de Stunkard (pontuações "EU" e "IDEAL", cálculo de índices de Insatisfação e Distorção

corporal – Figuras 01 e 02). A Escala de Stunkard foi previamente validada na população brasileira.[12]

O cálculo da Insatisfação corporal foi realizado ao se subtrair a pontuação “IDEAL” da pontuação “EU”. O cálculo da Distorção corporal foi realizado ao se subtrair a pontuação “EU” da pontuação atribuída ao IMC apresentado pelo(a) paciente.

Os dados foram apresentados no formato média ± desvio-padrão. As análises estatísticas foram realizadas através do programa Epi Info versão 7.2.0.1 (Centers For Disease Control And Prevention, USA).

Os pacientes foram esclarecidos em relação aos objetivos do trabalho e assinaram termos de consentimento livre e esclarecido. Esse projeto de pesquisa está em consonância com o estabelecido na Resolução 466 (dezembro de 2012) e suas complementares. Sua realização foi aprovada pelo comitê de ética do Centro Universitário Serra dos Órgãos (plataforma Brasil CAAE: 54519916.9.0000.5247).

**Figura 01: Escala de Figuras de Stunkard (sexo feminino)**

ESCALA DE FIGURAS DE STUNKARD

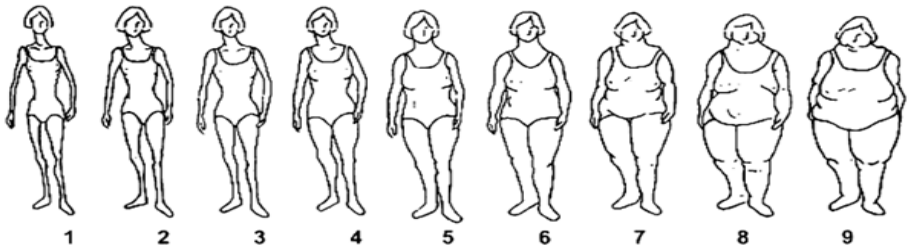
Nome: _____ Data: _____/_____/_____

Idade = _____ anos

Observe as figuras abaixo.

Escreva a palavra “eu” embaixo daquela que melhor representa você atualmente

Escreva a palavra “Ideal” embaixo daquela que você gostaria de ser




Fonte: Lynch E, Am J Epidemiol. 200918

**Figura 02: Escala de Figuras de Stunkard (sexo masculino)**

ESCALA DE FIGURAS DE STUNKARD

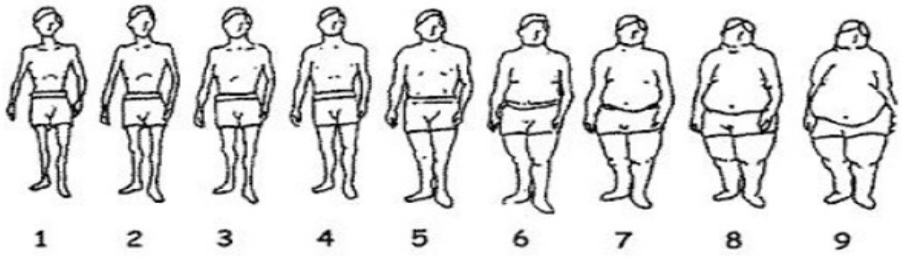
Nome: _____ Data: _____/_____/_____

Idade = _____ anos

Observe as figuras abaixo.

Escreva a palavra "eu" embaixo daquela que melhor representa você atualmente

Escreva a palavra "Ideal" embaixo daquela que você gostaria de ser




Fonte: Lynch E, Am J Epidemiol. 2009[18]

## RESULTADOS

Foram avaliados 49 pacientes cuja média de idade correspondia a 38,5 ± 11,8 anos. A maior parte do grupo estudado se encontrava em situação de avaliação pré-operatória (n = 32; 65,3%), enquanto o restante foi atendido após ter se submetido à gastroplastia.

A média de peso dessa cohort chegava a 106,5 ± 23,9 kg, com IMC médio de 40,04 ± 10,69 kg/m².

Por ocasião do preenchimento da Escala de Stunkard, a pontuação média para o item "EU" correspondeu a 7,3 ± 1,5, enquanto o "IDEAL" da amostra foi a meta de 3,5 ± 1,0; o que resultou em pontuações de insatisfação e distorção corporal de, respectivamente, 2,5 ± 2,2 e 1,1 ± 0,9. A maior parte dos indivíduos estudados subestimava as suas dimensões corporais (n = 33; 67,4%), ao passo que apenas 5 pacientes (10,2%) superestimavam as dimensões corporais.

Quando a amostra foi dividida entre pacientes em situação pré- versus pós-operatória, verificou-se que os pacientes em pré-operatório eram significativamente mais jovens que aqueles em pós-operatório (34,5 ± 10,3 vs. 45,4 ± 11,2 anos; p = 0,0027). Entretanto, aqueles em pré-operatório tinham médias de peso e IMC mais elevadas do que o subgrupo submetido à gastroplastia (peso: 118,1 ± 18,5 vs. 84,6 ± 16,4 kg; p < 0,0001. IMC: 44,2 ± 10,1 vs. 32,2 ± 6,6 kg/m²; p < 0,0001.).

Os resultados obtidos na Escala de Stunkard demonstram que os pacientes em situação pré-operatória apresentaram pontuações de "EU" superiores àqueles avaliados

após a cirurgia (7,9 ± 0,7 vs. 6,1 ± 1,8; p = 0,0001). No tocante à pontuação "IDEAL", não se observou diferença estatisticamente significativa (3,6 ± 1,0 vs. 3,2 ± 1,0; p = 0,3085). O escore de Insatisfação corporal foi mais alto no subgrupo pré- do que no pós-operatório (7,3 ± 1,2 vs. 2,8 ± 1,8; p = 0,0031). Entretanto, aqueles já submetidos à gastroplastia tinham índices mais elevados de distorção de imagem corporal (1,6 ± 1,1 vs. 0,8 ± 0,6; p = 0,0096). Não se encontrou diferença na prevalência de pacientes que subestimavam a imagem corporal, quando os grupos pré- e pós-gastroplastia foram comparados (71,9% vs. 58,8%; p = 0,2698). Em contraste, o grupo já submetido a gastroplastia superestimava com mais frequência a sua imagem corporal do que o grupo em situação pré-operatória (29,1% vs. 0%; p = 0,0032).

**Tabela 01: Variáveis analisadas na pesquisa**

| Variáveis | Amostra completa | Pré-bariátrica | Pós-bariátrica |
|---|---|---|---|
| Idade (anos) | 38,5 ± 11,8 | 34,5 ± 10,3 | 45,4 ± 11,2 |
| Peso (Kg) | 106,5 ± 23,9 | 118,1 ± 18,5 | 84,6 ± 16,4 |
| IMC (Kg/m²) | 40,04 ± 10,69 | 44,2 ± 10,1 | 32,2 ± 6,6 |
| Insatisfação corporal | 2,5 ± 2,2 | 7,3 ± 1,2 | 2,8 ± 1,8 |
| Distorção corporal | 1,1 ± 0,9 | 0,8 ± 0,6 | 1,6 ± 1,1 |

Fonte: Dados da pesquisa

## DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou importante incidência de insatisfação e distorção da imagem corporal em pacientes obesos em situação pré- e pós-operatória da cirurgia bariátrica. Na avaliação de dados sociodemográficos, a idade média (38,5 ± 11,8 anos) foi semelhante à dos pacientes avaliados por Naliato et al[13] e Vargas et al[7] e ficou aquém do evidenciado pelo estudo SOS[14] e por Castanha[6], em que a idade média dos pacientes que realizaram gastrectomia foi superior. Nossos dados concordam com informações colhidas por Tsai et al[15] e Cruzat-Mandich et al[16] que revelam uma tendência ao aumento dessa intervenção cirúrgica na população mais jovem, inclusive em adolescentes.

A média de peso dos pacientes estudados (106,5 ± 23,9 kg) foi cerca de 10kg inferior ao encontrado por Naliato et al[13] e pelo estudo SOS[14]. Os pacientes submetidos à gastroplastia tinham médias de IMC e peso menores do que os pacientes em pré-

operatório. Isso corrobora o fato de que a cirurgia bariátrica vem se mostrando um tratamento bastante efetivo, tendo como consequência uma expressiva redução de peso.

Com dados obtidos através do preenchimento da Escala de Stunkard foi possível constatar que a maioria dos pacientes (67,4%) subestimava suas dimensões corporais. Tendo em vista que a percepção da imagem corporal é um conceito complexo, que envolve fatores biológicos, psicológicos e sociais, é compreensível que muitos pacientes não tenham a real noção do seu peso.

Uma pesquisa de 32 anos revelou a influência que o contato social e a convivência com pessoas obesas podem acarretar sobre a percepção corporal. Nestas situações, grandes tamanhos corporais podem parecer relativamente normais para indivíduos que vivem em um meio com muitos obesos[15]. Segundo Christakis et al., uma pessoa tem 57% a mais de chance de se tornar obesa quando possui um amigo obeso. Essa chance é um pouco mais baixa, quando se tem um irmão ou um cônjuge obeso (40% e 37%, respectivamente)[17]. Subestimar a imagem corporal tem implicações no controle do peso - foi o que uma coorte de 13 anos revelou ao verificar que mulheres obesas que percebiam que seu tamanho corporal era muito grande ganhavam menos peso do que aquelas que subestimavam seu tamanho corporal[18].

Os resultados obtidos através da Escala de Stunkard revelaram que os pacientes em pré- operatório escolheram pontuações de “EU” superiores àqueles que já tinham se submetido à gastroplastia. Este dado concorda com o que Adami[19] concluiu: indivíduos com maiores Z do IMC escolhem maiores tamanhos corporais atuais.

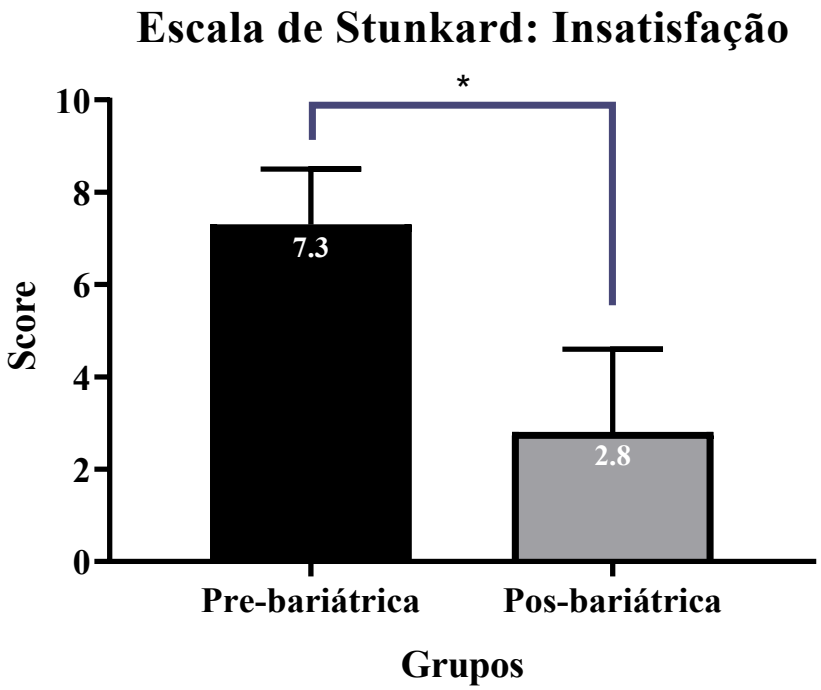
Em relação à pontuação “IDEAL” ambos os subgrupos escolherem pontuações bem semelhantes, não sendo observada diferença estatística expressiva. Com esse resultado é possível inferir que apesar da diminuição do peso e da melhora do contorno corporal os pacientes continuam almejando silhuetas mais próximas do biótipo magro.

O escore de Insatisfação corporal foi maior nos indivíduos em pré-operatório do que no pós-, dado concordante com o conceito de que a imagem corporal negativa e a insatisfação corporal é significativamente mais prevalente em indivíduos obesos ou com sobrepeso[10]

O subgrupo que já havia realizado a cirurgia bariátrica superestimou com maior frequência a sua imagem corporal, o que sugere a reconstrução da noção de auto-imagem não está associada exclusivamente a perda de peso absoluta. A adaptação da imagem corporal ao novo contorno corporal após a perda de peso é um processo de transição desafiador; os pacientes pós cirurgia ainda podem apresentar insatisfação por

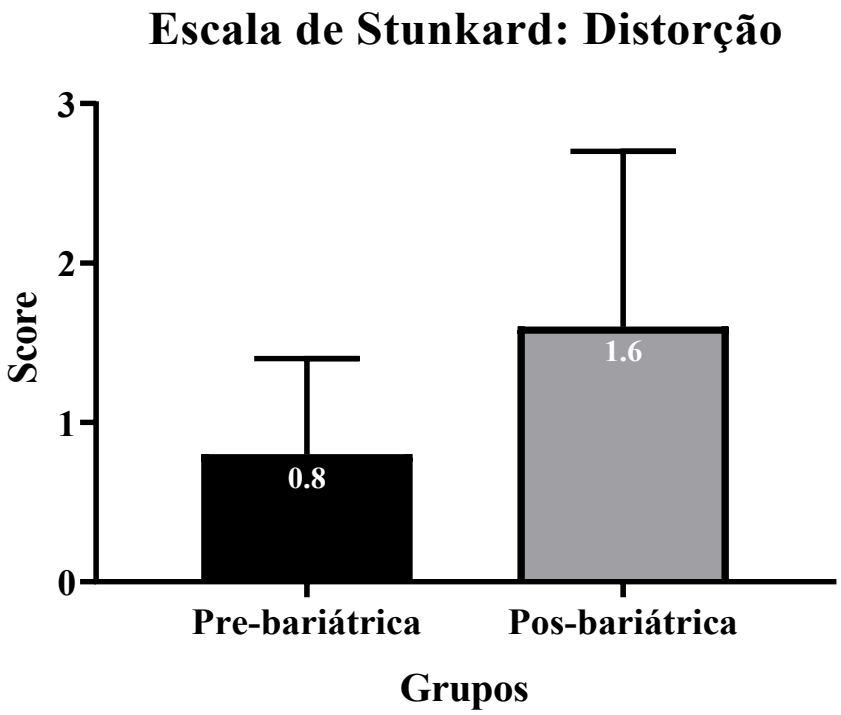
causa do ideal de beleza corporal estabelecido culturalmente pela sociedade[20].

**Gráfico 01: Score de insatisfação da imagem corporal de pacientes em situação pré e pós bariátrica**



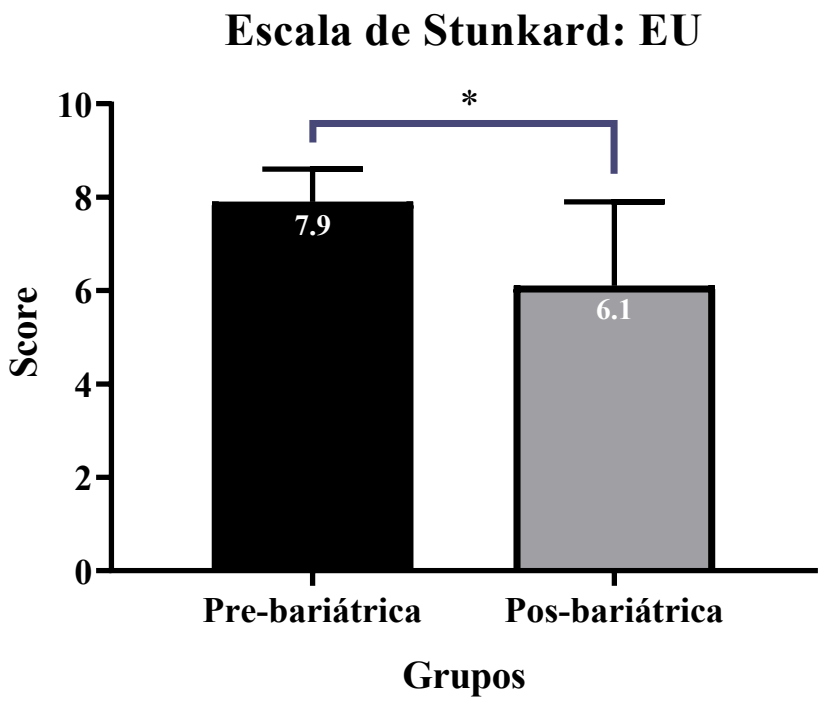

Fonte: Dados da pesquisa

**Gráfico 02: Score de distorção da imagem corporal de pacientes em situação pré e pós bariátrica**



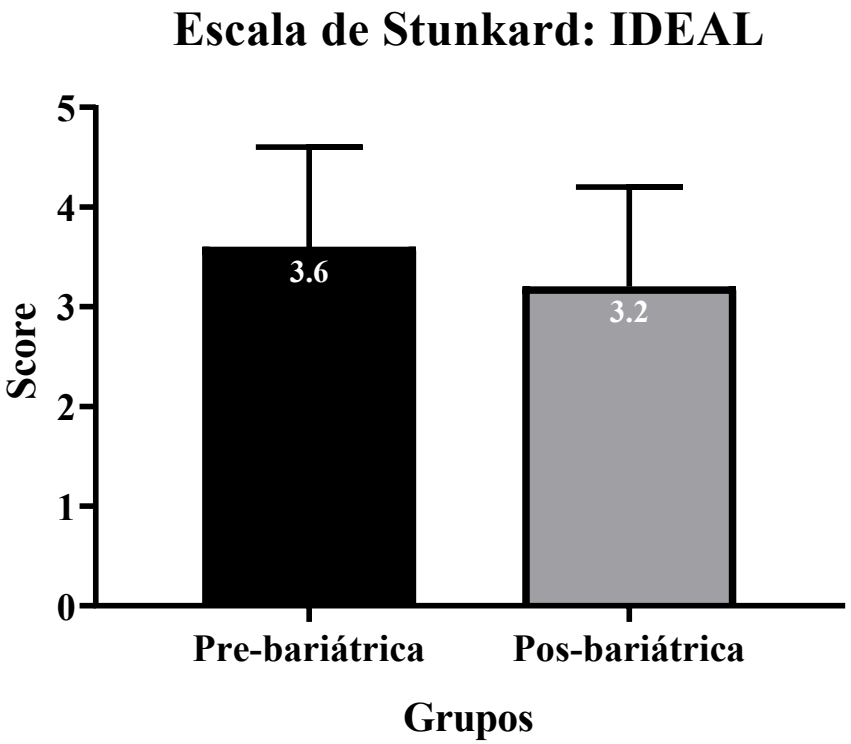

Fonte: Dados da pesquisa

**Gráfico 03: Score da pontuação "EU" escala de Stunkard aplicados dos pacientes em pré e pós operatório da cirurgia bariátrica**




Fonte: Dados da pesquisa

**Gráfico 04: Score da pontuação "IDEAL" escala de Stunkard aplicados dos pacientes em pré e pós operatório da cirurgia bariátrica**




Fonte: Dados da pesquisa

## CONCLUSÃO

Com esse estudo concluímos que apesar da maioria dos pacientes acima do peso subestimarem suas dimensões, existe uma insatisfação em relação a própria silhueta, o que revela a correlação entre a obesidade e uma imagem corporal negativa. A insatisfação da imagem corporal é mais prevalente em pacientes obesos e que persiste mesmo após a cirurgia bariátrica. Após gastroplastia há um complexo período de transição em que ocorrem alterações psicológicas e ajustes na autopercepção do corpo que podem explicar a distorção e insatisfação da própria imagem no pós-operatório. Estes pacientes tendem a objetivar silhuetas mais magras apesar da perda absoluta de peso, em consequência a um ideal de beleza imposto culturalmente.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não tem nenhum conflito de interesses.

## AGRADECIMENTOS

Neste momento não poderia deixar de fazer menção àqueles que foram fundamentais para a realização deste trabalho, primeiramente, gostaria de agradecer à minha família pelo imenso amor, apoio e incentivo ao longo de toda minha trajetória acadêmica. Ao meu orientador, Professor Dr. Mário Castro Alvarez Perez, pelo seu acolhimento e boa vontade, a partir da minha solicitação de orientação. Á minha coorientadora, Dra. Erika Cesar de Oliveira Naliato, por toda disponibilidade, atenção e suporte na elaboração desse trabalho e, pela grande capacidade de incentivar a educação cientifica. Aos meus amigos por todo companheirismo diante das dificuldades. E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization [homepage na internet]. Obesity and overweight. [Acesso em: 12 mar 2018]. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
2. Monteiro CM, Louzada MLC. Ultraprocessamento de alimentos e doenças crônicas não transmissíveis: implicações para políticas públicas. In. Nogueira RP, Santana JP, Rodrigues VA, Ramos ZVO. Observatório Internacional de Capacidades Humanas, Desenvolvimento e Políticas Públicas: Estudos e análises. Vol. 2. Brasília: UnB/ObservaRH/ Nesp – Fiocruz/Nethis; 2015. p. 167-180.
3. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage na internet]. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca do sobrepeso e da obesidade. [Acesso em: 25 mar 2018]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/posicionamento_inca_sobrepe

so_obesidade_2017.pdf
4. IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa nacional de saúde: 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015.
5. Gill T. Epidemiology and health impact of obesity: an Asia Pacific perspective. Asia Pac J Clin Nutr. 2006; 15(Suppl): 3-14.
6. Castanha CR, Ferraz AAB, Castanha AR, Belo GQMB, Lacerda MR, Vilar L. Avaliação da qualidade de vida, perda de peso e comorbidades de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Rev Col Bras Cir. 2018; 45(3): e1864.
7. Vargas GP, Mendes GA, Pinto RD. Qualidade de vida após gastrectomia vertical avaliada pelo Questionário Baros. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2017; 30(4): 248-251.
8. Almeida SS, Zanatta DP, Rezende FF. Imagem corporal, ansiedade e depressão em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica. Estud psicol (Natal). 2012; 17(1): 153-160.
9. Gordon PC, Kaio GH, Sallet PC. Aspectos do acompanhamento psiquiátrico de pacientes obesos sob tratamento bariátrico: revisão. Rev Psiq Clín. 2011; 38(4): 148-54.
10. Weinberger NA, Kersting A, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Body Dissatisfaction in Individuals with Obesity Compared to Normal-Weight Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Facts. 2016; 9(6): 424-441.
11. Côrtes MG, Meireles AL, Friche AAL, Caiaffa WT, Xavier CC. O uso de escalas de silhuetas na avaliação da satisfação corporal de adolescentes: revisão sistemática da literatura. Cad Saúde Pública. 2013; 29(3): 27-444.
12. Adami F, Frainer DES, Almeida FS, Abreu LC, Valenti VE, Demarzo MMP, et al. Construct validity of a figure rating scale for Brazilian adolescents. Nutr J. 2012; 13(11): 24.
13. Naliato ECO, Pinto BB, Torres JA, Crivano BM, Pimentel MS. Epidemiological Pro□le of Patients Undergoing Metabolic Surgery in the City of Teresópolis - Brazil. EC Endocrinol Metab Res. 2017; 01: 05-11.
14. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013; 273(3): 219-34.
15. Tsai WS, Inge TH, Burd RS. Bariatric surgery in adolescents: recent national trends in use and in-hospital outcome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(3): 217-21.
16. Cruzat-Mandich C, Díaz-Castrillón F, García A, Ulloa V. Cirugía bariátrica en pacientes jóvenes: ¿Cómo evalúan el proceso? Rev Chil Nutr. 2018; 45(1): 17-27.
17. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. N Engl J Med. 2007; 357(4): 370-379.
18. Lynch E, Liu K, Wei GS, Spring B, Kiefe C, Greenland P. The relation between body size perception and change in body mass index over 13 years: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Am J Epidemiol. 2009; 169(7): 857-66.
19. Gilmartin J, Bath-Hextall F, Maclean J, Stanton W, Soldin M. Quality of life among adults following bariatric and body contouring surgery: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2016; 14(11): 240-270.

# ANALISE DOS NOVOS CONCEITOS DE CUIDADO PRÉ-OPERATÓRIO E PERIOPERATÓRIO DO PACIENTE IDOSO: REVISÃO SISTEMÁTICA

*ANALYSIS OF THE NEW CONCEPTS OF PREOPERATIVE AND PERIOPERATIVE CARE OF THE ELDERLY PATIENT: SYSTEMATIC REVIEW*

***Ana Paula C. B. de Brito[1]; Anamarina C. B. de Brito[2]; Guilherme A. de B. C. de Alencar[2]; Carlos Romualdo B. Gama[2] .***

Descritores: Geriatria, Perioperatório, Multidisciplinar, Procedimentos Cirúrgicos Eletivos, Medição de Risco, Cuidados Paliativos na Terminalidade da Vida
Keywords: Geriatrics, Perioperative Care, Interdisciplinary Communication, Elective Surgical Procedures, Risk Assessment, Hospice Care

## RESUMO

**Introdução:** Estatísticas brasileiras vêm mostrando um número crescente de idosos nestes últimos cinco anos, registrando uma taxa de expansão de 18%. O aumento do risco de desfechos adversos em pacientes idosos sugere que estes necessitam de processos únicos de cuidado. **Objetivos:** Tendo em vista o advento de novos conceitos, busca-se com este trabalho apresentar novos focos de avaliações e intervenções pré-operatórias e perioperatórias apropriadas para o paciente idoso. **Métodos:** Fora pesquisado no PubMed, UpToDate e Scielo para identificar revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes de prática e ensaios clínicos publicados entre 1 de janeiro de 1990 e 31 de outubro de 2018. A pesquisa inicial identificou 20.893 citações, das quais 240 resumos foram selecionados. A partir desses resumos, foram selecionadas 25 publicações conforme apropriado para os propósitos desse estudo. **Resultado:** Por isso, é necessário que a equipe multidisciplinar envolvida no processo cirúrgico, se atente as várias manifestações típicas destes pacientes e aos problemas e riscos específicos da idade. **Conclusão:** Neste contexto, é essencial que se compreenda as síndromes geriátricas e como estas afetam avaliação operatória do paciente longevo em diferentes momentos do plano cirúrgico.

## ABSTRACT

**Background:** Brazilian statistics have been showing an increasing number of elderly

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

people in the last five years, registering an expansion rate of 18%. The increased risk of adverse outcomes in elderly patients suggests that they need unique processes of care. **Aims:** In view of the advent of new concepts, this work aims to present the new outbreaks of preoperative and perioperative evaluations and interventions appropriate to the elderly patient.. **Methods:** It was searched in PubMed, UpToDate and Scielo to identify systematic reviews, meta-analyzes, practice guidelines and clinical trials published between January 1st, 1990 and October 31th, 2018. The initial research identified 20,893 publications with the selected citations, of which 240 abstracts were selected. From these abstracts, 25 publications were selected as appropriate for the purposes of this study. **Results:** Therefore, it is necessary that the multidisciplinary team involved in the surgical process, should pay attention to the various typical manifestations of these patients and the specific problems and risks age related. **Conclusion:** In this context, it is essential to understand the geriatric syndromes and how they affect the operative evaluation of the elderly patient at different moments of the surgical plan.

## INTRODUÇÃO

A população idosa é composta em países desenvolvidos pelos indivíduos acima de 65 anos e em países subdesenvolvido por pessoas acima de 60 anos. Estatísticas brasileiras vem mostrando o Brasil vem ao longo dos anos modificando a estrutura de sua pirâmide etária, mantendo a tendência de envelhecimento populacional acelerado, superando a marca dos 30,2 milhões em 2017.[1]

No Brasil, especula-se que em 2020, teremos aproximadamente 31,8 milhões de habitantes com mais de 60 anos. Sendo assim, a população com mais de 60 anos crescerá 15 vezes no período de 1950 a 2020, divergindo da população total, que crescerá apenas 5 vezes. [1]

O número crescente de idosos de 18% em 5 anos, se mostra evidente em todas as unidades da federação, sendo os estados populosos por esta faixa etária o Rio de Janeiro e o Rio Grande do Sul, ambas com 18,6%. Dentro do número total de idosos, o grupo dos mais idosos é aquele que se destaca (indivíduos com idade superior á 80 anos).[2] Sendo, no Brasil, o grupo entre 75 anos ou mais, o grupo que mais cresce.

Assim como nos EUA, a necessidade de realizar procedimentos cirúrgicos em adultos mais velhos está aumentando. Em 2010, 51 milhões de procedimentos cirúrgicos foram realizados nos Estados Unidos (EUA) e 19 milhões (37%) foram realizados em pacientes com 65 anos ou mais.[3] Com o crescimento da população mais envelhecida, a

quantidade de cuidados cirúrgicos fornecidos a idosos nos EUA continuará a aumentar, assim como é esperado em nosso país.

Além das complicações pós-operatórias que ameaçam todos os pacientes cirúrgicos, existem complicações relacionadas à idade, como as quedas, o declínio funcional e delírio. Os idosos e extremamente idosos que são submetidos à cirurgia apresentam maior risco de morbidade e mortalidade pós-operatória; eles exigem diferentes processos de cuidado; e os resultados obtidos na avaliação pré-operatória que atualmente aferimos, podem não ser adequados. [4]

O envelhecimento da população aumentará significativamente a demanda por serviços cirúrgicos, e os cirurgiões, assim como anestesistas e demais profissionais envolvidos nos cuidados perioperatórios desses pacientes, devem desenvolver estratégias para manter os cuidados de alta qualidade e centrados no paciente.

Esses dados demonstram que, o envelhecimento populacional está longe de ser uma questão exclusiva dos países mais ricos, sendo um fator de especial valor para os países menos desenvolvidos. Diante desses dados, podemos observar que um cuidado perioperatório ideal para os idosos requer processos únicos de atendimento que serão abordados neste trabalho; sendo selecionado, apenas fatores essenciais a serem avaliados para cirurgias eletivas.

## OBJETIVO

Apresentar recomendações baseadas em evidências selecionadas para melhorar a avaliação pré-operatória e perioperatoria de pacientes idosos.

## MÉTODO

Tendo como finalidade realizar uma revisão de literatura estruturada e focada, fora pesquisado no PubMed, UpToDate e Scielo para identificar revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes de prática e ensaios clínicos publicados entre 1 de janeiro de 1990 e 31 de outubro de 2018. Além disso, foram utilizados conceitos de dois livros, um publicado em 2007 e 2018.

Os termos de pesquisa incluíram combinações de geriatria, idosos, cirurgia, pré-operatório, perioperatório, fatores de risco, comprometimento cognitivo, demência, capacidade de decisão, depressão, delirium, abuso de álcool, abuso de substâncias, estado cardiológico, pulmonar, funcional, fragilidade, nutrição, medicamentos, polifarmácia, triagem e testes diagnósticos. Os limites de pesquisa incluíam a língua portuguesa, inglesa e francesa, além de assuntos humanos.

Artigos adicionais foram obtidos de pesquisas manuais de materiais referenciados e de recursos publicados por organizações médicas profissionais.

A pesquisa inicial identificou 20.893 citações, das quais 240 resumos foram selecionados. A partir desses resumos, foram selecionados 25 publicações conforme apropriado para os propósitos desse estudo.

## RESULTADOS

O aumento do risco de desfechos adversos sugere que os pacientes mais velhos necessitam de processos únicos de atenção; sendo necessário se ater com atenção a vários problemas e riscos específicos da idade no período perioperatório. A equipe de saúde, o paciente e sua família/cuidadores devem assegurar que as preferências do paciente e as metas do tratamento sejam compreendidas antes de decidir sobre um plano de tratamento. Idealmente, esta etapa deve ocorrer em ambiente ambulatorial.

A avaliação pré-operatória de pacientes longevos cirúrgicos deve ir além do foco tradicional nos fatores de risco cardíaco, pulmonar e laboratoriais básicos, necessitando incluir avaliações de cognição, função, estado nutricional e deve se atentar quanto ao risco de úlcera de pressão. Também, no período pré-operatório imediato, os objetivos e as preferências de tratamento do paciente devem ser confirmados e documentados.

Se, junto ao paciente, estiverem disponíveis pessoas instruídas (por exemplo, cônjuge ou membros da família), recomenda-se 355ntrevista-los sobre a evolução de qualquer declínio cognitivo ou funcional apresentado pelo paciente. Se o paciente mostra apresentar declínio cognitivo, considere referencia-lo, previamente, a um geriatra ou especialista em saúde mental (neurologista ou psiquiatra).

Documentar no período pré-operatório, de maneira cuidadosa, o estado cognitivo do paciente é fortemente recomendada. Visto que a disfunção cognitiva pós-operatória é comum, mas difícil de quantificar sem o registro do estado cognitivo de base.

Rastrear o paciente para depressão é altamente recomendado. O médico pode fazer uso de ferramentas simples, como o questionário PHQ-2.

O cirurgião deve identificar os fatores de risco que o paciente tem para desenvolver delirium pós-operatório. Para pacientes com risco de delirium no pós-operatório, a administração de benzodiazepínicos e anti-histamínicos, deve ser evitada.

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco cardíaco perioperatório, de acordo com o algoritmo da American College of Cardiology e American Heart Association (ACC / AHA) para cirurgia não-cardíaca.

Recomenda-se fortemente que os pacientes geriátricos, devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolverem complicações pulmonares.

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à capacidade de realizar atividades diárias (estado funcional). Para o rastreio, pode-se fazer um teste curto e simples para avaliar o estado funcional inicial e atual em pacientes ambulatoriais, no pré-operatório. Se os resultados apresentarem alterações significativas, uma avaliação mais aprofundada deve ser realizada.

Sugere-se a avaliação do paciente para a síndrome da fragilidade e a documentação de seu escore. Assim como o apresentado na discussão deste trabalho.

Todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao seu estado nutricional, registrando o IMC, perda de peso importante no ultimo ano e a dosagem de albumina.

Por este trabalho, fica evidente a necessidade de se estar atento aos critérios de Beers para evitar medicações contraindicadas ao paciente geriátrico. Além disso, manter um bom dialogo multiprofissional, se mostra essencial para um excelente manejo pré-operatório, perioperatório e pós-operatório.

Os testes rotineiros de triagem pré-operatórios não são recomendados. Entretanto, há três exceções que são hemoglobina, testes de função renal e albumina sérica, que são indicados para todos os pacientes cirúrgicos geriátricos.

O cirurgião deve discutir os objetivos e planos do tratamento com o paciente e deve entender as preferências e expectativas que este venha a apresentar. Discussões sobre as preferências e expectativas do paciente e quais quer mudanças subsequentes conversadas devem ser documentadas nos registros médicos.

## DISCUSSÃO

O sucesso nos avanços da medicina e das melhoras no sistema de saúde resultou no surgimento de uma grande população de idosos, estimando se que esta alcance um quarto da população em 2060. [1] Anteriormente, doenças infecciosas e comorbidades eram letais, não permitindo que grande parte da população envelhecesse cronologicamente.

Quando se separa a parte biopsicossocial do paciente, tem-se como resultado o aparecimento das síndromes geriátricas, sendo um fator que deve ser abordado, além da doença em si. Para evitar tal separação, busca-se sempre atuar com associado à uma equipe multidisciplinar/interdisciplinar, sendo reconhecida esta estratégia como ideal para o tratamento de idosos que apresentam síndromes geriátricas.

A apresentação de uma síndrome geriátrica é o resultado do comprometimento fisiológico de vários sistemas, o que resulta em um sintoma clínico distinto das deficiências fisiológicas subclínicas. São condições clínicas muito prevalentes em idosos, principalmente naqueles vulneráveis e frágeis. [5]

Um idoso exposto a um fator que gere estresse à sua saúde, torna-se vulnerável a múltiplas deficiências fisiológicas e desenvolve sintomas distintos das próprias deficiências. Um adulto saudável tem uma reserva abundante para compensar um estressor da saúde. À medida que as deficiências em vários sistemas se acumulam, a capacidade de um indivíduo de compensar um estressor torna-se limitada. [6]

**Demais Cuidado Perioperatório Ideais**

Manejo Medicamentoso

Igualmente durante esse período, as recomendações de jejum devem ser seguidas, medicamentos profiláticos apropriados devem ser administrados e as listas de medicamentos devem ser revisadas para medicações não essenciais e inapropriadas. Geralmente, isso significa que a lista completa de medicamentos do paciente, incluindo medicamentos de venda livre[7]

O envelhecimento está associado a inúmeras alterações fisiológicas que afetam a farmacocinética e sendo um importante fator a ser considerado durante o período intraoperatório. Por isso, deve-se considerar um plano medicamentoso subdividido em três partes, que abranja as etapas do ato cirúrgico; o pré-operatório, o intra operatório e o pós-operatório.

Para este tipo de paciente, é imprescindível que se ajuste as doses de medicamentos para se adequar a função renal. Visto que os pacientes mais velhos apresentam maior risco de comprometimento da função renal e doença renal crônica. Uma vez que muitos medicamentos são depurados pela via renal, é essencial ajustar as doses para evitar reações adversas.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é aceita como a melhor medida global da função renal. Uma vez que a taxa de TFG para creatinina sérica diminui com o aumento da idade, a creatinina sérica sozinha é uma estimativa inadequada da TFG em pessoas idosas. Várias equações que levam em consideração a idade foram desenvolvidas para estimar a TFG, incluindo as seguintes: a fórmula de Cockcroft-Gault e a equação MDRD, ainda em estudo. Essas equações têm suas limitações (por exemplo, em pacientes com perda muscular significativa e naqueles com função renal que muda rapidamente). Nesses casos, medidas mais precisas de TFG podem ser obtidas com marcadores de

filtração exógenos. [8]

Por último, mas não menos importante, é necessário fazer um planejamento para a retomada de todos os outros medicamentos ambulatoriais basais no período pós-operatório, considerando minimizar o potencial de polifarmácia.[7] Merece recordar que a polifarmacia é conceituada quando o paciente faz uso mais de 3 medicamentos diariamente.[2]

Avaliação Cardíaca

Estudos descreveram que, em cirurgias não-cardíaca, as principais taxas de complicações cardíacas perioperatórias foram 2% [9] para pacientes sem rico prévio, e para pacientes com ou sob risco de doença cardíaca de 3,9%. [10] As taxas excedem os 5% em pacientes com alto risco cardiovascular.[9]

O infarto do miocárdio no pós-operatório (IM) está associado a taxas de mortalidade hospitalar de 15% a 25%; e pacientes com infarto do miocárdio não-fatal perioperatório têm maior risco de morte cardiovascular e infarto do miocárdio não-fatal durante os 6 meses após a cirurgia.[10] Pacientes mais velhos são mais vulneráveis a eventos adversos cardíacos perioperatórios.

Os pacientes longevos são os mais vulneráveis a eventos adversos cardíacos perioperatórios.[11] Portanto, é fundamental identificar os pacientes idosos com maior risco de complicações cardíacas para determinar o manejo perioperatório adequado e comunicar efetivamente o risco operatório.

Avaliação Pulmonar

As complicações pulmonares pós-operatórias são comuns e contribuem consideravelmente para a morbidade e mortalidade.[12] Em uma revisão sistemática sobre complicações pulmonares pós-operatórias (CPPs) em pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca, a taxa de CPPs em todos os estudos foi de 6,8%.[13] Na mesma revisão, os subgrupos do estudo mostraram taxas médias de PPC de 14% e 15% em pacientes com 65 anos e 70 anos, respectivamente.

Em um estudo com pacientes submetidos a procedimentos abdominais eletivos, as complicações pulmonares ocorreram mais frequentemente do que os eventos adversos cardíacos, e foram associadas a um maior tempo de internação hospitalar.[14] Complicações pulmonares também predisseram mortalidade a longo prazo em pacientes idosos (70 anos) submetidos à cirurgia não-cardíaca. [15]

Status Nutricional

As taxas de desnutrição foram de 5,8% entre os idosos que vivem na comunidade,

13,8% nos que vivem lares, 38,7% nos que estão nos hospitais e 50,5% em reabilitação.[16]

O mau estado nutricional está associado ao aumento do risco de eventos adversos no pós-operatório, principalmente a complicações infecciosas (por exemplo, infecções do sítio cirúrgico, pneumonia, infecções do trato urinário, etc.), complicações da ferida (por exemplo, deiscência e fragilidade da anastomose) e aumento do tempo de permanência hospitalar em pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva.[17]

Testes Pré-Operatórios

Os testes de triagem pré-operatórios, são usados para detectar ou prever doenças em indivíduos que estão aparentemente saudáveis, podendo ser distinguidos em testes diagnósticos, que são usados para confirmar a presença ou ausência de doenças em pessoas com sintomas ou com suspeita com base em testes anteriores. Nas últimas décadas, vários estudos destacaram o rendimento relativamente baixo da triagem pré-operatória de rotina e o alto custo agregado. Os relatórios mostraram que muitos dos testes de triagem produzem baixas taxas de valores anormais em pacientes assintomáticos, não prevejam fortemente resultados bons ou adversos, ou que estão sujeitos a uma combinação de limitações.[18]

No paciente geriátrico, mostra-se adequado que se recomende a todos os pacientes três exames pré-operatórios: (1) Hemoglobina; (2) Testes de Função Renal,; (3) Albumina Sérica.[18,19]

Neste grupo de pacientes, não é recomendado que se faça rotineiramente série branca, contagem de plaquetas, testes de coagulação (PT/INR/PTT), eletrólitos (Na, K, Cl, CO2), glicose sérica e testes de urina. Assim como a radiografia de tórax, eletrocardiograma, testes de função pulmonar e teste de stress não invasivo. Sendo restrito a esses, indicações específicas.[18,20-23]

Aconselhamento ao Paciente

Foi feito um estudo, analisando idosos que estavam próximos ao seu falecimento e se descobriu que quase 30% necessitavam tomar decisões médicas perto do final da vida, mas não tinham capacidade para tomá-las. Aproximadamente dois terços tinham feito diretrizes antecipadamente, e esses receberam cuidados fortemente associados às suas preferências.[24]

As expectativas dos pacientes influenciam suas preferências de tratamento. Em um estudo, quase todos os pacientes idosos pesquisados com expectativa de vida limitada afirmaram que seriam submetidos a um tratamento de baixa carga para restaurar

a saúde atual; no entanto, se os desfechos incluíssem sobrevida com comprometimento funcional grave ou comprometimento cognitivo, a maioria dos pacientes (74,4% e 88,8%, respectivamente) não optaria pelo tratamento. [25]

## CONCLUSÃO

Para melhor arrematar os dados discutidos neste trabalho, devesse objetivar montar um plano aprimorado de assistência ao paciente cirúrgico geriátrico, compreendendo suas limitações e características únicas.

## REFERÊNCIAS


1. Paradella R, Barroso M. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2018.https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017
2. Filho, WJ. Doente idoso de alto risco operatório: quais os limites? Livro Atualização em Cirurgia Geral, Emergência e Trauma – 1ª Edição (2018);
3. Centers for Disease Control, National Hospital Discharge Survey, 2010. “Number of all-listed procedures for discharges from short-stay hospitals, by procedure category and age: United States, 2010” Accessed August 4, 2017;
4. Amador LF. and J.A. Loera, Preventing postoperative falls in the older adult. J Am Coll Surg, 2007. 204(3): p. 447-53.
5. J Am Geriatr Soc. 2007 May; 55(5): 780–791.
6. Oresanya LB., W.L. Lyons, and E. Finlayson, Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. Jama, 2014. 311(20): p.2110-20.
7. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a bestpractices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and theAmerican Geriatrics Society. J. Am. Coll. Surg. Oct 2012;215(4):453-466.
8. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS.Assessing kidney function: Measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. June 8, 2006;354(23):2473-2483.
9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999; 100:1043–1049. &era50
10. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. Cmaj 2005;173:627–634. &era51
11. Davenport DL, Ferraris VA, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative cardiac adverse events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg 2007;204:1199–1210.
12. Johnson RG, Arozullah AM, Neumayer L, et al. Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the

Patient Safety in Surgery Study. J Am Coll Surg 2007;204:1188–1198.
13. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2006;144:581–595.
14. Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, Page CP. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. Chest 1996;110:744–750.
15. Manku K, Bacchetti P, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. Anesth Analg 2003;96:583–589.
16. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. J Am Geriatr Soc 2010;58:1734–1738.
17. Schiesser M, Kirchhoff P,Muller MK, et al. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. Surgery 2009;145:519–526.
18. Woolger JM. Preoperative testing and medication management. Clin Geriatr Med 2008;24:573–583, vii.
19. McGory ML, Kao KK, Shekelle PG, et al. Developing quality indicators for elderly surgical patients. Ann Surg 2009;250: 338–347.
20. Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. Med Clin North Am 2003;87:7–40.
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2003.
22. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACCF/ AHA focused update on perioperative beta blockade. J Am Coll Cardiol 2009;54:2102–2128.
23. Qaseem T. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications. Ann Intern Med 2006;145:553; author reply 553.
24. Silveira MJ, Kim SY, Langa KM. Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. N Engl J Med 2010;362:1211–1218.
25. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients.NEngl JMed 2002;346:1061–1066.

# BUSCA ATIVA DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA EM FALHA NO SEGUIMENTO MÉDICO NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DST/AIDS NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS

*ACTIVE SEARCH OF THE CASES OF CONGENITAL SYPHILIS IN FAILURE OF MEDICAL FOLLOW UP IN THE STD / AIDS REFERENCE AMBULATORY IN THE MUNICIPALITY OF TERESÓPOLIS.*

***Margarete D. Ribeiro[1]; Claudia Miguel C. R. de Souza [1]; Olinda C. França[2]***

Descritores: Sífilis Congênita, Seguimento, Busca ativa.
Keywords: Congenital syphilis, Aftercare, Active Search.

**RESUMO**

**Introdução:** Este estudo faz uma reflexão sobre os principais desafios no atual cenário do seguimento da sífilis congênita em Teresópolis. Envolve o engajamento do profissional de saúde e técnica para se realizar uma ação política – social frente aos problemas de saúde da população, como proposta para a integralidade no serviço de saúde em questão. **Objetivo:** Elaborar busca ativa dos pacientes faltosos com sífilis congênita, notificados nos anos 2016, 2017 e primeiro semestre de 2018 de Teresópolis (RJ), a partir da percepção da sua ausência às consultas médicas no ambulatório de referência DST/AIDS do município. **Métodos:** Uso da estratégia de captação, por telefonema e visita domiciliar, que contém a orientação e sensibilização do núcleo familiar acerca da importância do acompanhamento clínico e laboratorial dos casos, visa reintroduzir no sistema de saúde e possibilitar o seguimento da maneira correta como preconizada pelo Ministério da Saúde. **Resultados**: Dos 72 pacientes do ambulatório, 20 (27,7%) estão faltosos. Destes ausentes 100% foi feita busca ativa, sendo 75% encaminhados para a busca ativa pelas ESF por VD, 55% comunicados por telefonema, e a porcentagem de pacientes que efetivamente retornou à unidade foi 10%. **Conclusão:** A busca ativa traduz a importância humanística, crítica e reflexiva da atuação médica nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ação de responsabilidade social, respeito.

[1]Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

[2]Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

A busca ativa realizada teve o discente com um papel fundamental na construção do conhecimento e, consequentemente, de uma melhor assistência à saúde, baseando-se no princípio de integração do Ensino, Serviço e Comunidade.


## ABSTRACT

**Background**: This study is a critique on the main current challenges of the congenital syphilis scenario in Teresópolis. Involve the health professional and the technique to maintain a political health situation for the population, as a proposal for an integrality in the health service in question. **Aims:** To perform a series of tasks with congenital syphilis, reported in the years 2016, 2017 and the first half of 2018 in Teresópolis (RJ), from the examination of their medical consultations without an STD / AIDS referral clinic in the municipality. **Methods:** Use of the strategy of capturing, by telephone and home visit, which includes orientation and awareness of the family nucleus and follow-up of the clinical and laboratory process of the cases, since reintroduction without health system and enable the follow-up in the correct way as recommended by the Ministry of Health. **Results**: Of the 72 outpatient patients, 20 (27.7%) were absent. Of these, 100% done through active search, with 75% being directed to an active search by ESF, with 55% of users by telephone, and a percentage of patients who returned to the unit was 10%. **Conclusion:** The search in a human language, critical and reflective of medical attention at different levels of health care, with the action of social responsibility, respect. The search has played a key role in the formation of knowledge and, consequently, better health care, based on the principle of integration of education, service and community.


## INTRODUÇÃO

A sífilis congênita (SC) atualmente constitui um problema de saúde pública, visto que possui índices epidemiológicos em crescente no Brasil. (1). É uma infecção sexualmente transmissível (IST), termo atual em consonância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que tem seu uso em âmbito internacional em substituição à expressão Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). (2,3). Nos últimos cinco anos, o cenário epidemiológico do país é de aumento de casos de sífilis em gestantes, congênita e adquirida, sendo que a maior proporção dos casos foi notificada na região Sudeste, destacando-se taxas elevadas no estado do Rio de Janeiro. É um agravo de notificação compulsória desde 1986 e merece atenção dos serviços de saúde e também de órgãos públicos, visto que os casos não tratados têm um impacto negativo sobre os recém-nascidos e suas mães. (1-3).

Frente a esta problemática, o trabalho em questão, seguindo as diretrizes de ética em pesquisa (4), envolve a realização da busca ativa dos pacientes faltosos com sífilis congênita, notificados nos anos 2016, 2017 e primeiro semestre de 2018 no município de Teresópolis (RJ), a partir da percepção da sua ausência às consultas médicas pediátricas no ambulatório de referência DST/AIDS do município. A finalidade é a reintrodução da criança no sistema de saúde a partir da orientação e sensibilização do núcleo familiar acerca da importância do acompanhamento correto preconizado pelo Ministério da Saúde (MS). (1-3).

A sífilis congênita é causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, por meio de transmissão vertical, e pode ocorrer em qualquer fase da gestação ou estágio clínico da doença materna. (1-3). Em geral, os sinais clínicos da doença são inespecíficos e discretos, e se não identificada, pode evoluir para as formas graves, que resultam em malformações e alta mortalidade nos recém-nascidos (RN). (3). Mesmo sendo considerada curável quando é instituído o tratamento adequado, os dados epidemiológicos de óbitos por SC em crianças menores de 1 ano de idade são alarmantes e, revelam alta taxa de 18,1 óbitos/ 1.000 nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro, o que representa 23,2% do total observado em todo o Brasil. (1,5). Diante desse quadro nacional e estadual, o sistema de saúde precisa estar preparado para implementar estratégias de prevenção e de intervenção terapêutica, garantindo a disponibilização de insumos, a confidencialidade e a não discriminação. (2,3,6).

Vale ressaltar que está em vigência a diretriz publicada pelo Ministério da Saúde no final de 2017, que conduz os profissionais de saúde em toda condução do agravo. (1,3). Seguindo as normas atuais, todas as crianças nascidas de mães inadequadamente tratadas, idealmente devem ser submetidas a uma investigação diagnóstica com VDRL, hemograma completo, estudo radiográfico de ossos longos e punção lombar para exame do líquor, a partir de então, será feito o esquema de tratamento com s droga de primeira escolha, a penicilina, ou outra droga preconizada (7) e, então, o seguimento ambulatorial por 02 anos ou antes, caso os critérios para alta sejam atingidos antes deste prazo. (1,3,6).

No que diz respeito ao seguimento ambulatorial do lactente exposto à sífilis, o correto é que sejam realizadas consultas ambulatoriais aos 01, 03, 06, 12 e 18 meses, realização de teste não treponêmico (VDRL) aos 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, realização de teste treponêmico após os 18 meses de idade para a confirmação do caso, sendo o teste fluorescente por absorção de anticorpos (FTA-Abs) o mais comum. Além

de todos esses cuidados, o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico semestral, é preconizado durante dois anos. Na presença de líquido cerebrorraquidiano (LCR) inicialmente alterado na investigação diagnóstica, deve ser realizada uma reavaliação liquórica a cada seis meses até a sua normalização. Lembrando que evidências clínicas ou alterações laboratoriais indicam nova avaliação clínica, uso da propedêutica armada completa e um novo tratamento. (1,2,6).

É importante frisar que o MS determina que toda criança exposta à sífilis na gestação, tratada ou não no período neonatal, deve ser acompanhada ambulatorialmente. A interrupção do seguimento das crianças, as deixa em risco. (1,3,6,8). Este fato demonstra a necessidade de se identificar as famílias em descontinuidade com o seguimento e, estabelecer estratégias que incentivem o retorno à unidade de saúde. (2,3,8). Para garantir a regularidade no ambulatório daquele bebê exposto à sífilis na gestação, não basta considerar somente as necessidades médicas da criança, é preciso também atender às necessidades das famílias e compreender os motivos que os faz se manter faltosos no serviço. (8). Deve se estabelecer estratégias (1) para localizar o núcleo familiar do paciente, criar formação de vínculos com a equipe e o serviço de saúde (3), visando manter a aderência ao seguimento e, principalmente, oferecer assistência multidisciplinar quando necessária para os já inseridos no sistema. (8).

Práticas de saúde são também sociais quando se deseja abordar o paciente de maneira integral, inserir o usuário no serviço e na terapêutica, aproximando as suas necessidades em saúde do seu contexto de vida e realidade sociocultural. (3,4). A busca ativa denota uma postura de engajamento sócio-político na prática do cuidado no território, o que demonstra a transposição das ações de saúde para mais próximo do paciente em consonância com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS). (4,9). Ir em busca de um indivíduo relacionado aos agravos de notificação compulsória requer identificação precoce e orientação adequada, postura humanista e ética, responsabilidade social e compromisso com a defesa da cidadania, ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação do processo de saúde e doença. (3,4,8,9). Trabalhar nos diferentes níveis de atenção à saúde realizando a busca ativa é considerada também uma atribuição médica. (4,9).

O planejamento das ações de saúde deve se basear nas fichas de notificação compulsória e vigilância epidemiológica, visando a conhecer a magnitude da sífilis congênita para atingir o seu controle. (1-3). A construção de práticas de cuidado deve

abranger o conceito de integralidade do SUS (3,4,9) no manejo operacional das IST como um todo, e da SC mais especificamente, consolidando e expandindo o eixo de atuação do serviço de saúde, por meio da qualificação das informações estratégicas do serviço e do fortalecimento da parceria com outros diferentes níveis de atenção em saúde. (8). Uma outra estratégia interessante em saúde é a inserção de estudantes de medicina no serviço, visto que a partir da experiência prática constroem sua formação compreendendo a importância da saúde coletiva na futura vida profissional, e também contribuem para o serviço, podendo auxiliar a unidade a seguir os protocolos vigentes em terapêutica, identificar faltosos e realizar a busca ativa deles. (8,9).

Realizar atividades de informação/educação em saúde, realizar de exames laboratoriais e tratamento das pessoas com IST e suas parcerias sexuais são estratégias clínicas na construção do cuidado. (1-3,5). As ações extra clínicas nestes casos também são competências médicas (9), muito pertinentes e, estão ligadas à atenção, ao vínculo, ao acolhimento e responsabilização, práticas de ação que exigem amplitude no olhar em relação ao paciente e seu conjunto familiar. (4,8), ou seja, a busca ativa, o cuidado com o usuário cadastrado além de suas demandas, é uma atribuição de todos os profissionais de saúde, inclusive dos médicos. (3,10).

É notável a importância de um seguimento adequado da sífilis congênita, já que uma condução incorreta do tratamento pode culminar em morte neonatal ou manifestações congênitas. (1-3). O foco deste trabalho será a busca ativa dos pacientes em falha no seguimento ambulatorial visando aumentar acesso e qualidade de cuidados em saúde para mãe e bebê. É essencial uma postura de pró-atividade dos profissionais de saúde (3-5, 9) sempre com engajamento ético e político, assegurando qualidade da assistência, integralidade e humanização, atendendo assim, as necessidades em saúde percebidas pelos profissionais que vão além da demanda espontânea dos pacientes, ou seja, necessidades que poderão ser sanadas a partir da busca ativa daqueles faltosos. (5,10).

## OBJETIVO

### Primário

- Elaborar busca ativa no núcleo familiar dos casos que foram notificados como sífilis congênita nascidos no município de Teresópolis nos anos de 2016, 2017 e primeiro semestre de 2018 e não deram segmento ao acompanhamento adequado no ambulatório de pediatria do programa DST/AIDS.

**Secundários**

- Listar por meio das notificações de sífilis congênita dos pacientes faltosos na consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Aplicar a busca ativa por meio de telefonemas para agendamento consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Elaborar lista contendo nomes, endereços dos faltosos da consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Entregar para chefia da Estratégia de Saúde da Família (ESF) de Teresópolis lista contendo nomes, endereços dos faltosos da consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Agendar visita domiciliar dos faltosos da consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Aplicar questionário estruturado nos pacientes resgatados pela busca ativa, para compreensão da ausência no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis.

## MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa-ação, quantitativa e qualitativa, por meio de questionário estruturado (anexo 1) aplicado às mães/responsáveis das crianças com sífilis congênita que abandonaram o seguimento no ambulatório pediátrico de referência de Teresópolis-RJ no programa de DST/AIDS notificados no município nos anos 2016, 2017 e primeiro semestre de 2018, objetivando identificar os faltosos que não fazem corretamente o seguimento ambulatorial e a partir de então, fazer uma busca ativa desses pacientes para tentar reintroduzi-los no sistema de saúde.

Este estudo está de acordo com o estabelecido na Resolução 466/12 e seus complementares. Os pacientes serão orientados sobre a pesquisa e será oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2). (3). Também foi feita a submissão na Plataforma Brasil.

**Descrição dos passos do trabalho**

- Listar por meio das notificações de sífilis congênita, os notificados no município nos anos 2016, 2017 e primeiro semestre de 2018, dos pacientes faltosos na consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;

- Planejar busca ativa por meio de telefonemas para agendamento consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Recomendar à chefia da ESF lista contendo nomes, endereços dos faltosos da consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis;
- Elaborar visita domiciliar dos faltosos da consulta médica pediátrica no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis.

**RESULTADOS**

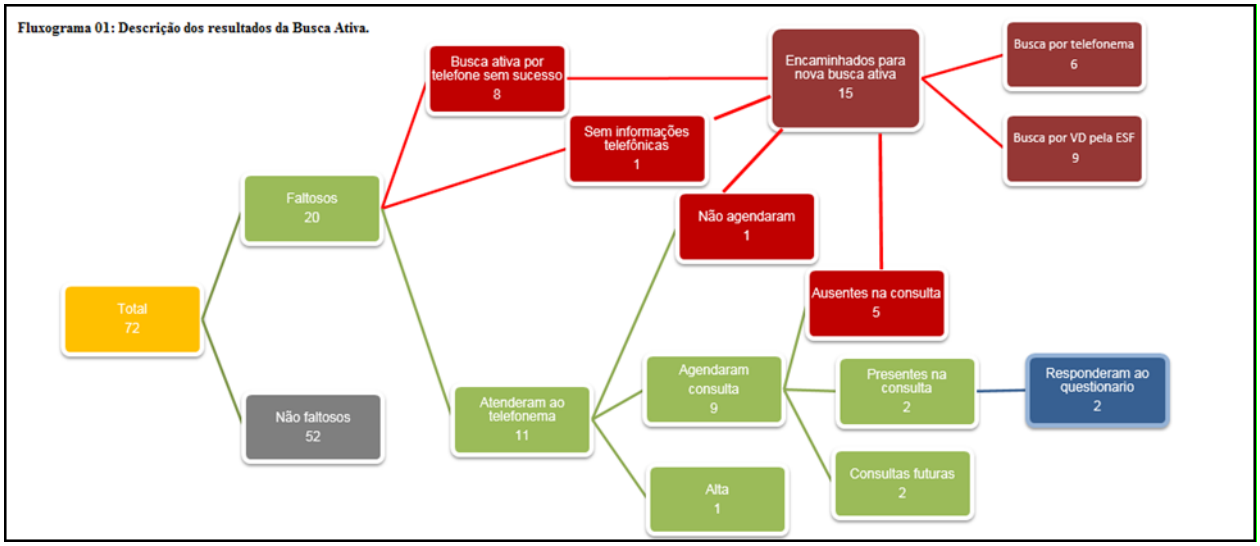
Baseando no sistema de notificações de sífilis congênita, no período compreendido entre 2016 e o primeiro semestre de 2018, foi obtido um total de 72 pacientes que deveriam fazer acompanhamento no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis. Deste total de pacientes, 20 estavam faltosos na consulta médica pediátrica no ambulatório, ou seja, 27,7% deveriam fazer acompanhamento regular.

Aplicou-se a estratégia de busca ativa por meio telefonema na totalidade dos pacientes faltosos (20 pacientes). Destes pacientes faltosos, 08 pacientes não atenderam ao telefonema/número de telefone não existe; 01 não possui número de telefone na ficha de notificação/cadastro no ambulatório; 11 atenderam ao telefonema. Dos que atenderam ao telefonema, 09 agendaram consulta médica pediátrica; 01 não agendou consulta médica pediátrica e 01 paciente teve alta, pois faz acompanhamento médico em outro serviço de referência. Dos que agendaram consulta médica pediátrica por telefone, 02 estiveram presentes na consulta e 05 estiveram ausentes na consulta, se mantendo faltosos no serviço do ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis. Vale ressaltar que 02 pacientes tiveram consulta agendada com data posterior à esta análise. Dos que estiveram presentes na consulta, todos (02) responderam ao questionário da pesquisa.

Os questionários respondidos pelos presentes nas consultas agendadas através da busca ativa por telefonema apontaram que os 02 pacientes realizaram pré-natal e realizaram o tratamento para SC ainda na gestação. Foram apontados como motivação para o abandono do atendimento no ambulatório de referência DST/AIDS de Teresópolis o fato de os pacientes fazerem acompanhamento em outro serviço de pediatria, a distância significativa do local de moradia até a unidade de saúde em questão e também foi relatado certa dificuldade para a marcação de consulta. Sobre o acesso à saúde, foi perguntado se o local de moradia era abrangido por alguma ESF e, 01 paciente afirmou

ser usuário de uma unidade, enquanto o outro não soube responder por desconhecimento de tal serviço de saúde no seu local de moradia, o que mostra uma falha no sistema de saúde local. Os dados socioeconômicos do questionário revelaram que os 02 pacientes residem em zona urbana, com muitas pessoas na mesma casa (05; >10 moradores), poucas pessoas com renda fixa na residência (02 pessoas), são beneficiários de algum programa governamental como o Programa Bolsa Família, o nível de escolaridade é ensino fundamental incompleto, ou seja, os dados revelam vulnerabilidade social das famílias atendidas.

Assim como mostra a imagem abaixo, os pacientes que não responderam à primeira busca ativa por telefonema, foram encaminhados para uma nova tentativa de telefonema e para visita domiciliar, a ser realizada pela Estratégia de Saúde da Família no território de cada usuário. Foram encaminhados para a busca ativa através de nova tentativa de telefonema 06 pacientes: sendo aqueles que não agendaram consulta médica pediátrica por telefonema inicial e os ausentes na consulta agendada pela primeira busca por telefone. Foram encaminhados para a busca ativa por visita domiciliar 15 pacientes: aqueles que não foi possível o contato inicial via telefonema, aqueles que não agendaram consulta médica pediátrica por telefonema na primeira oportunidade e aqueles ausentes na consulta agendada pela busca ativa por telefonema inicialmente.




## DISCUSSÃO

A sífilis congênita é um problema de saúde pública e, nos últimos anos no Brasil, houve um aumento expressivo do número de casos. Estratégias de atuação para o enfrentamento da doença no país foram estabelecidas, se mostram relevantes e em estão em consonância com este trabalho, dentre elas, o manejo do paciente e tomada

de condutas com uso de fluxogramas do MS, a busca ativa e a educação em saúde. (1-3,8). A SC quando é corretamente identificada, tratada e feito o seguimento ambulatorial completo, compreendendo todas as competências clínico – laboratoriais, consequências graves para o binômio mãe-bebê são evitadas. (1-3).

O seguimento preconizado pelo MS até o segundo ano de vida da criança, é parte essencial do tratamento, (2,3) porém, foi percebido um elevado índice de descontinuidade (27,7%) (8) e, nesses casos, a busca ativa pode ser utilizada (2) para resgatar e assegurar a continuidade no serviço de saúde. (1-3,6,8,11). É ético se usar o protocolo vigente para tratar a sífilis congênita, mas esta conduta sozinha não é suficiente, visto que a continuidade na terapêutica é fundamental e se faz a partir do vínculo do paciente com a unidade de saúde e com a equipe multiprofissional. (8). Os profissionais de saúde devem se apropriar da responsabilização sobre o tratamento (9) e não podem perder a oportunidade de orientação ainda na pré-natal, no parto, na internação hospitalar sobre o seguimento e assistência no espaço ambulatorial. (12). O envolvimento do médico deve ir além da elaboração de um plano terapêutico seguindo os protocolos em vigência, deve também abranger a adesão do paciente, associando a atenção nas relações pessoais médico-paciente, combinando diagnóstico e tratamento corretos com explicações claras, causando impacto positivo na qualidade de vida das pessoas. (2,9).

Muitos fatores são determinantes para a adesão do paciente ao seguimento, dentre eles se destacam, a realidade social, influência cultural, pobreza e acesso aos serviços de saúde. (2,3,8). Quando ao doente e familiares faltam informações adequadas sobre a doença, a negligência por parte deles tende a ser comum, o que reflete a necessidade de os profissionais de saúde, inclusive os médicos, desenvolverem habilidades para orientá-los e apoiá-los, não aplicando juízo de valor quanto à responsabilização dos pais na transmissão da doença para a criança. (12).

A vulnerabilidade social (3) e as dificuldades dos pacientes estão refletidas nas faltas às consultas médicas. Os resultados da pesquisa apontam que muitos estão em descontinuidade no seguimento da sífilis congênita, o que se configura um problema importante, (13) atingindo principalmente a população mais pobre, com menos acesso às informações e serviços, e menor repertório para tomada de decisões relacionadas à saúde. (11,12). Determinadas práticas em saúde transformam, reduzem danos e possibilitam a integralidade, transpondo práticas em saúde para a realidade de vida do usuário, por meio da relação de vínculo e acolhimento, da responsabilização e da busca

ativa em relação aos problemas de saúde. (4,10). Esta maneira de trabalho está pautada nos princípios do SUS, reduz a marginalização (3) do serviço de saúde e promove o acesso e qualidade da assistência. (4,14).

No caso de pacientes com SC faltosos, que não têm comparecimento regular para o acompanhamento médico, deve-se fazer busca ativa e, estes pacientes devem ser comunicados conforme a disponibilidade de cada serviço. (1,2,6,8). A comunicação pode ser feita por meio de correspondência, contato telefônico e/ou eletrônico, redes sociais ou outros meios de comunicação que garantam o entendimento e a confidencialidade da informação. (2). A comunicação também pode se dar pela busca ativa através de visita domiciliar (VD), quando se há acesso ao endereço do usuário. Por isso se faz importante o preenchimento correto dos campos de identificação das fichas de notificação e também de se manter atualizado os dados de cadastro da unidade de saúde. Independente do meio comunicação escolhido, ele deve ser um facilitador, e o profissional deve sempre manter a confidencialidade, a ausência de coerção e a clareza na transmissão das informações. (10).

Nas situações de busca ativa por meio de visita domiciliar, a interação com a ESF onde foi feito o pré-natal ou ESF próxima ao local de moradia, se torna essencial para a comunicação com o paciente faltoso, visto que o acesso à abrangência do território é facilitado pela figura do agente comunitário. (2). Cada unidade deve implementar métodos de busca ativa por VD conforme a viabilidade local, sendo as principais limitações para tal a falta de informações sobre local onde foi feito o pré-natal, endereço, ou dados que permitam a busca, e também a viabilidade de transporte autorizado para o serviço de saúde. Em algumas unidades também são relevantes a dificuldade de comunicação entre o serviço e as ESF, e a dificuldade de acesso ao local de moradia do usuário.

Um facilitador para a realização da busca ativa é a inserção estudante/interno de medicina no serviço. É um profissional em formação com interesse em ajudar, e sua atuação é importante para identificar os faltosos, procurar dados de endereço e telefone, pode ser muito útil em “desafogar” o sistema realizando a busca ativa por telefone ou VD. O estudante não vem como uma “tábula rasa”, mas com contribuições acadêmicas sobre protocolos e tratamentos, com atitudes que nem sempre os funcionários conseguem realizar devido às grandes demandas do sistema, o que contribui no caso de eventuais falhas no serviço. Em contrapartida, a contribuição da inserção prática para a formação médica está baseada nas Diretrizes Curriculares Nacionais de Medicina

(DCN) de 2014, tornando a aprendizagem significativa, e mostrando que a ética, a relação médico-paciente, compreensão de indicadores de saúde, preenchimento de fichas de notificação, entre outros, são fundamentais na vida profissional do médico. (13,14).

Fichas de notificação compulsória com itens não preenchidos e dados cadastrais de identificação desatualizados foram limitadores para a realização da busca ativa. É da responsabilidade do médico o preenchimento correto da ficha de notificação e registro correto principalmente dos documentos de alta dos pacientes quando se há uma referência da unidade hospitalar para o serviço de saúde especializado, uma vez que poucas informações disponíveis comprometem o acompanhamento da criança. Deve ser realizada também educação em saúde em todos os níveis de atenção, ou seja, iniciadas orientações no pré-natal, no momento da internação para o parto e tratamento hospitalar, mostrando aos pais e familiares as consequências graves da sífilis congênita e importância do tratamento e seguimento ambulatorial. É necessário estabelecer uma relação de confiança entre médico e paciente por meio do diálogo para garantir a qualidade do atendimento e a adesão ao tratamento. (1-3,15).

Levando-se em consideração a ética da busca ativa, nunca se deve esquecer de respeitar a dignidade, a liberdade e a autonomia do (3,4,9,15) familiar responsável de decidir retornar ou não com a criança para a continuidade do seguimento. Da mesma forma, também cabe à equipe de saúde notificar os devidos órgãos legais responsáveis pela defesa da criança, (16) caso a mesma não esteja sendo tratada corretamente, visto que a sífilis congênita traz sérios prejuízos em curto, médio e longo prazo uma vez não seguido o preconizado no protocolo do MS. (1-3,13).

Cada paciente comunicado e cada um reinserido é reconhecido como o sucesso do trabalho, que valoriza a atenção integral (17) à saúde da criança com sífilis congênita, uma vez que a realização do seguimento completo não é apenas uma ação curativa, mas também é fundamental evitar complicações decorrentes da infecção. (13). Dos pacientes faltosos, 75% foram encaminhados para a busca ativa pelas ESF por VD, 55% foram comunicados por telefonema, e a porcentagem de pacientes que efetivamente retornou à unidade foi 10%. Quantitativamente, 10% pode até parecer pequeno diante do total, entretanto, a busca ativa realizada implicou em benefícios imensuráveis para cada um deles, e também benefícios potenciais e futuros para os usuários que foram comunicados e ainda não retornaram e para os encaminhados para a VD. (15,17-19). Foi feito todo um movimento no serviço de não se perder a oportunidade do resgate para

a continuidade tratamento, o que possibilita a promoção do bem-estar e da qualidade de vida dos usuários (2) sem perder a relevância social da pesquisa, sua destinação sócio humanitária em saúde. (14,19).

Os questionários respondidos pelos presentes nas consultas agendadas através da busca ativa por telefonema, concordam com a literatura (2,11) mostrando que a baixa escolaridade e as condições socioeconômicas precárias apontadas pelos itens “Pessoas que moram na casa; Pessoas que tem renda na casa; Está trabalhando no momento?; Beneficiário do bolsa família/ ou outro benefício”, são fatores que influenciam no abandono do seguimento ambulatorial. Os pacientes reconhecem como motivação para o abandono do ambulatório DST/AIDS o fato de fazerem acompanhamento em um serviço de pediatria geral, o que evidencia a falta de compreensão sobre a real relevância do seguimento especializado da doença. Todos que responderam o questionário fizeram pré-natal e receberam tratamento por 10 dias durante a internação logo após o nascimento do RN. Os dados reforçam a necessidade de os profissionais de saúde em todas as esferas se responsabilizarem mais e realmente fazerem orientações e esclarecimentos sobre a SC, seu tratamento e seguimento. (8,9,14,15). A distância/dificuldade de acesso à unidade também foi apontada, e a pouca disponibilidade de transporte público para o bairro em questão é uma realidade, situação esta que ficaria a cargo de gestores de saúde em localizar tal unidade em um bairro de mais fácil acesso, ou realocar as linhas de transporte público. (10,14).

## CONCLUSÃO

A alta prevalência da sífilis congênita ainda representa um desafio para todas as esferas governamentais, profissionais de saúde e população em geral. Por se tratar de uma doença evitável e curável, o diagnóstico precoce, tratamento adequado, bem como segmento no serviço citado, dada a importância do acompanhamento ambulatorial, minimizam ou erradicam as consequências negativas da SC para o binômio mãe-bebê, principalmente para os pacientes reinseridos no serviço por meio da busca ativa.

Dentre os fatores associados com a descontinuidade do seguimento, se destacaram a realidade social de pobreza e a falta acesso à informação e aos serviços de saúde. A busca ativa é uma maneira de integrar o ensino ao serviço e contribuir para a comunidade, possibilitando o resgate dos faltosos. Diante do apresentado, é evidente a necessidade de que os profissionais de saúde, inclusive os profissionais médicos, desenvolvam maior responsabilização para além das demandas espontâneas do

paciente e habilidades para orientá-los e apoiá-los, visando o combate à SC e também garantir a adesão do paciente.

A atuação do estudante/interno de medicina do serviço desenvolve a responsabilidade, competência, visão crítica, postura humanizada frente ao paciente e aos problemas de Saúde Pública. Sua presença na prática é de relevância, pois proporciona o crescimento pela troca gerando repercussão positiva, tendo função ativa na melhoria do serviço de saúde. O trabalho contribui para a formação de um médico com uma postura ética, humanizada baseada nas DCN 2014.

## REFERÊNCIAS


1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Sífilis Volume 48 n° 36. Brasília: 2017. Acesso em 12 mar. 2018. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/13/BE-2017-038-Boletim-Sifilis-11-2017-publicacao-.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: 2015. Acesso em 12 Mar 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infeccoes_sexualmente_transmissiveis.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes, Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: 2018. Acesso em 12 Set 2018. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais
4. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Acesso em 17 Abr 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde Volume único 2ed. Brasília: 2017. Acesso em 10 Mar 2018. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf
6. Lemke RA, Da Silva RAN. A busca ativa como princípio político das práticas de cuidado no território. Estudos e pesquisa em psicologia UERJ Rio de Janeiro. 2010; 1(1): 281-295. Acesso em 10 Mar 2018. Disponível em: http://www.revispsi.uerj.br/v10n1/artigos/pdf/v10n1a18.pdf
7. Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa conjunta 68/2016 do desabastecimento nacional de penicilina g cristalina ou potássica. Acesso em 13 Mar 2018. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/notas_tecnicas/nt_tratamento_sifilis_neurossiflis.pdf
8. Feliz MC, Prizybicien AR, Rossoni AM, Tahnus T, Pereira AMVB, Rodrigues C.

Aderência ao seguimento no cuidado ao recém-nascido exposto à sífilis e características associadas à interrupção do acompanhamento. Rev. Bras. Epidemiol. 2016; 19(4): 727-7392. Acesso em 01 Dez 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v19n4/1980-5497-rbepid-19-04-00727.pdf
9. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014: Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Acesso em 01 Dez 2018. Disponível em: http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15874-rces003-14&category_slug=junho-2014-pdf&Itemid=30192
10. Pereira MO, Amorim A, Vidal V, Falavigna F, De Oliveira MAF. Busca ativa para conhecer o motivo da evasão de usuários em serviço de saúde mental. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Faculdades Integradas Teresa D'Ávila. 2013; 26 (5). Acesso em 28 Nov 2018. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002013000500002
11. Kawaguchi IAL, Magalhães DMS, Calderon IMP, Dias A. O seguimento da sífilis congênita em crianças tratadas ao nascer. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. 2014; 24(3): 221-230. Acesso em 18 Nov 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/ccs/seguimento_sifilis_congenita_criancas.pdf
12. Da Silva MRB, Silva AP, Messias CM, Silva HCDA, Silva LA, Rizzo ER. Conhecimento das puérperas sobre a sífilis: transmissão e tratamento. São Paulo. 2017; 20(224): 1556-1560. Acesso em 07 Dez 2018. Disponível em: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-30710
13. Da Costa CV, Dos Santos IAB, Da Silva JM, Barcelos TF, Silva HS. Sífilis congênita: repercussões e desafios. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2017; 46(3): 194-202. Acesso em 07 Dez 2018. Disponível em: http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/94/191.
14. Martins RAS, Nolasco BCA, Severino RR. Estratégias de efetivação do acesso à saúde: a busca ativa de pacientes mediante demanda reprimida na saúde no HC/UFTM. 2013. Acesso em 13 Nov 2018. Disponível em: http://www.cress-mg.org.br/arquivos/simposio/ESTRAT%C3%89GIAS%20DE%20EFETIVA%C3%87%C3%83O%20DO%20ACESSO%20%C3%80%20SA%C3%9ADE%20A%20BUSCA%20ATIVA%20DE%20PACIENTES%20MEDIANTE%20DEMANDA%20REPRIMIDA%20NA%20SA%C3%9ADE%20NO.pdf
15. Delbanco T, Gerteis M. A patient-centered view of the clinician-patient relationship. UpToDate. 2018. Acesso em 12 Nov 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/a-patient-centered-view-of-the-clinician patientrelationship?search=busca%20ativa%20pacientes&source= search_result&selected Title=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
16. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Acesso 08 Dez 2018. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8069.htm

17. Alves VS. Um modelo de educação em saúde para o Programa Saúde da Família: pela integralidade da atenção e reorientação do modelo assistencial. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia ISC/UFBA. 2005; 9(16): 39-52. Acesso em 12 Nov 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/icse/v9n16/v9n16a04.pdf
18. Giacomozzi CM, Lacerda MR. A prática da assistência domiciliar dos profissionais da estratégia de saúde da família. Universidade Federal do Paraná UFPR Florianópolis. 2006; 15(4): 645-53. Acesso em 14 Out 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n4/v15n4a13
19. Dos Santos BLR, Lopes RF. Busca ativa de parceiros sexuais de gestantes com diagnósticos de sífilis [trabalho de conclusão de curso]. Governador Mangabeira (BA): Faculdade Maria Milza FAMAM. 2018. Acesso em 14 Out 2018. Disponível em: http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/681

## ANEXO 1:

**Fundação Educacional Serra dos Órgãos – FESO Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO**

**BUSCA ATIVA DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA EM FALHA NO SEGUIMENTO MÉDICO NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DST/AIDS DO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS.**

**Realizou pré-natal?** ( ) sim ( ) não **Tratou-se na gestação:** ( )sim ( )não

**Estado civil** ( )Solteira ( )Casada ( )Divorciada **Residência em zona** ( )Rural ( )Urbana

**Quantas pessoas moram na sua casa?**

( )1 ( )2 ( )3 ( )4 ( )5 ( )6 ( )7 ( )8 ( )9 ( )10 ( )>10

**Área com cobertura de Estratégia de Saúde da Família (posto de saúde)?** ( )Sim ( )Não

**Escolaridade**

( )Analfabeta

( )Ensino fundamental incompleto

( )Ensino fundamental completo

( )Ensino médio incompleto

( )Ensino médio completo

( )Ensino superior incompleto

( )Ensino superior completo

**Quantas pessoas trabalham (têm renda) na residência?**

( )1 ( )2 ( )3 ( )4 ( )5 ( )6 ( )7 ( )8 ( )9 ( )10 ( )>10

**Você está trabalhando do momento?** ( )Sim ( )Não

**Beneficiário do Bolsa família ou outro auxílio?** ( )Sim ( )Não **Benefício para todos os filhos?** ( )Sim ( )Não

**Número de filhos:** ( )1 ( )2 ( )3 ( )4 ( )5 ( )6 ( )7 ( )8 ( )9 ( )10 ( )>10

**Por que abandonou o tratamento no Ambulatório de Referência DST/AIDS?**

( )Faz acompanhamento em outro serviço

( )Distância / dificuldade de acesso

( )Desconheço a importância de tal ambulatório

( )Dificuldade financeira

( )Dificuldade de ser liberado do trabalho

( )Falta de orientação para continuar no serviço

( )Outros_____

## ANEXO 2:

**Fundação Educacional Serra dos Órgãos – FESO**
**Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO**

## SOLICITAÇÃO PARA COLETA DE DADOS
## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Cadastrados e faltosos no Programa de DST/AIDS do Município de Teresópolis/RJ nos anos 2016, 2017e primeiro semestre 2018:

"BUSCA ATIVA DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA EM FALHA NO SEGUIMENTO MÉDICO NO AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DST/AIDS NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS. "

Eu,.....,CPF.....abaixo assinado, declaro estar ciente que:

- Esta pesquisa NÃO trará qualquer interferência direta no tratamento.do menor.
- Qualquer informação a meu respeito será mantida sob segredo médico.
- Qualquer dúvida poderá ser esclarecida por um dos pesquisadores.
- Poderei ter acesso aos resultados da pesquisa a qualquer momento.
- O resultado da pesquisa será publicado em trabalhos e revistas científicas, tendo garantido o sigilo pessoal dos meus dados.
- Poderei retirar este consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ao meu atendimento.

Esclarecemos que tal autorização é uma pré-condição biotética para execução de qualquer estudo envolvendo seres humanos, sob qualquer forma ou dimensão, em consonância com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e dessa forma nos comprometemos a preservar a privacidade dos sujeitos da pesquisa, cujos dados serão coletados.

Informamos que não haverá custos para a instituição e, na medida do possível, não iremos interferir na operacionalização e/ou nas atividades cotidianas da mesma.

Agradecemos antecipadamente seu apoio e compreensão, certos de sua colaboração para o desenvolvimento da pesquisa científica.

Pesquisadora Responsável:

Margarete Domingues Ribeiro – COREN/RJ: 31322 RJ

Claudia Miguel Coelho

Teresópolis, ..... de ..... de 201....

.....

Assinatura do responsável pelo menor

.....

Assinatura do pesquisador

# MIOCARDIOPATIA DILATADA: UM RELATO DE CASO

*DILATED CARDIOMYOPATHY: A CASE REPORT*

***Paulo J. P. Camandaroba[1]; Leandro O. Costa[1]; Lucas A. M. do Nascimento[2]***

Descritores: Cardiomiopatia, Cardiomiopatia Dilatada, Insuficiência Cardíaca.
Keywords: Cardiomyopathy, Dilated, Heart Failure.

## RESUMO

**Introdução**: A Miocardiopatia Dilatada é o subtipo mais comum de um grupo de doenças em que a disfunção primária se encontra no miocárdio. Caracteriza-se por dilatação ventricular esquerda, principalmente, associado a déficit contrátil e adelgaçamento de suas paredes. É responsável por mais de 30% dos casos de Insuficiência Cardíaca na população; e um diagnóstico precoce e início de tratamento adequado influenciam na sua morbimortalidade. **Objetivos**: Relatar o caso de um paciente diagnosticado com miocardiopatia dilatada e discutir sobre os métodos diagnósticos, possíveis etiologias e as dificuldades para defini-la. **Métodos**: Foi realizada uma coleta de informações em prontuário do paciente, seguida de entrevista e análise de exames realizados. Cerca de 24 artigos foram selecionados utilizando as plataformas do PubMed, UptoDate e Lilacs, além de 3 livros-texto e 1 diretriz. **Relato de Caso**: Paciente do sexo masculino, 35 anos, frequentador da APAE, há 6 anos iniciou quadro de cansaço, dispneia aos grandes esforços e tosse noturna. Após atendimento ambulatorial, foi evidenciado uma cardiomegalia à radiografia, iniciado tratamento clínico e encaminhado a Clínica de Insuficiência Cardíaca. Ao ecocardiograma, foi diagnosticado com miocardiopatia dilatada, com múltiplos sintomas de insuficiência cardíaca com baixa fração de ejeção, sem etiologia definida. Após anos estável, apresentou piora grave, necessitando implantar um ressincronizador cardíaco. **Conclusão**: A Miocardiopatia Dilatada é uma doença multifatorial, com sintomatologia variável, que dificulta seu diagnóstico rápido e definição da etiologia, influenciando no prognóstico e bem-estar do paciente.

## ABSTRACT

**Background**: Dilated cardiomyopathy is the most common subtype of a group of diseases in which primary dysfunction is found in the myocardium. It is characterized by left ventricular dilatation, mainly associated with contractile deficit and thinning of its walls.

[1] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
lucasamn@hotmail.com

It is responsible for more than 30% of the cases of Heart Failure in the population; and early diagnosis and initiation of appropriate treatment influence their morbidity and mortality. **Aims**: To report the case of a patient diagnosed with dilated cardiomyopathy and discuss the diagnostic methods, possible etiologies and the difficulties to define it. **Methods**: An information collection was carried out on the patient's chart, followed by an interview and an analysis of the tests performed. About 24 articles were selected using the PubMed, UptoDate and Lilacs platforms, as well as 3 textbooks and 1 guideline. **Case Report**: A 35-year-old male patient, who attended the APAE, started 6 years ago fatigue, dyspnea to the efforts and nocturnal cough. After outpatient care, a cardiomegaly was exposed to radiography, started clinical treatment and referred to the Heart Failure Clinic. On echocardiography, he was diagnosed with dilated cardiomyopathy, with multiple symptoms of heart failure with a low ejection fraction, with no defined etiology. After stable years, he presented severe worsening, needing to implant a cardiac resynchronizer. **Conclusions**: Dilated cardiomyopathy is a multifactorial disease, with variable symptomatology, makes a fast diagnosis difficult, including the definition of the etiology , influencing the patient's prognosis and well-being.

## INTRODUÇÃO

Define-se como Miocardiopatia toda doença cardíaca em que a disfunção primária se localiza no miocárdio[1], que geralmente leva a uma disfunção cardíaca com remodelamento patológico culminando em uma Insuficiência Cardíaca[2]. Diversos tipos de agressão podem levar a essas modificações como lesão direta aos miócitos cardíacos, defeitos genéticos e a deposição de substâncias na matriz extracelular miocárdica[3]; com consequente alteração da espessura da parede das câmaras, do seu tamanho, além de afetarem a contratilidade e condução elétrica cardíaca, levando a uma morbidade e mortalidade significativa[1]. Existem outras alterações que afetam o miocárdio secundariamente como doenças valvares, isquemia coronariana, hipertensão e pericardiopatias, porém não há consenso quanto a sua denominação como uma miocardiopatia ou não[1,3]. São classificadas de acordo com suas características morfológicas em Hipertrófica, Dilatada, Restritiva e Arritmogênica de Ventrículo direito[4].

A Miocardiopatia Dilatada (MCD) pode ser caracterizada como uma doença de múltiplas etiologias, com dilatação ventricular, principalmente de ventrículo esquerdo, com déficit contrátil, ou seja, a função sistólica é a mais afetada, embora em alguns casos pode-se ter alterações diastólicas associadas, afetando o prognóstico da doença[5], além

de hipertrofia miocárdica reacional nas regiões não afetadas[6] e adelgaçamento das regiões comprometidas [2]. Nesta, a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo é variável e progressiva, e como esta alteração pode não implicar em sintomas, a MCD é um fator de risco importante para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, além do risco aumentado de desenvolvimento de arritmias atriais e/ou ventriculares associadas, pelo comprometimento do sistema de condução [4]. Junto com a Hipertrófica, a MCD é o subtipo mais comum, acometendo 1 a cada 250-500 da população geral, sendo responsável por 30-40% dos casos de Insuficiência Cardíaca [2]; mais comum em homens e indivíduos de meia-idade[3]. Porém, a real incidência e prevalência desta patologia é difícil de ser avaliada pois apresenta muitas variações de acordo com a etnia, nacionalidade e métodos diagnósticos que foram utilizados por cada pesquisa, portanto muitas vezes esses valores são subestimados [4]. No Brasil, não existem estudos conclusivos sobre a prevalência da MCD, tornando muito difícil de avaliar a real presença dessa patologia no nosso meio [5].

A definição etiológica da MCD vêm sendo cada vez mais estudada, devido a grande variabilidade de possibilidades, como doenças autoimunes, infecções, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, além de toxinas como o álcool [2]. Porém, em mais de 50% das vezes não é possível a sua determinação, recebendo a denominação de idiopática [3]. Desses casos de MCD idiopática, cerca de 30-50% dos casos correspondem a forma familiar, demonstrando a influência da hereditariedade e genética na sua patogênese. Já foram associados a MCD mutações em cerca de 57 genes, portanto podemos dizer que é uma doença poligenética [2]. A miocardite é a segunda maior causa de MCD, correspondendo a 12% do total, seguida da doença coronariana com 11%, e outras causas com 30% podendo incluir nesse grupo a Amiloidose e Sarcoidose [5].

Portanto, o estudo sobre a MCD é essencial devido a importância da uma suspeição diagnóstica e início da investigação rápidos, com o objetivo de se definir uma etiologia e iniciar intervenções adequadas, que interfiram no prognóstico do paciente, sejam estas farmacológicas ou mais invasivas como uso de marcapassos ou ressincronizadores cardíacos.

## OBJETIVO PRIMÁRIO

Relatar o caso de paciente de 35 anos de idade com Miocardiopatia Dilatada, diagnosticada a 6 anos, e déficit intelectual grave, sem comorbidades prévias, de

etiologia desconhecida e em investigação, que evoluiu com piora súbita, necessitando da implantação de ressincronizador cardíaco.

## OBJETIVO SECUNDÁRIO

Realizar uma discussão sobre os métodos diagnósticos e possíveis etiologias para o caso apresentado e as dificuldades para defini-la, com realização de diagnóstico diferencial.

## MÉTODOS

No dia 02 de outubro de 2018, em visita a Clínica de Insuficiência Cardíaca de Teresópolis (CLIC) foi realizada consulta de um paciente diagnosticado com miocardiopatia dilatada e déficit intelectual grave. Este trabalho foi realizado a partir de uma coleta de informações em prontuário da CLIC, entrevista com o paciente e sua responsável legal, utilizando questões abertas as quais foram gravadas e transcritas posteriormente; e avaliação dos exames realizados. Foram adquiridos os termos de assentimento e anuência da instituição, com submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição com CAAE: 03195918.1.0000.5247. Utilizando a base de dados de plataformas como PubMed, UptoDate, MEDLINE e LILACS foram encontrados 10.000 artigos e destes foram selecionados 24 artigos que se enquadram em trabalhos escritos a partir de 1998,em inglês e português; além de 3 livros-texto e 1 diretriz, utilizando os descritores “Miocardiopatia”, “Miocardiopatia Dilatada”, “Miocardite”, “Amiloidose”, “Sarcoidose” e “Síndrome de Smith Magenis”.

## RELATO DE CASO

EGS, 35 anos de idade, masculino, branco, solteiro, frequentador da APAE, natural do Rio de Janeiro e morador de Teresópolis. Todas as informações relatadas foram colhidas com a mãe do paciente, sua responsável legal. Há 6 anos, paciente iniciou quadro de cansaço e dispneia aos grandes esforços além de tosse noturna. Procurou atendimento ambulatorial, na ocasião sem sucesso. Após 4 meses, em consulta com um clínico, devido a uma hiperemia ocular, lhe foi relatado os sintomas pré-existentes durante anamnese e após exame físico minucioso, foi encaminhado a uma cardiologista do Hospital das Clínicas de Teresópolis, junto com uma solicitação de Radiografia de Tórax. Na consulta com a cardiologista, esta avaliou a radiografia realizada, detectando cardiomegalia associada a congestão pulmonar, portanto, prescreveu Captopril, Espirinolactona e Furosemida, encaminhando o paciente para a

Clínica de Insuficiência Cardíaca de Teresópolis (CLIC).

No dia 25/07/2012, realizou sua primeira consulta na CLIC. Nesta, relatou cansaço e dispneia aos grandes esforços, tosse noturna e edema de membros inferiores, sem progressão até aquele momento. Na história patológica pregressa relatou amigdalites e otites de repetição, anemia durante a infância, além de Febre Reumática aos 14 anos, negou hipertensão arterial e diabetes mellitus, negou cirurgias prévias. Na história familiar, apresenta mãe hipertensa e tabagista, sem outras comorbidades; e tios por parte da família do pai com histórico de doença coronariana; tem dois irmãos saudáveis. Na história social nega etilismo e tabagismo.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, déficit cognitivo, eupneico, acianótico, anictérico, hidratado, corado, afebril, jugulares atúrgidas. Índice de Massa Corpórea de 25,89. Aparelho cardiovascular com Ictus de ventrículo esquerdo desviado para esquerda, ritmo cardíaco regular em 3 tempos com bulha acessória B3, bulhas hipofonéticas, com sopro sistólico de ++/6+ em foco mitral. Pressão Arterial: 110x70 mmhg. Frequência Cardíaca: 80 bpm. Apresentava aparelho respiratório com murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Frequência Respiratória: 20 irpm. À ectoscopia do abdome apresentava abdome globoso, sem cicatrizes ou manchas. Na ausculta apresentava peristalse presente. Na percussão apresentava som timpânico em todo abdome. Não referiu dor a palpação superficial e profunda, sem massas palpáveis ou visceromegalias. Apresentava membros inferiores com edema bilateral de +/4+, panturrilhas livres e pulsos pediosos preservados.

Nesta mesma consulta foi realizado um eletrocardiograma no paciente, que mostrou um ritmo sinusal, com frequência de 82bpm, intervalo PR de 0,18, eixo QRS +60º, sobrecarga de ventrículo esquerdo (SVE), sobrecarga de átrio esquerdo (SAE) e um bloqueio de ramo esquerdo (BRE) completo. Ao término da consulta foi classificado como classe II na escala funcional de NYHA, o carvedilol foi adicionado ao seu tratamento e um ecocardiograma foi solicitado para seguimento da investigação diagnóstica.

No dia 17/10/2012 realizou o ecocardiograma(ECO), que demonstrou os seguintes resultados: medida de átrio esquerdo- 41mm; diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo- 69mm; diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo(VE)- 54mm; espessura do septo- 9mm; medida de ventrículo direito 15mm; fração de ejeção de 43% (segundo Teicholz) e 27% (segundo Simpson); ventrículo esquerdo moderadamente aumentado, fluxo mitral restritivo, acinesia antero-septal apical de ventrículo esquerdo e

demais segmentos com hipocinesia moderada em repouso. Conclusão do exame: Cardiomiopatia Dilatada com aumento das cavidades esquerdas. Ventrículo Esquerdo com função sistólica e diastólica importantemente deprimidas em repouso. Insuficiência Mitral leve ao doppler.

No mesmo dia retornou à CLIC para apresentar o resultado do ecocardiograma. Relatou a manutenção dos sintomas. Realizou novo eletrocardiograma que mostrou ritmo sinusal, com frequência de 82bpm, intervalo PR de 0,24, SVE, SAE, BRE completo e sobrecarga de ventrículo direito (SVD). Nesta consulta, portanto, foi definido o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca para o paciente, a partir dos critérios de Framingham e Boston, estádio C, com disfunção predominante do tipo ICFER (Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida). Porém sem diagnóstico etiológico definido. As medicações já utilizadas pelo paciente foram mantidas.

Em nova consulta realizada em 21/08/2013, relatou dor anginosa aos esforços como sintoma recente, e trouxe exames laboratoriais e um novo ecocardiograma. Resultados: colesterol total 221mg/dl; HDL 35mg/dl; LDL 127mg/dl; triglicerídeos 292mg/dl; todos os outros parâmetros avaliados estavam dentro do padrão de normalidade; Ecocardiograma com VE com disfunção sistólica importante e diastólica moderada em repouso, refluxo transvalvar mitral leve holossistólico ao doppler, fluxo mitral pseudonominal do tipo restritivo reversível. Foram adicionados Sinvastatina de 20mg para tratamento da dislipidemia.

O paciente continuou realizando acompanhamento multiprofissional, com consultas periódicas na CLIC, geralmente a cada 2-3 meses, com estabilização do quadro clínico, eventuais sintomas como cefaleia, dispneia, edema em membros inferiores, tosse seca, sempre associados com esforço, porém de curta duração. Em ecocardiograma realizado dia 20/05/2015 apresentou uma função sistólica global de ventrículo esquerdo evolutivamente melhor.

No dia 10/05/2017 realizou uma ressonância magnética do tórax como uma tentativa de investigar uma das possíveis etiologias para sua cardiomiopatia, a miocardite reumática. No entanto não foi verificado nesse exame quaisquer alteração que significasse injúria miocárdica inflamatória aguda ou subaguda nem lesões cicatriciais de fase crônica. Mesmo com esses resultados, a possibilidade de miocardite não foi descartada, com programação para novos exames após alguns meses.

Até que em consulta do dia 03/07/2017, relatou em consulta sensação de dispneia aos médios/pequenos esforços como subir escadas, uma pequena ladeira ou entrar num

ônibus, associado a palidez, tosse noturna, ortopneia e durante esses episódios esfregava muito o peito em região de esterno. Foi realizado um eletrocardiograma que demonstrou um ritmo sinusal, com frequência cardíaca (FC) de 41bpm, com intervalo PR de 0,20, com SAE, SVE, SVD, BRE completo e um bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau. A partir desse novo quadro, foi indicado realização de um Holter 24h, onde foi evidenciado uma FC mínima de 31, média de 45 e máxima de 82 com, com BAV de 2º grau tipo II durante toda a gravação, na vigília predominou a condução 2:1 com períodos de BAV de grau avançado com 2 ondas P bloqueadas e no sono predominou a condução atrioventricular variável com períodos de condução 1:1.

Portanto, foi realizado como primeira conduta a redução do betabloqueador do paciente, seguida de suspensão para averiguar se o bloqueio tinha relação com a medicação, porém não houve nenhuma melhora. Por essa piora sintomática progressiva do paciente, foi indicado implantação de ressincronizador cardíaco em 26/08/2017. Precisou realizar dessensibilização com loratadina e prednisona para realizar o procedimento pois tem alergia a iodo. Após o implante, foi reiniciado betabloqueador, agora o Bisoprolol, em associação com espirinolactona, clortalidona e losartana, além da sinvastatina.

Em consulta realizada no dia 28/03/2018, apresentou melhora significativa do seu quadro clínico, não mais apresentando dispneia aos esforços. Apresentou novo laboratório dentro dos padrões de normalidade, apesar do colesterol total aumentado em 190mg/dl. Foi solicitado novo ECO na consulta. Este foi realizado dia 11/04/2018, apresentando cardiomiopatia isquêmica, com diâmetros cavitários normais, VE com função sistólica global nos limites inferiores de normalidade e leve disfunção diastólica tipo 1, função de VD preservada, refluxo transvalvar mitral mínimo protossistólico e cabo ressincronizador visualizado em VD.

Saiu da última consulta com um encaminhamento para um geneticista em Teresópolis, devido ao déficit intelectual que apresenta e que até o momento não tinha nenhum diagnóstico e pensou-se na hipótese de haver alguma relação com sua cardiomiopatia. Portanto no dia 02/07/2018 realizou sua primeira consulta, e nesta foi relatado que todos os marcos de desenvolvimento do paciente atrasaram. Sentou com apoio apenas com 1 ano de idade, não engatinhou, andou somente com 2 anos, falou a primeira palavra com 7 anos de idade e escreveu a primeira palavra com mais de 18 anos, porém nunca nenhum pediatra suspeitou de nada, com a justificativa de que cada criança desenvolvia de maneira diferente.

Foi relatado que era uma criança de pouca interação, de comportamento difícil, dependente da mãe, que não aceitava a maioria dos alimentos, e até por isso era muito emagrecido. Sofria de uma constipação crônica, que após investigação diagnóstica, lhe foi dito que era um problema psicológico e por isso foi encaminhado para psicólogo com 5 anos de idade. Foi matriculado na escola pela primeira vez aos 5 anos, porém nunca conseguiu ter bom desempenho. Ao mesmo tempo iniciou acompanhamento com fonoaudiólogo, que realizou diversas orientações para estimular o desenvolvimento da sua fala. Durante esse tempo, não apresentou nenhum avanço em relação a fala, interação e desenvolvimento geral.

Aos 9 anos, foi relatado que a família se mudou para Teresópolis, e foi realizado mais uma tentativa de ingresso na escola, sem sucesso novamente. Aos 10 anos, em consulta com neurologista começou a usar imipramina como tentativa de modular seu comportamento, o qual foi suspenso alguns meses depois, com a justificativa de que o paciente era autista e não precisava mais desta medicação. Foi encaminhado para a APAE, já com 12 anos. Nesta, realizava atendimentos ambulatoriais com fonoaudióloga, psicólogo e psicomotricidade, e começou a apresentar avanços pedagógicos e na interação social. Relatou uma melhora significativa na instituição, principalmente na linguagem e inteligência, além de que começou a ser mais independente realizando atividades básicas sozinho, como higiene pessoal, e praticar esportes.

Com o início da adolescência começou a apresentar surtos de agressividade, principalmente quando sua rotina era interrompida, e dificuldades para dormir, com ápice aos 17-18 anos. Foi a consulta com psiquiatra, já com 24 anos, que solicitou um eletroencefalograma (EEG) na vigília e durante o sono para investigação. No dia 24/11/2007, foi realizado EEG de vigília e sono espontâneo, que verificou-se ser anormal, generalizado, Grau 1 devido a grafoelementos pontiagudos, frequentes ondas agudas e pontas, de caráter irritativo, de localização difusa, ativáveis pelo processo de adormecimento.

A partir dessa investigação complementar, associado com os movimentos de boca do paciente como se estivesse “mastigando”, hiperextensão de membros superiores, inferiores e cabeça e que se repetiam diversas vezes durante o sono, foi feito o diagnóstico de crises convulsivas noturnas, que segundo relatado, o paciente já vinha apresentando a anos sem saber do que se tratava. Iniciou tratamento com Tegretol CR 400mg duas vezes ao dia. A partir daí apresentou uma melhora súbita do comportamento, da qualidade do sono e ausência de convulsões. Faz uso desta

medicação até os dias atuais.

Após essa extensa anamnese, foi realizado uma serie de avaliações na consulta, e foi concluído que o paciente apresenta déficit intelectual grave com múltiplos déficits na vida adaptativa, com quociente de inteligência entre 20-30 e idade funcional de 3 anos, não apresenta dismorfias especificas, ausência de distiquiases, ausência de estereotipias, perímetro cefálico de 60,5cm, que está acima do percentil 97, portanto aumentado. Então foi definido que ele apresenta fenótipo característico de uma microdeleção 17p11 chamada síndrome de Smith Magenis, sendo solicitado cariótipo para prosseguimento do protocolo de investigação diagnóstica mais específica e conseguir determinar qual o tamanho dessa microdeleção e assim conseguir correlacionar ou não com a cardiomiopatia; além disso foram solicitados exames laboratoriais e ultrassonografia de abdome.

Em consulta subsequente, no dia 02/10/2018, já havia realizado os exames, com os seguintes resultados: hemácias 5,12; hemoglobina 17,2; hematócrito 46,8; volume corpuscular médio 91,4; hemoglobina corpuscular média 33,6; índice de anisocitose 12,4; leucometria 6.100; plaquetometria 243.000; colesterol total 171; triglicerídeos 173; HDL 45; LDL 91; TGO 27; TGP 40; fosfatase alcalina 98; GGT 253; bilirrubinas normais; eletroforese de proteínas sem alterações; ultrassonografia de abdome sem alterações. O cariótipo ainda não havia sido realizado.

## DISCUSSÃO

O coração tem como principal função bombear sangue para todo o corpo, regulado pelas necessidades fisiológicas de cada pessoa. Para isso há um complexo sistema que se inicia no nó sinoatrial, com geração de potenciais de ação, propagação pelo sistema de condução, captação pelas células miocárdicas e grande fluxo de eletrólitos como o cálcio, permitindo interação entre diversos componentes proteicos como a tropomiosina, troponina, filamentos de actina e miosina, e assim gerando a contração muscular cardíaca, e consequentemente débito cardíaco[2] .

A MCD é uma doença do miocárdio, portanto essa complexa interação sofre uma desorganização a ponto de ocorrer dilatação ventricular, com o coração adquirindo formato globular, hipertrofia endocárdica e perda de força contrátil, principalmente em ventrículo esquerdo[6,7]. A integridade das valvas cardíacas são mantidas, porém a geometria ventricular é modificada e dessa forma os músculos papilares mudam suas posições, alterando o funcionamento das valvas atrioventriculares, por isso a ocorrência

de insuficiência mitral e/tricúspide funcional é uma possibilidade[6,1]. Analisando microscopicamente, há grandes áreas em interstício e ao redor dos vasos sanguíneos com fibrose, com infiltrado intracelular e pequenas regiões necrosadas[6]. Estas alterações morfológicas geram repercussões hemodinâmicas importantes como aumento do volume das câmaras cardíacas e, por conseguinte da pressão intracavitária, além de diminuição da fração de ejeção[8]. O diagnóstico da MCD é realizado a partir de parâmetros clínicos, identificáveis a partir da anamnese e exame físico, e achados no eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax e o ecocardiograma, sendo este o mais importante[8]. Em relação ao quadro clínico da doença, varia desde o assintomático até sintomas avançados de insuficiência cardíaca leve, moderada ou grave[1,3].

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica gerada por anormalidades funcionais e/ou estruturais resultando em baixo debito cardíaco e aumento das pressões cardíacas. Apresenta sinais e sintomas muito característicos como dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse, fadiga, estertores crepitantes à ausculta pulmonar, taquipneia e terceira bulha devido aumento das pressões pulmonares e congestão; turgência de jugular, edema de membros inferiores, ganho de peso, derrame pleural, ascite e hepatomegalia dolorosa por aumento da pressão venosa sistêmica e congestão. Além destas alterações, o paciente pode apresentar hipotensão, taquicardia, tempo de enchimento capilar lentificado, cianose, oligúria e síncope, justificadas pela redução do débito cardíaco, e consequente perfusão tecidual prejudicada[9]. Além do aumento das pressões intracavitárias, uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como uma forma de compensar e manter o débito cardíaco dentro dos parâmetros de normalidade, gera um aumento da retenção hidrossalina, contribuindo para a congestão pulmonar e sistêmico[10].

Geralmente há uma progressão desses sintomas, surgindo apenas durante esforços físicos intensos, até que começam a se manifestar com esforços cada vez menores até o repouso[9]. É uma síndrome responsável por 2,6% das internações hospitalares no Brasil e 6% dos óbitos[10], principalmente entre pacientes acima de 60 anos de idade, com incidência e prevalência emergentes e epidêmicas devido ao envelhecimento da população[11]. Etiologicamente falando, qualquer condição que provoque alterações em ventrículo esquerdo predispõe a IC, estando as doenças do miocárdio incluídas nesse grupo[9]. A IC pode ser classificada funcionalmente, por uma escala elaborada pela New York Heart Association (NYHA)[9]. Embora subjetiva, é muito utilizada para acompanhar progressão dos sintomas do paciente, avaliar a resposta ao

tratamento e indicar novas terapêuticas (QUADRO 1)[9,10].

**QUADRO 1. Classificação Funcional da NYHA para IC[10].**

| |
|---|
| Classe I: Ausências de sintomas durante atividades cotidianas. |
| Classe II: Sintomas desencadeados por atividades cotidianas. |
| Classe III: Sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços. |
| Classe IV: Sintomas desencadeados aos mínimos esforços ou no repouso. |

Porém, esta classificação não leva em consideração que a IC é uma doença progressiva, que mesmo sem sintomas, os danos estruturais irão continuar evoluindo, não sendo reversíveis na maioria dos casos. Levando esses fatores em consideração a American Heart Associancion (AHA) criou uma nova classificação, estadiando a IC em 4 categorias evolutivas, associando os sintomas e as modificações estruturais (QUADRO 2)[10].

QUADRO 2. Estadiamento da IC pela AHA[10].

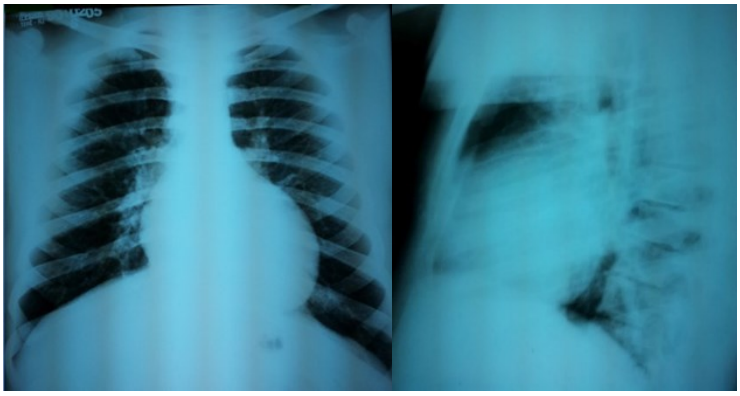
| |
|---|
| Estadio A: Alto risco para desenvolver IC, porém sem alterações estruturais, sinais ou sintomas de IC. |
| Estadio B: Doença estrutural cardíaca presente, sem sintomas atuais ou prévios de IC. |
| Estadio C: Doença estrutural presente, com sinais e/ou sintomas atuais ou prévios de IC. |
| Estadio D: IC refratária ao tratamento convencional, com indicação de intervenções especializadas. |

Uma outra forma de classificar a IC é pela medida da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo. Aqueles com FE maior ou igual a 50% é classificado como portador de IC com FE preservada (ICFEP); quando a FE é menor que 40% é portador de IC com FE reduzida (ICFER) e aqueles com FE entre 40 e 49% são definidos como portadores de IC com FE intermediaria[9].

Utilizando essas informações para avaliar o relato descrito, é possível definir que o paciente em questão não apresentava fatores de risco aparentes que justificassem a sua clínica. Tinha 29 anos ao iniciar os sintomas, ou seja, uma faixa etária muito jovem em comparação com o perfil de idade de pacientes com a mesma sintomatologia e diagnóstico, não apresentava comorbidades como hipertensão, diabetes ou tabagismo,

sem história de doença coronariana, e também sem histórico familiar de cardiomiopatias. Seus sintomas não eram valorizados a ponto de procurar auxilio médico, levando em conta o fato de que o paciente tem dificuldades em se expressar; a suspeita surgiu ao acaso. A radiografia de tórax solicitada após esta suspeita clínica apresentava uma cardiomegalia e congestão pulmonar (Figura 1).

**FIGURA 1. Telerradiografia de Tórax.**



A partir disso, iniciou tratamento imediato com um IECA e dois diuréticos, sendo que um deles era um antagonista da aldosterona. Como a suspeita clínica deveria ser de uma IC, o uso destas medicações é justificado pelo fato de que grandes ensaios clínicos comprovaram que estes anti-hipertensivos realizam inibição dos neuro-hormônios liberados pelo SRAA, e reduzem os sintomas da IC e tem uma efetividade excelente interferindo na sobrevida do paciente[12]. Além disso, há evidências de que os IECA atuam no processo de remodelamento reverso, ou seja, no retorno as configurações normais ventriculares, já que a IC, independente se de causa isquêmica ou por miocardiopatias, leva a remodelamento com dilatação e perda de miócitos[12]. Posteriormente, realizou um ECG (FIGURA 2), ferramenta essencial na IC, com múltiplas alterações já descritas. Ao exame físico, apresentou diversos sinais e sintomas de IC, recebendo classificação funcional II. O sopro em mitral relatado, evidencia a existência de uma insuficiência mitral com regurgitação, justificada pelo remodelamento e deformação valvar. Por isso, um betabloqueador foi adicionado a seu tratamento, outro anti-hipertensivo relatado nos estudos com os mesmos benefícios dos IECA e antagonistas da Aldosterona[12].

A presença de um BRE demonstra que o sistema elétrico cardíaco é sensível a qualquer patologia que envolva os miócitos, seja por inflamação, isquemia ou fibrose; sendo muito comum na IC e um importante fator preditivo de morte súbita[12]. O BRE gera alterações na contração ventricular, no relaxamento diastólico e no funcionamento das valvas mitral e aórtica, por isso que podem haver redução da FE, queda do débito cardíaco e regurgitação mitral associado[12].

A solicitação de um Ecocardiograma Transtorácico foi o próximo passo, e é o principal exame a ser pedido para pacientes com suspeita de IC, pois ele promove uma avaliação global cardíaca, incluindo morfologia e diâmetro das câmaras, função sistólica e diastólica, fração de ejeção e valvas cardíacas[9]. Como mostrado no relato, o paciente apresentou aumento do átrio esquerdo, do diâmetro diastólico final de VE, diâmetro sistólico final de VE, espessura do septo interventricular limítrofe e espessura da parede posterior do VE também limítrofe, de acordo com os índices de normalidade de referência; além de fração de ejeção pelo critério de Simpson de 27%, portanto bastante reduzida[13]. Todos os exames já expostos são suficientes para realizar o diagnóstico de uma IC, porém foram também utilizados os critérios de Framingham e Boston no caso relatado, que são escores que indicativos de alta probabilidade da síndrome, porém que apresentam pouca acurácia para realizar um diagnóstico definitivo[14], portanto não será foco na discussão deste relato.

Para o diagnóstico da MCD, é necessário evidências de dilatação ventricular e déficit contrátil de VE ou ambos os ventrículos, avaliado a partir de uma FE menor do que 40% ou fração de encurtamento menor que 25%[15]. Portanto, todos os exames realizados durante a confirmação diagnóstica da IC do paciente, foram também utilizados para confirmar a MCD como causa dessa síndrome. Com a realização de terapêuticas adequada, os pacientes com MCD podem atingir períodos de estabilidade clínica, assim como no relato onde o paciente ficou anos com as mesmas características ecocardiográficas, sintomas intermitentes e até mesmo com melhora em alguns aspectos[3]. Dessa forma, após esses períodos quiescentes, que muitos pacientes nem

conseguem atingir, alguns pacientes apresentam deterioração clínica súbitas[3]. Por isso, no relato o paciente começa a apresentar uma piora da sua clínica, passando a classe III do NYHA, surgindo novas alterações ao ECG. Não houve nenhuma melhora com a retirada do betabloqueador, confirmando que não havia nenhuma relação dessas alterações com a medicação utilizada.

Nestes casos de pacientes com sintomatologia, em piora clínica, à despeito de um tratamento clínico otimizado, o risco de morte é muito alto[10]. Existem procedimentos que podem ser realizados para redução da morbimortalidade como realização de ressincronização cardíaca (CRT), implante de cardiodesfibriladores e transplante cardíaco. A CRT tem como princípio reverter a dessincronia intraventricular, causada pelo BRE que atrasa a condução elétrica em porções do ventrículo, com consequente contração tardia e diminuição da efetividade da contração miocárdica; auxiliando no remodelamento reverso e redução da insuficiência mitral. Implanta-se um marca-passo com dois eletrodos nos ventrículos, e estes retomam sua sincronia[9,10]. Portanto, esta indicada a CRT para aqueles pacientes com IC sintomática, classe funcional III ou IV, persistente mesmo após otimização do tratamento, com FE menor que 35% e que tenham um BRE[9,10,12]. Associado a CRT, o tratamento clínico deve continuar, pois essa terapia combinada mostrou redução em 37% das taxas de mortalidade, superando qualquer dado associado a estas terapêuticas isoladas[12]. Estas características foram notadas no relato, com o paciente apresentando melhora clínica e ecocardiográfica significativas.

Como podemos observar, o diagnóstico da MCD é realizado a partir de critérios e parâmetros muito limitados, que não nos permite definir a etiologia responsável pelo processo e seu prognóstico[8]. Isso justifica o fato de que em mais de 50% dos casos a etiologia não é definida e esta recebe o nome de idiopática[15]. A Miocardite é, em porcentagem, a segunda etiologia mais relacionada a MCD, e o relato de febre reumática na infância do paciente corrobora para esta suspeita.

A Febre Reumática (FR) é definida como uma complicação não supurativa que ocorre cerca de 2 a 4 semanas após faringite causada pelo *Stretococcus* do grupo A. É uma doença autoimune que apresenta diversas manifestações clínicas incluindo poliartrite ou artralgia, cardite, coréia, eritema marginado e nódulos subcutâneos[3,16,17]. É mais comum entre crianças de 5-15 anos, sendo a principal causa de morte cardiovascular durante os primeiros 50 anos de idade[17]. Sua fisiopatologia mesmo que pouco compreendida, envolve linfócitos B e T e consequente produção de IgM e IgG

contra as proteínas bacterianas; estas que possuem certo mimetismo por proteínas do hospedeiro, e por isso há reação cruzada autoimune, com formação de imunocomplexos e surgimento das manifestações reumáticas[17].

O diagnóstico da FR é baseado em características clínicas, auxiliado por exames laboratoriais inespecíficos, não havendo nenhum método por imagem ou exame laboratorial que confirme a doença. Por isso que o diagnóstico retrospectivo de uma FR é difícil, pois é na fase aguda em que os sintomas estão exuberantes[18]. A cardite reumática é a manifestação mais grave, com o desenvolvimento de miosite e valvulite aguda. É considerada como uma pancardite pois envolve pericárdio, epicárdio, miocárdio e endocárdio, sendo este o mais comumente afetado, com presença de danos valvares em mitral e aorta[16,18]. Pode ser totalmente assintomática ou oligossintomática, tornando seu diagnóstico na fase aguda difícil de ser realizado. Além disso, pelo fato da cardite ser uma manifestação celular, pode aparecer isoladamente das outras manifestações reumáticas que são alterações humorais, oque também dificulta o diagnóstico[18].

No caso descrito, a FR é apenas relatada como uma doença pregressa do paciente, porém não há nenhum documento ou evidência de qualquer tratamento que comprove a sua existência. Porém, o histórico de múltiplas faringoamigdalites do paciente, nos faz incluir esse diagnóstico como existente. A hipótese construída foi de uma FR na adolescência, que por ter sido tratada de maneira equivocada, já que não há relato de o paciente ter realizado qualquer tipo de tratamento farmacológico ou profilaxia secundária, que evoluiu tardiamente para miocardite e sintomas de IC, que embora não seja tão comum, são características de uma cardite grave silenciosa[18,19].

A Miocardite é definida como processo inflamatório do musculo cardíaco subsequente a qualquer tipo de agressão, seja por exposição a antígenos como vírus e bactérias, seja por mecanismos autoimunes[3,20]. Apresenta grande variedade de apresentações clínicas, que tornam difíceis seu diagnóstico e classificação. Na população adulta, os sintomas são mais sutis e insidiosos, na maioria das vezes com CMD e falência cardíaca devido a sistema imune mais maduro, com respostas inflamatórias crônicas, tolerantes a presença crônica de um antígeno ou autoimunidade[3,20]. Para diagnóstico da miocardite, muitos dos recursos utilizados apresentam baixa sensibilidade e especificidade como achados clínicos, laboratoriais, eletrocardiográficos e da radiografia. A biópsia endomiocárdica é o padrão-ouro, porém é um teste invasivo e vêm sendo pouco utilizado pelo caráter focal da doença[8,19,20,21]. Contudo, a ressonância magnética computadorizada (RMC) tem ganhado destaque, pois

é um método não invasivo e permite fazer uma avaliação geral do coração, elucidando tanto aspectos etiológicos de MCD como também do próprio diagnóstico da MCD[8,21].

A presença de realce tardio em áreas focais e não territoriais é a principal característica da miocardite à RMC, e com a evolução do quadro pode ser um achado difuso. As lesões localizam-se principalmente na parede lateral no meso e epicárdio, e representam a persistência do gadolíneo intracelularmente por conta necrose ou inflamação dos miócitos e destruição celular[8]. A acurácia diagnóstica é excelente, com especificidade de 100%, porém caso o exame seja negativo, não se pode excluir a miocardite em casos fortemente suspeitos[8]. No relato, uma RMC foi realizada, porém não foi demonstrada quaisquer alterações que sugerissem o diagnóstico de miocardite, apenas as alterações características de uma MCD. O diagnóstico não foi descartado, estando marcado para a realização de uma nova RMC, porém com a súbita deterioração clínica do paciente e implantação do ressincronizador cardíaco, a realização de nova RMC esta contraindicada. Esta limitação associada ao fato de que todos os outros exames não invasivos foram realizados e inconclusivos, há uma possibilidade da biópsia endomiocárdica ser indicada, pela alta probabilidade da etiologia e por ser o último recurso que restou.

Outra possibilidade etiológica sugerida para o caso relatado é a de Sarcoidose ou Amiloidose cardíaca. A Sarcoidose é uma doença granulomatosa, que se caracteriza pela presença de granulomas não caseosos, atingindo múltiplos órgãos e sistemas[22]. Acomete principalmente adultos jovens, com grande variabilidade clínica, por isso que na grande maioria das vezes é necessário realização biópsia seguida de análise histopatológica para confirmar seu diagnóstico[22]. O acometimento cardíaco ocorre numa frequência ainda pouco conhecida e possivelmente subestimada, pelo fato de a sintomatologia ser pouco especifica ou no caso de doença subclínica[22,23]. O miocárdio é a região mais acometida, e manifesta-se clinicamente por BAV, arritmias, IC e morte súbita, podendo não apresentar sintomas[15,22,23].

A evolução de um paciente com Sarcoidose cardíaca (SC) para uma miocardiopatia é menos comum do que o surgimento de uma taquiarritmia, porém já ocorreram casos em que foi diagnosticado SC pós transplante cardíaco em pacientes com miocardiopatias ditas idiopáticas. A SC pode levar a uma MCD, com dilatação ventricular e baixa FE, ou uma miocardiopatia restritiva, com ventrículos de tamanho normal e FE preservada[22,23]. Portanto, a suspeita de SC no paciente relatado se baseia no fato de que, é um adulto jovem com alterações no sistema de condução cardíaco ao

ECG e Holter e com evidências de uma MCD ainda inexplicada[15,22,23]. A inexistência de acometimento de outros sistemas como pele, olhos e pulmão diminuem a probabilidade do diagnóstico, porém uma avaliação histopatológica esta sendo cogitada para elucidar essa possibilidade.

Já a Amiloidose é uma doença caracterizada pela deposição extracelular de fibrilas compostas de subunidades de baixo peso de uma grande variedade de proteínas. Essa deposição amiloide pode ocorrer em múltiplos órgãos, inclusive o coração. A frequência em que isto ocorre é variável, assim como o prognóstico, a depender do tipo de amiloidose. Dos 25 tipos de proteínas amiloidogênicas existentes, nem todas geram alterações cardíacas, e as mais comuns são as de cadeia leve (AL), familiar (ATTR) e secundária (AA)[24,25].

A Miocardiopatia amiloide (MA) manifesta-se por sintomas de IC associado a alterações ecocardiográficas como aumento das pressões e adelgaçamento das paredes do VE, com tamanho intracavitário de VE normal ou moderadamente aumentado e alargamento biatrial. Além disso podem apresentar alterações no sistema de condução elétrico como bloqueios AV ou taquiarritmias, principalmente os tipos AL e ATTR[24,25]. Porém, a principal apresentação da MA é a de miocardiopatia restritiva, com a disfunção diastólica importante, paredes ventriculares finas simétricas e aspecto granular do miocárdio, associado a uma função contrátil preservado ou exagerada devido ao mínimo estresse causado as paredes cardíacas[26]. A confirmação diagnóstica é realizada a partir de biópsia e analise histopatológica[24,25]. Quando fazemos uma relação entre as características do paciente relatado com a MA, existem certos sintomas que nos levam a suspeitar desse diagnóstico, porém ao comparar os achados ecocardiográficos, a probabilidade do diagnóstico diminui, pois, o paciente apresenta déficit sistólico/contrátil importante, ausência do aspecto granular, com estresse importante das suas paredes e FE reduzida.

Como já citado, a grande maioria das causas de MCD ditas idiopáticas apresentam algum componente genético. Existe uma forma familiar da MCD, muito comum, com clínica variável e vários padrões de hereditariedade. Porém, não é o caso do relato, pois para que esse diagnóstico seja definido é necessário que 2 ou mais membros da mesma família tenham o diagnóstico de MCD[8].

Este paciente apresenta o fenótipo da Síndrome de Smith-Magenis. Esta é uma doença congênita ocasionada por uma microdeleção no cromossomo 17p11.2, que gera uma série de alterações como déficit intelectual, espectro autista, comportamento

agressivo, insônia, atraso em todos os aspectos do desenvolvimento neuropsicomotor, anormalidades craniofaciais e problemas metabólicos[27]. Esta região cromossômica deletada inclui o gene RAI1, sendo que em 70% dos casos o tamanho da deleção é a padrão, e o restante dos casos apresentam deleções maiores ou menores. O gene RAI1 está associado a regulação de vários genes que controlam uma série de processos fisiológicos[28]. Portanto, a depender da quantidade de genes que foram perdidos e do tamanho da deleção, as manifestações fenotípicas variam, inclusive podendo levar a alterações do sistema cardiovascular como uma MCD[28], mesmo que estudos que façam essa correlação sejam escassos. O paciente inclusive apresenta alterações do seu perfil lipídico, características dessa síndrome[27]. O exame de cariótipo para este tipo de alteração é normal, porém é obrigatório sua solicitação para comprovação dessa normalidade e permitir a realização de exames mais específicos, que consigam quantificar essa deleção e definir os genes afetados. A importância do diagnóstico dessa síndrome está no fato de que estratégias terapêuticas podem ser adotadas precocemente para estimular o desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes afetados e assim melhorar sua qualidade de vida de forma duradoura.

## CONCLUSÃO

Portanto, podemos concluir que a Miocardiopatia Dilatada é uma doença multifatorial, com grande variabilidade de apresentações clínicas, e que representa um grande perigo a vida dos pacientes. Isso justifica a importância de um diagnóstico precoce e rápido, para evitar o desenvolvimento de complicações cardíacas que não irão responder ao tratamento clínico. Porém, os critérios utilizados podem ser imprecisos, assim como seu prognóstico. No caso relatado, o paciente foi diagnosticado tardiamente, pois quando surgiram os sintomas, as alterações cardíacas já se apresentavam exuberantes e preocupantes, e mesmo respondendo bem ao tratamento clínico inicialmente, evoluiu gravemente com necessidade de medidas mais invasivas, com o implante do ressincronizador.

Atualmente, o paciente EGS continua sem um diagnóstico etiológico, com todos os exames já realizados mostrando resultados inconclusivos, oque exemplifica a complexidade da sua investigação. A partir do que já foi exposto, podemos concluir que a hipótese mais provável é a de uma Miocardite Reumática que evoluiu silenciosamente para uma MCD, mesmo que ainda necessite de confirmação histopatológica. Porém, não foi descartada a possibilidade de uma Sarcoidose cardíaca, sendo necessária

investigação mais específica. A investigação da Síndrome de Smith-Magenis encontra-se ativa, e tem uma grande importância, não só pela tentativa de justificar a doença miocárdica do paciente, como também para inicio de medidas específicas que melhorem o aprendizado e comportamento, proporcionando melhor qualidade de vida para ele e sua família.

**REFERÊNCIAS**


1. Frederick JS, Richard NM. O Coração. In: Kumar V, Perkins JA, Santos JL, Oliveira CAB, Coura JR, Sudré AP. Robbins e Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 537-595.
2. Vikhorev PG, Vilhoreva NN. Cardiomyopathies and Related Changes in Contractility of Human Heart Muscle. Int J Mol Sci. 2018; 19(2234): 1-19.
3. Hare JM. Cardiomiopatias Dilatada, Restritiva e Infiltrativa. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1739-1762.
4. Mcnally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. Circ Res. 2017; 121(7): 731–748.
5. Horowitz ESK. MIOCARDIOPATIA DILATADA: MANEJO CLÍNICO. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004;1: 1-3.
6. Albanesi FM, Cardiomiopatias. Arq Bras Cardiol. 1998; 71(2): 95-107.
7. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013; 6(1): 228–237.
8. Vitorino RR, Nacif MS. Ressonância magnética cardíaca na cardiomiopatia dilatada: atualidades. Rev Bras Clin Med (São Paulo). 2011; 9(3):225-33.
9. Freitas AKE, Cirino RHD. MANEJO AMBULATORIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA. Rev Med UFPR. 2017;4(3):123-136.
10. Santos IS, Bittencourt MS. Insuficiência cardíaca. Rev Med (São Paulo). 2008; 87(4): 224-31.
11. Poffo MR, Assis AV, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SMM, Bald AP. Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. Int J cardiovasc Sci. 2017; 30(3): 189-198.
12. Moreira MCV. Insuficiência cardíaca na era moderna: das melhores evidências para a prática clínica. Rev Med (Minas Gerais). 2007;17(1/2):34-44.
13. Ângelo LCS, Vieira MLC, Lamego S, Morelato RL, et.al. Medidas ecocardiográficas de referência em amostra da população brasileira adulta sem doença cardiovascular. Rev Bras Ecocardiogr. 2008;21(2):12-17.
14. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(3).
15. Weigner M, Morgan JP. Causes of dilated cardiomyopathy. UpToDate[Internet]. 2018 Apr [citado em 26 de abril de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-dilated-cardiomyopathy?search=Miocardiopatia%20Dilatada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

16. Steer A, Gibofsky A. Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate[Internet]. 2018 May [citado em 18 de março de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=febre%20reum%C3%A1tica%20aguda&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1.
17. Steer A, Gibofsky A. Acute rheumatic fever: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate[Internet]. 2018 Aug [citado em 1 de agosto de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-epidemiology-and-pathogenesis?search=febre%20reum%C3%A1tica%20aguda&source=search_result&selectedTitle=3~119&usage_type=default&display_rank=3.
18. Spina GS, Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. Rev Med (São Paulo). 2008; 87(2): 128-41.
19. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. J Am Col Cardiol. 2016;68(21):2348-64.
20. Mckenna W, Elliott P. Doenças do miocárdio e endocárdio. In: Goldman L, Schafer AI. CECIL Medicina. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 368-379.
21. Xavier Jr JL, Soeiro AM, Lopes ASSA, Spina GS, Serrano Jr CV, Oliveira Jr MT. Miocardite Clinicamente Manifesta em Surto Agudo de Febre Reumática. Arq Bras Cardiol. 2014;102(2):17-20.
22. King ET. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. UpToDate[Internet]. 2018 Nov [citado em 27 de novembro de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/extrapulmonary-manifestations-of-sarcoidosis?search=Sarcoidose%20Card%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=5~54&usage_type=default&display_rank=5.
23. Blankstein R, Stewart GC. Clinical manifestations and diagnosis of cardiac sarcoidosis. UpToDate[Internet]. 2018 Feb [citado em 5 de fevereiro de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cardiac-sarcoidosis?topicRef=3516&source=related_link.
24. . Mckenna WJ. Clinical manifestations and diagnosis of amyloid cardiomyopathy. UpToDate[Internet]. 2017 Aug [citado em 23 de agosto de 2017]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-amyloid-cardiomyopathy?search=Amiloidose%20Card%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=default&display_rank=1.
25. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. UpToDate[Internet]. 2018 Dec [citado em 10 de dezembro de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis?search=Amiloidose%20Card%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=3~72&usage_type=default&display_rank=3.
26. Schiller NB, Ren X, Ristow B. Echocardiographic recognition of cardiomyopathies. UpToDate[Internet]. 2018 Dec [citado em 2 de dezembro de 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/echocardiographic-recognition-of-cardiomyopathies?search=Cardiomiopatia%20dilatada%20e%20Amiloidose&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H23.
27. Bacino CA. Microdeletion syndromes (chromosomes 12 to 22). UpToDate[Internet]. 2018 Jul [citado em 3 julho de 2018]. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/microdeletion-syndromes-chromosomes-12-to-22?search=S%C3%ADndrome%20de%20Smith%20Magenis&source=search_result&selectedTitle=1~11&usage_type=default&display_rank=1#H86262802.
28. Gamba BF, Vieira GH, Souza DH, Monteiro FF, et.al. Smith-Magenis syndrome: clinical evaluation in seven Brazilian patients. Genet Mol Res. 2011;10(4):2664-2670.

# O PAPEL DO MÉDICO NA JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE

*DOCTOR'S ROLE IN HEALTH JUDICIALIZATION*

***Gustavo G. de Oliveira[1]; Carlos P. Nunes[2]; Raphael V. da F. Rocha[3]***

Descritores: políticas públicas de saúde, judicialização da saúde, atrofia muscular espinhal, spinraza.
Keywords: public health policies, judicialization of health, spinal muscular atrophy, spinraza.

**RESUMO**

**Introdução:** Nas últimas décadas, a saúde pública do Brasil vem sofrendo com a escassez de recursos e a deterioração da qualidade de seu atendimento. Esse descaso fomenta um tratamento inadequado ou inexistente para parte da população que, para ser adequadamente tratada, deve escolher entre bancar um tratamento de alto custo ou demanda-lo judicialmente. **Objetivo:** O presente artigo procura analisar, à luz dos princípios constitucionais, as ações integradas e descentralizadas do Sistema Único de Saúde, visando demonstrar como o Estado compromete boa parte dos recursos destinados à saúde com sua judicialização, e por outro lado verificamos a importância do correto tratamento para os pacientes. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa, realizada a partir da busca de termos como "Políticas Públicas de Saúde", "Judicialização da Saúde", "Atrofia Muscular Espinhal" e "Spinraza", nas bases de dados SCIELO, PUBMED e Google. **Discussão:** Em meio a uma profunda crise de saúde em nosso país, pacientes recorrem aos profissionais de saúde em busca de solução para suas enfermidades, enquanto o Estado mostra ser incapaz de prover as demandas individuais de seus segurados, em detrimento da coletividade, acarretando, assim, aumento da demanda pela via judicial para o tratamento das suas enfermidades. **Conclusão:** Podemos, então, observar a real importância do papel do médico no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal e os impactos gerados, mesmo que a decisão seja para o bem de um paciente. Na figura dos magistrados, notamos um impasse, instaurado entre a possibilidade de salvar uma vida e as consequências que essa decisão pode gerar ao restante da população. Por fim, não podemos afastar a importância da perícia judicial, a qual será importante para dar equilíbrio entre as necessidades do paciente e as possibilidades do Estado.

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO
[3] Professor do curso de Direito do UNIFESO

**ABSTRACT**

**Introduction:** In the last decades, Brazil's public health has been suffering from the lack of resources and the deterioration of the quality of its service. This neglect encourages inadequate or non-existent treatment for part of the population who, in order to be properly treated, must choose between paying a high-cost treatment or claiming it judicially. **Objective:** This paper seeks to analyze, in light of the constitutional principles, the integrated and decentralized actions of the Unified Health System, aiming at demonstrating how the State commits a large part of health resources with its judicialization, and on the other hand we verify the importance of correct treatment for patients. **Method:** This is a narrative review, based on the search for terms such as "Public Health Policies", "Health Judicialization", "Spinal Muscular Atrophy" and "Spinraza", in the databases SCIELO, PUBMED and Google. **Discussion:** In the midst of a deep health crisis in our country, patients turn to health professionals in search of a solution to their illness, while the state proves to be unable to provide the individual demands of its policyholders, to the detriment of the community, thus increasing demand for the judicial process to treat their illnesses. **Conclusion:** We can then notice the real importance of the role of the doctor in the treatment of Spinal Muscular Atrophy and the impacts generated, even if the decision is for the good of a patient. In the figure of the judges, we noticed an impasse, established between the possibility of saving a life and the consequences that this decision can generate to the rest of the population. Finally, we cannot dismiss the importance of judicial expertise, which will be important in balancing the needs of the patient with the possibilities of the State.

## INTRODUÇÃO

A criação do Sistema Único de Saúde no início da década de 90 trouxe diversas melhorias para os cidadãos no que diz respeito à saúde, dentre elas, a saúde como um direito de todos e um dever do Estado e, uma saúde descentralizada, ou seja, além da União, os Estados e os Municípios também garantiriam o acesso à saúde, cada qual com sua esfera de atuação, de forma que atinja de forma mais efetiva o máximo de cidadãos brasileiros com uma melhor aplicação e gestão das necessidades de cada local. Todas essas mudanças possuem como alicerce os principais princípios que regem o SUS, são eles: Universalidade, Equidade e Integralidade.

Diante desse cenário surgiu um novo problema, a judicialização da saúde. Muitos agravos não possuíam qualquer forma de tratamento, sendo em muitos casos alvos de

cuidados paliativos. Através da via judicial, os pacientes buscavam garantir o acesso a novos tratamentos e, ainda, não aprovados pela ANVISA ou que não estavam na rol das terapêuticas fornecidas de forma gratuita pelo Ministério da Saúde.

Atualmente, inúmeras medicações figuram nas demandas judiciais através de pedidos liminares. Entretanto as medicações de alto custo são as que acabam chamando a atenção sem nos atentarmos para o tamanho do imbróglio. De um lado figuram profissionais de saúde, em especial na figura do médico, desejando, quase sempre, o melhor para o seu paciente. Do outro lado temos o Estado que deve garantir a saúde para todo e qualquer cidadão. Contudo, entre as partes temos os magistrados que muitas vezes acabam por sofrer para proferir uma decisão que pode, muitas vezes, salvar um indivíduo ou pode acabar por prejudicar uma maioria.

## OBJETIVOS

**Primário:**

Apresentar a importância da figura do médico em uma judicialização responsável.

**Secundários:**

Averiguar os impactos orçamentários do Estado na judicialização da saúde. Discutir a real valia da perícia judicial como uma ferramenta de auxílio para os operadores do Direito, na figura dos magistrados.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter analítico, baseada em artigos científicos e notícias datados de 2002 a 2018, nos idiomas português e inglês, sobre o Papel do Médico na Judicialização da Saúde e a Atrofia Muscular Espinhal.

A escolha da bibliografia foi realizada nos bancos de dados Scielo, PubMed e Google, utilizando os descritores: políticas públicas de saúde, judicialização da saúde, atrofia muscular espinhal, spinraza, em diferentes combinações. Os artigos utilizados na elaboração desse estudo variam entre revisões bibliográficas, revisões sistemáticas e notícias.

## DISCUSSÃO

O Sistema Único de Saúde – SUS – foi criado a partir da promulgação da Constituição Federal de 1988 e regulamentado pela Lei 8080/90, também conhecida como Lei Orgânica da Saúde. Sua criação trouxe mudanças no tratamento da matéria, destacando-se, dentre elas, a saúde como um direito de todos e dever do Estado[1].

Anteriormente ao SUS, apenas os usuários que tinham direito aos Institutos de Assistência (INAMPS) eram atendidos. Os cidadãos que não tinham o acesso ao INAMPS deveriam ser atendidos pelos sistemas estaduais e municipais ou de forma particular. O Sistema Único de Saúde foi criado, portanto, com a finalidade de unificar o acesso de toda a população à saúde, garantindo, assim, o atendimento de forma universal.

Tem-se, a partir de então, um Sistema Único de Saúde descentralizado, ou seja, além da União, os Estados e os Municípios também garantem o acesso à saúde, cada qual com sua esfera de atuação, de maneira que atinja a todos os cidadãos brasileiros buscando uma maior eficácia na aplicação dos recursos e um melhor gerenciamento das necessidades locais[2].

**Sistema único de saúde**

O SUS é responsável pelo atendimento de cerca de 80% da população brasileira ou 150 milhões de pessoas, consumindo 45% do total de gastos com saúde no Brasil. Nos últimos 20 anos, a União vem diminuindo o orçamento voltado para a saúde de 75%, em 1980, para 49%, no ano de 2005[3].

O artigo 196 da Constituição Federal 1988 – CF88 – versa sobre a saúde como um direito de todos e uma obrigação do Estado, garantido através de diversos mecanismos a conservação da saúde dos indivíduos[4]. O art. 2° da Lei 8080/90, por sua vez, define a saúde como um direito fundamental de todo ser humano devendo o Estado garantir o seu exercício assegurando o acesso de forma universal e igualitário[5].

À luz dos artigos supracitados notamos diversas mudanças a partir da criação do SUS, onde:

A partir de 1988, para se ter acesso à saúde, não mais se faz necessária a contribuição com a Previdência Social, não havendo qualquer tipo de discriminação e sua validade abrangeria toda a vida do usuário.

Outro ponto é que a saúde passa a ser descentralizada, inclusive com a participação dos usuários através de Conselhos e Conferências de Saúde.

O terceiro ponto seria a mudança na visão da assistência à saúde, deixando de ser considerada como ausência de saúde e passando a se basear na promoção, proteção, recuperação e reabilitação do usuário.

Por fim, a cobertura seria para todos os cidadãos[2].

**Dispositivos legais que regem o SUS**

Diante de todas essas mudanças elencamos os principais princípios do SUS,

dispostos na Lei 8080/90, art. 7°: Universalidade, Equidade e Integralidade.

O Princípio da Universalidade dispõe que a saúde é um direito de todos os cidadãos e o Estado deve garanti-lo, independentemente de cor, raça, sexo, ocupação ou qualquer outra característica pessoal ou social.

Já pelo viés do Princípio da Equidade, almeja-se diminuição das desigualdades entre os cidadãos, com base em critérios que se lastreiam pela imparcialidade e senso de justiça. Em outros termos, mesmo que todos os cidadãos tenham direito ao acesso à saúde, as pessoas são diferentes e possuem necessidades distintas. Seria o mesmo que tratar de forma desigual os desiguais para se alcançar o equilíbrio. Nesse sentido, a Equidade relaciona-se com o princípio da Igualdade em sentido material, que tem por finalidade igualar os indivíduos em desequilíbrio na sociedade buscando, assim, adequar-se às peculiaridades individuais. Na igualdade em sentido formal, por sua vez, os indivíduos são tratados igualmente perante a lei sem que se considerem diferenças fáticas entre eles. Pelo exposto, vê-se que, no SUS, além da Equidade, busca-se a Igualdade material.

O Princípio da Integralidade diz que o Estado deve considerar o atendimento de todas as necessidades de seus cidadãos, isso incluiria a promoção da saúde, a prevenção de doenças, o tratamento e a reabilitação dos agravos.

Por fim, o Princípio da Descentralização diz respeito à redistribuição da gestão e das políticas de saúde no país entre os vários níveis do governo, ou seja, União, Estados e Municípios, com o objetivo de um aumento da eficácia e qualidade na prestação dos serviços, além de facilitar a fiscalização e o controle pelos cidadãos[6].

Aprofundando um pouco mais sobre a saúde e sua previsão nos dispositivos legais no Brasil, devemos chamar atenção para três diplomas jurídicos: Constituição Federal 1988, Lei 8080/90 e Lei Complementar 141/12.

Na CF88, devemos observar dois artigos em especial – o artigo 6° e o artigo 196. O artigo 6° aborda a saúde, dentre outros, como um direito fundamental garantido pela Constituição Federal de 1988. O artigo 196, já citado acima, dispõe sobre a saúde ser um direito de todos, devendo ser fornecida pela figura do Estado[4].

A Lei 8080/90 dispõe sobre diversos assuntos relacionados à saúde como promoção, proteção e recuperação da saúde, organização e financiamento dos serviços dentre outros. Em seu artigo 2°, dispõe sobre a saúde ser um direito fundamental do ser humano e o dever do Estado em prover condições para o seu exercício pleno[5].

A Lei Complementar 141/12 dispõe sobre os gastos para com a saúde como

valores mínimos a serem aplicados anualmente a cada esfera do governo, rateio de recursos e avaliação e controle das despesas com saúde. Em seu artigo 3°, refere-se à Lei Orgânica da Saúde e as despesas que devem ser consideradas como imunobiológicos, sangue e hemoderivados, medicamentos e outros[7].

Diante de todo o explicitado acima, podemos adentrar em um dos pontos chave deste estudo, a Atrofia Muscular Espinhal - AME. Uma enfermidade com tratamento extremamente dispendioso e, que tem se tornado, cada vez mais, objeto de ações judiciais contra a União em que os requerentes solicitam o custeio de seus tratamentos através da única medicação disponível até a presente data, o Nusinersen (Spinraza) [8].

**Atrofia muscular espinhal**

A Atrofia Muscular Espinhal é a segunda principal desordem autossômica recessiva fatal (Fibrose Cística 1:6000), abrange 1:10000, tendo uma regularidade de 1 manifestação para cada 50 portadores[9]. A AME é caracterizada pela atrofia muscular secundária em que há progressiva degeneração dos neurônios motores localizados no corno anterior da medula espinhal. A lesão acarreta numa fraqueza simétrica e atrofia da musculatura proximal dos membros inferiores, membros superiores, e da musculatura do tronco que se agravam com a evolução do quadro da doença. As manifestações clínicas se dão através de hipotonia, paralisia, arreflexia, amiotrofia e miofasciculação[9,10].

Nosso trabalho será restrito ao grupo I ou Doença de Werdnig-Hoffmann por corresponder à forma mais grave da doença. Os portadores da AME1 manifestam sintomas de forma precoce, antes dos 6 meses de vida, com hipotonia, paralisia flácida simétrica, controle ausente dos movimentos da cabeça por incapacidade de sustentá-la, tronco em formato de sino e fasciculações da língua. São indivíduos com incapacidade em permanecerem sentados sem qualquer suporte por incapacidade em manter o tônus muscular e com expectativa de vida muito baixa mesmo com todas as medidas de suporte oferecidas, em torno de 2 anos de vida. A morte se dá principalmente por dificuldades ligadas ao aparelho respiratório ou à alimentação, ainda são registradas altas taxas de mortalidade devido a infecções respiratórias. Dessa forma, há uma necessidade na precocidade do tratamento devido ao alto risco de morte do seu portador[11].

Atualmente, há apenas uma forma de tratamento medicamentoso. Em dezembro de 2016, a agência americana US Foods and Drugs Administration - FDA aprovou a primeira e única droga comprovadamente eficaz no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal - AME, o Nusinersen (Spinraza) do laboratório Biogen[12]. Essa aprovação

encheu de esperança portadores da AME e seus familiares em todo o mundo, entretanto um fato chamou a atenção de todos, o custo da droga.

No Brasil, não foi diferente. Familiares ao tomarem conhecimento da aprovação da droga procuraram diversas formas para obtenção dos recursos necessários para a aquisição desta, sendo realizadas campanhas com o apoio popular como a Amejoaquim.com.br[13] e muitas outras. Contudo ainda restava um entrave, a aprovação da ANVISA a qual ainda não havia sido ratificada. Diante da impossibilidade da aquisição da droga só restavam duas opções: o tratamento paliativo e ineficaz ou a via judicial. A via judicial procurava suprir dois pontos: o alto custo da droga e a liberação para a importação da mesma, uma vez que a mesma não era aprovada pela ANVISA. Várias ações judiciais lograram o êxito almejado, com a União sendo condenada a arcar com os custos da droga para mais de 13 pacientes e aos que conseguiram os recursos necessários obtiveram também a liberação para importação da mesma[14].

O Spinraza (Nusinersen) é uma droga apresentada em solução injetável - 12 mg Nusinersen/5ml. Cada frasco contém uma ampola correspondente a uma única dose de 5ml da solução. É indicada para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal - AME. Através de cinco estudos clínicos em pacientes sintomáticos - ENDEAR [CS3B], CS3A, CHERISH [CS4], CS2 e CS12, ficou demonstrada a eficácia do Spinraza (Nusinersen). Estes estudos incluíam paciente entre 30 dias de nascidos a 15 anos de idade no momento em que foram expostos à primeira dose da droga e, um ensaio clínico com pacientes pré-sintomáticos - NURTURE [CS5], com pacientes em idades entre 3 dias e 42 dias de vida no momento da exposição à primeira dose da droga. Os resultados demonstraram a eficácia do Spinraza (Nusinersen) proporcionando diversos benefícios relacionados aos fenótipos clínicos da doença, bem como uma medida de suporte ao tratamento, após o diagnóstico genético da AME[15].

A junta médica multidisciplinar do Núcleo de Judicialização do Ministério, através dos estudos apresentados pelo laboratório Biogen, definiu que o Spinraza (Nusinersen) é indicado para crianças portadoras de AME1 com até 7 meses de vida e duas cópias do gene SMN2, sem necessidade de assistência ventilatória, assim como crianças portadoras de AME2 entre 2 e 12 anos de vida, sem necessidade de assistência ventilatória, sem escoliose ou contraturas[14].

A posologia recomendada é de 12mg (5ml) por administração. A fase de ataque é composta por 4 doses, sendo as três primeiras doses administradas com intervalo mínimo de 14 dias entre elas, ou seja, 0, 14 e 28 dias. A quarta dose deve ser

administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63 de tratamento. Doses de manutenção devem ser administradas de forma regular a cada 4 meses após a última dose[15].

**Aprovação pela ANVISA**

A aprovação junto à ANVISA do Spinraza (Nusinersen) ocorreu apenas em 25/08/2017. Foi considerado um registro que obteve prioridade em seu curso, com aprovação em apenas cinco meses[16]. Em território nacional o valor de cada ampola ficou estabelecido em R$364.565,98 (Trezentos e sessenta e quatro mil, quinhentos e sessenta e cinco reais e noventa e oito centavos), dessa forma, as seis primeiras doses que compõem o primeiro ano de tratamento ficaria orçada em R$2.187.395,88 (Dois milhões, cento e oitenta e sete mil, trezentos e noventa e cinco reais e noventa e oito centavos). A definição do valor de cada ampola segue os critérios de preço máximo de venda ao governo (PMVG) da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED), que, determina que sejam levados em consideração os valores estabelecidos em outros países como Austrália, Canadá, Espanha, França, EUA, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal. Importante salientar que cerca de 34% (trinta e quatro por cento) desse valor corresponde a impostos[14,17].

Segundo o Ministério da Saúde cada ampola do tratamento custava cerca de R$420.000,00 (Quatrocentos e vinte mil reais) antes da regulamentação. Com a aprovação pela ANVISA era esperada a queda desse valor para R$209.000,00 (Duzentos e nove mil reais). O custo anual para tratamento de cada cidadão, dessa forma, poderia chegar a R$2.500.000,00 (Dois milhões e meio de reais)[14]. Segundo dados fornecidos pelo laboratório Biogen, até maio do corrente ano, cerca de sessenta pacientes recebiam o tratamento com o Spinraza (Nusinersen) no Brasil[8].

**Impactos orçamentários na saúde**

A judicialização da saúde, apenas em 2017, contou com 1,5 milhão de processos. Um aumento em 1300% dos gastos de fornecimento de medicações entre 2008 e 2015, segundo o Tribunal de Contas da União, saindo de R$70.000.000,00 (Setenta milhões de reais) para mais de R$1.000.000.000,00 (Um bilhão de reais).

Ainda, segundo o Ministério da Saúde, até o final de 2017, estava previsto um gasto de cerca de R$7.000.000.000,00 (Sete bilhões de reais), sendo a União responsável por R$1.000.000.000,00 (Um bilhão de reais) com decisões judiciais que tinham por objeto custeios individuais com a saúde[14,18]. Fato este que acabou se concretizando com a União sendo condenada a custear R$1.020.000.000,00 (Um bilhão

e vinte milhões de reais) em 2017 com a judicialização da saúde[8]. Desse valor total apenas 11 medicamentos correspondem a 92% (noventa e dois por cento) do valor (R$965.200.000,00 - novecentos e sessenta e cinco milhões e duzentos mil reais)[8]. Um alto custo para o tratamento de poucos pacientes surgindo, assim, uma celeuma sobre o custeio de drogas para tratamento de doenças raras como a Atrofia Muscular Espinhal.

Como pudemos notar, os impactos orçamentários dos tratamentos de doenças como a AME são bastante significativos para a União e para a saúde. Surge então a figura da "Judicialização responsável", que consistiria em uma demanda judicial feita de forma sensata viabilizando o acesso justo e racional aos medicamentos[18]. Contudo, não é este o cenário com o qual nos deparamos. Quem se aparelha de melhores advogados costuma obter êxito com os melhores tratamentos em detrimento de uma maioria que acaba sofrendo com a dificuldade na disponibilização de tratamentos para agravos mais simples e baratos.

**Direitos fundamentais de um indivíduo x direitos fundamentais de uma coletividade**

A judicialização da saúde teve sua popularização através de liminares que tinham por objeto os medicamentos antirretrovirais visando o tratamento do HIV. Essas demandas judiciais acabavam obrigando o Estado a fornecer drogas que ainda não faziam parte do rol de medicações que eram fornecidas de forma gratuita pelo SUS. A droga em questão era o Efavirenz. Devido à grande demanda judicial o chefe do executivo no poder em 2007 procedeu com a quebra da patente da medicação[8,19].

Entramos agora em uma grande discussão. De um lado temos os direitos individuais garantidos pela Constituição, como o direito à saúde e à vida. Por outro lado temos que garantir os direitos de uma pluralidade, onde um excesso de decisões favoráveis pode acabar por inviabilizar o princípio da universalidade, um dos fundamentos do SUS. Dessa forma, passamos a entender que o direito à saúde não é uma garantia de estarmos sempre saudáveis, contudo seria um direito a alcançarmos o mais alto nível de saúde de forma igualitária. Na visão do Superior Tribunal de Justiça em caso de comprovação de um agravo e da real necessidade de determinado medicamento para tratá-la, a medicação deverá ser fornecida, de modo a garantir o bem maior, que é a vida do cidadão[19].

Na visão pura e simplista dos operadores do Direito, o melhor é conceder a liminar. Do contrário, o indeferimento a um tratamento específico pode acarretar em perda do direito autoral à vida do autor, com a responsabilidade recaindo sobre os ombros dos

julgadores[20]. É o que se denomina por "escolhas trágicas". Dissecando um pouco mais desse conceito, podemos definir como a necessidade do Estado em tomar uma decisão entre garantir os direitos fundamentais e as dificuldades encontradas por ele em viabilizar estas garantias perante uma escassez de recursos financeiros[21]. Em um estudo feito sobre a Saúde Pública e Poder Judiciário no estado do Maranhão, onde foram entrevistados 10 magistrados e suas ideias e convicções foram expostas. Do ponto de vista destes, as políticas públicas de saúde são as grandes responsáveis pela judicialização da saúde. Além destas, ainda são dignas de nota a omissão do poder público, a má qualidade no atendimento à população e os problemas de gestão pública.

Ainda, nesse estudo, como justificativas para o deferimento de liminares, cerca de 70% dos magistrados referiram dificuldades na apreciação dos temas envolvendo a saúde e os tratamentos adequados das pessoas, demonstrando um certo envolvimento emocional para o tomada das decisões. Um dos entrevistados chegou a afirmar que o juiz de Direito se atém a avaliar o caso concreto, sem avaliar que a determinação de atendimento adequado para aquele paciente irá acarretar ou não em prejuízo para outrem[20].

Os operadores do Direito, na figura dos magistrados, não têm legitimidade para definir se um tratamento proposto pelo médico é eficiente ou mais eficiente do que o oferecido pelo SUS. Cerca de 60% das liminares são concedidas baseadas apenas no pedido médico[18]. Não obstante, temos a figura da perícia judicial que ratifica aos operadores do Direito o diagnóstico do requerente e dá a certeza quanto à proposição do melhor tratamento.

**Perícia judicial**

A perícia judicial é uma das principais ferramentas que os operadores do Direito lançam mão. Sua finalidade vai desde a fiscalização da procedência do pedido médico, evitando fraudes contra o Estado até a avaliação da eficácia do tratamento solicitado para a cura do agravo.

Diante dessas opções, os magistrados podem lançar mão de algumas fontes para auxiliarem nas suas tomadas de decisões. Os Núcleos de Apoio Técnico têm por finalidade o auxílio aos operadores do Direito através de notas técnicas e informações sobre as medicações solicitadas por via judicial. Uma outra opção seria a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ou a Agência Nacional de Saúde em que através de correio eletrônico ou por informações contidas no próprio site, o julgador terá condições de obter algumas informações e formular melhor a sua decisão, como por

exemplo as informações relacionadas aos planos de saúde. Ainda, temos os estudos já realizados pelos Comitês de Saúde do Conselho Nacional de Justiça em que temos acesso a notas técnicas e pareceres fornecidos por profissionais de saúde[22].

É oportuno lembrar que os operadores do Direito devem estar atentos que a perícia não é algo obrigatório, que caso o estado de saúde do paciente apresente alguma gravidade ou piora por conta da morosidade, a perícia judicial pode e deve ser dispensada e a vida, se possível, deve ser preservada. A Constituição determina que o Poder Judiciário seja solidário, mesmo que alguns juízes possuam o entendimento de que muitas das jurisprudências sejam consideradas sentimentais e, com isso, neguem alguns tratamentos demandados pela via judicial[23].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

À luz do artigo 196 da Constituição Federal entendemos que o direito à saúde não é irrestrito do ponto de vista a todo e qualquer tratamento prescrito. Em outras palavras, o tratamento deve ser embasado por evidências científicas que comprovem a sua eficácia. Por conseguinte, adentramos na visão dos profissionais de saúde, na figura principal do médico, onde teremos que avaliar, principalmente, a questão da eficácia comprovada para os tratamentos propostos e, assim, assumirmos nossa parcela na judicialização responsável da saúde.

Pela vertente dos operadores do Direito, entendemos que os mesmos não possuem a capacidade técnica de julgar se o paciente realmente precisa daquele tratamento para o suposto agravo, além de desconhecer qual seria a opção mais adequada para aquela doença. Sabemos da jurisprudência emocional e dos seus reais impactos orçamentários, tornando para os magistrados uma escolha trágica. A Relação Nacional de Medicamentos – RENAME – serve como um ponto de partida já que lista todas as medicações fornecidas pela União, entretanto, por outro lado, sabemos do momento de crise na saúde pelo qual nosso país atravessa e das dificuldades para a regulamentação de uma medicação nova pela ANVISA. Os mesmos também podem lançar mão de outras ferramentas, como a perícia judicial, como fonte de conhecimento especializado.

Por fim, a figura da perícia judicial se mostra uma ferramenta bastante útil, porém pouco acessível. A perícia serve como uma ferramenta de auxílio aos julgadores em que fraudes poderão ser evitadas, tratamentos desnecessários ou com drogas que não tenham a sua eficácia devidamente comprovada através de estudos clínicos devem ser

negados por pessoas capazes de tal decisão. Por outro lado, essa tardança a qual a perícia pode causar, pode significar um atraso na toma de uma decisão e o paciente acabar sucumbindo ou agravando o seu quadro, devendo os direitos à saúde e à vida serem preservados a todo e qualquer custo.

**REFERÊNCIAS**


1. Conselho Nacional de Saúde [http://conselho.saude.gov.br/legislacao/lei8080_190990.htm]. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://www.conselho.saude.gov.br
2. 2- Souza RR, Pierantoni C. Construindo o SUS A lógica do financiamento e o processo de divisão de responsabilidades entre as esferas de governo. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social da UERJ, 2002. Mestrado Profissional em Administração de Saúde.
3. Conselho Regional de Medicina do Estado de Sergipe [http://www.cremese.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=20986:sus-completa-20-anos-mas-nao-implanta-seus-principios-fundamentais&catid=3]. SUS completa 20 anos, mas não implanta seus princípios fundamentais [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://www.cremese.org.br
4. Planalto [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm]. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://www2.planalto.gov.br
5. Planalto [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm]. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://www2.planalto.gov.br
6. Ministério da Saúde [http://portalms.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude/principios-do-sus]. Princípios dos SUS [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://portalms.saude.gov.br
7. Planalto [http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LCP/Lcp141.htm]. Lei complementar nº 141, de 13 de janeiro de 2012 [acesso em 20 de março de 2018]. Disponível em http://www2.planalto.gov.br
8. Jota [https://www.jota.info/tributos-e-empresas/saude/ministerio-ameaca-quebrar-patente-de-medicamento-16082018]. Ministério da Saúde ameaça quebrar patente de medicamento de alto custo - Indústria e técnicos do ministério avaliam fala como blefe para forçar redução de preço em incorporação ao SUS [acesso em 28 de setembro de 2018]. Disponível em https://www.jota.info
9. Associação de Amigos da AME [https://atrofiaespinhal.org/?page_id=22]. Descrição [acesso em 6 de outubro de 2018]. Disponível em https://atrofiaespinhal.org
10. Godinho FMS, Pereira MLS. Análise molecular dos genes smn1 e smn2 em pacientes com suspeita clínica de atrofia muscular espinal. Porto Alegre: Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRS, 2010. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação.
11. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. J. Pediatr. (Rio J.) vol.86 no.4 Porto Alegre jul./ago. 2010.

12. O Globo [https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/novo-tratamento-para-atrofia-muscular-espinhal-levanta-questoes-eticas-22177460]. Novo tratamento para atrofia muscular espinhal levanta questões éticas [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em https://oglobo.globo.com
13. Ame Joaquim [http://www.amejoaquim.com.br/o-que-e-a-ame/] O que é AME? [acesso em 6 de outubro de 2018]. Disponível em http://www.amejoaquim.com.br
14. Ministério da Saúde [http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42215-ministerio-da-saude-comprara-medicamento-spinraza-pela-metade-do-preco]. Ministério da saúde comprará medicamento spinraza para atender ações judiciais [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em http://portalms.saude.gov.br
15. Spinraza: nusinersena. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Farm. Resp.: Milton Castro - CRF/GO 8070. Bula de remédio. Disponível em https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_PDFs/SPINRAZA_nusinersena_Bula_Profissional_de_Saude.pdf
16. Anvisa [http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/anvisa-concede-registro-ao-medicamento-spinraza/219201?inheritRedirect=false]. Anvisa concede registro ao medicamento Spinraza [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br
17. O Globo [https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/cada-dose-do-remedio-para-doenca-que-atrofia-bebes-custa-364-mil-22064362]. Cada dose do remédio para doença que atrofia bebês custa R$ 364 mil [acesso em 6 de outubro de 2018]. Disponível em https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/cada-dose-do-remedio-para-doenca-que-atrofia-bebes-custa-364-mil-22064362
18. Jota [https://www.jota.info/justica/processos-sobre-judicializacao-da-saude-chegam-15-milhao-em-2017-12122017]. Judicialização da saúde resultou em 1,5 milhão de processos em 2017 [acesso em 28 de setembro de 2018]. Disponível em https://www.jota.info
19. Jus Brasil [https://stj.jusbrasil.com.br/noticias/2140521/judicializacao-da-saude-coloca-ao-stj-o-desafio-de-ponderar-demandas-individuais-e-coletivas]. Judicialização da saúde coloca ao STJ o desafio de ponderar demandas individuais e coletivas [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em https://www.jusbrasil.com.br
20. Jota [https://www.jota.info/pesquisa-empirica/saude-juizes-vida-canetas-09072018]. Saúde: 'Juízes ficam com o peso de uma vida nas pontas de suas canetas' [acesso em 28 de setembro de 2018]. Disponível em https://www.jota.info
21. Jus Brasil [https://draflaviaortega.jusbrasil.com.br/noticias/306634652/a-teoria-das-escolhas-tragicas-a-luz-da-jurisprudencia-do-stf]. A "teoria das escolhas trágicas" à luz da jurisprudência do STF [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em https://www.jusbrasil.com.br
22. Empório do Direito [http://emporiododireito.com.br/leitura/excepcionalidade-de-pericia-nas-acoes-de-medicamentos-por-clenio-jair-schulze]. Excepcionalidade de perícia nas ações de medicamentos [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em http://emporiododireito.com.br
23. Correio Braziliense [https://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/cidades/2017/04/28/interna_cidadesd

f,591905/justica-dispensa-pericia-para-paciente-com-doenca-grave-pegar-remedios.shtml] Justiça dispensa perícia para paciente com doença grave pegar medicamentos [acesso em 11 de dezembro de 2018]. Disponível em https://www.correiobraziliense.com.br

# O TABAGISMO NA GÊNESE E PROGRESSÃO DO CARCINOMA UROTELIAL

*THE TOBACCO IN GENESIS AND PROGRESSION OF UROTHELIAL CARCINOMA*

***Alvaro A. T. Garioli[1]; Carlos P. Nunes[2]***

Descritores: tabagismo; câncer de bexiga; doenças da bexiga.
Keywords: tobacco use disorder; urinary bladder neoplasms; urinary bladder diseases.

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer de bexiga é um dos tumores mais frequentes na população mundial, principalmente entre homens brancos. O principal fator de risco para o tipo histológico mais comum – carcinoma urotelial – é o tabagismo. Mecanismos genéticos estão envolvidos na fisiopatologia dessa neoplasia e não está muito claro o papel do tabaco na progressão da doença. **Objetivo:** Esclarecer o papel do tabaco no desenvolvimento e progressão do carcinoma urotelial e salientar a importância de políticas antitabagismo. **Métodos:** O método utilizado para o desenvolvimento deste trabalho foi uma revisão bibliográfica da literatura com pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e MEDLINE, além de consulta a livro-texto e a dados estatísticos do INCA. **Resultados:** Os estudos demonstram relação epidemiológica e fisiopatológica do cigarro na gênese do carcinoma urotelial e enfatizam a necessidade de um combate maior ao tabagismo na sociedade. **Conclusão:** O câncer de bexiga vem ganhando posições no ranking das neoplasias entre os países subdesenvolvidos, onde as políticas públicas contra o tabagismo não são eficientes para diminuir o hábito de fumar da população. A relação tabagismo *versus* neoplasia de bexiga está bem estabelecida, porém como o tabagismo influencia na progressão da doença necessita de melhores estudos. Fato é que, a necessidade de combate à dependência do tabaco fica como recomendação à conclusão deste estudo.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Bladder cancer is one of the most frequent tumors in the world population, especially among white men. The main risk factor for the most common histological type - urothelial carcinoma - is smoking. Genetic mechanisms are involved in the

[1] Graduando em Medicina na Faculdade de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário da Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário da Serra dos Órgãos.

pathophysiology of this neoplasm and the role of tobacco in the progression of the disease is not very clear. **Objective:** To clarify the role of tobacco in the development and progression of urothelial carcinoma and to emphasize the importance of anti-smoking policies. **Methods:** The method used for the development of this work was a bibliographical review of the literature with research in the PubMed, Scielo and MEDLINE databases, in addition to the textbook and INCA statistical data. **Results:** The studies demonstrate the epidemiological and pathophysiological relationship of cigarette in the genesis of urothelial carcinoma and emphasize the need for a greater fight against smoking in society. **Conclusion:** Bladder cancer has been gaining in the ranking of neoplasms among underdeveloped countries, where public policies against smoking are not efficient to reduce the population's smoking habits. The relationship between smoking and bladder neoplasia is well established, however, as smoking influences the progression of the disease, it needs better studies. The fact is that the need to combat tobacco dependence is a recommendation for the conclusion of this study.

## INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é um dos tipos de câncer mais frequentes na população mundial e tem sua maior prevalência registrada no sexo masculino, sendo mais comum na raça branca. É responsável por aproximadamente 6% de todos os tumores malignos do mundo.[1] No Brasil, ocupou a 7ª causa de neoplasia entre os homens e a 14ª entre as mulheres nas estimativas de prevalência do ano de 2018.[2] O tipo histológico mais comum é o carcinoma urotelial, mas também existe o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma.[1] O câncer de bexiga possui diversos fatores de risco, tais como: infecção crônica pelo *Schistosoma haematobium* e exposição crônica a agentes carcinógenos; porém, é no tabagismo que encontramos o seu principal fator de risco.[3]

A OMS identifica o tabagismo como a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A estimativa é de que pelo menos um terço da população mundial adulta seja fumante e supõe-se que entre 2020 e 2030, 8,4 a 10 milhões de mortes serão causadas pelo cigarro. O INCA (Instituto Nacional do Câncer) e o Ministério da Saúde mostram dados em que o percentual de fumantes no Brasil é superior ao de outros países, principalmente os da América Latina. Em 2003 existiam 2,8 milhões de fumantes no Brasil na faixa etária entre os 5 e 19 anos, o que mostra que a dependência da nicotina se inicia desde as idades mais jovens. Em todas as faixas etárias os homens fumam mais do que as mulheres e o hábito de fumar é predominante entre a população rural em

comparação com a urbana.[4]

O tabagismo está fortemente relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e do câncer de pulmão; essas informações estão bem sedimentadas na literatura e são amplamente difundidas dentro das populações. Porém, a tendência atual é relacionar o hábito de fumar ao desenvolvimento de outros tipos de câncer como: bexiga, colo do útero, pâncreas e intestino, aprofundando os conhecimentos sobre o impacto que o tabaco causa na saúde da população e nas neoplasias em questão.[2-4] Hoje sabemos que o risco de um fumante desenvolver câncer de bexiga é de 2 a 4 vezes maior do que o de um não fumante e dentro da população ocidental o tabagismo responde por 40 a 70% das causas desse tumor.[4]

Sabe-se que o tabaco possui 4720 substâncias tóxicas e 700 tipos de aditivos, o que resulta em mais de 5000 substâncias tóxicas nocivas ao organismo humano e ao ambiente. Esses agentes tóxicos produzem em sua metabolização glicotoxinas que se ligam às proteínas celulares causando efeitos mutagênicos no DNA responsáveis pelas neoplasias.[5]

O carcinoma urotelial é responsável por 90% dos casos de tumores malignos de bexiga e se apresenta macroscopicamente como papilífero, séssil, infiltrativo, nodular, misto ou carcinoma *in situ* e, seu principal fator de risco é sabidamente o tabagismo. A classificação de Koss em graus 1, 2 e 3 foi utilizada até o surgimento da nova classificação proposta pela World Health Organization juntamente com a International Society of Urological Pathology (ISUP) em 1998, a mudança entre elas está exposta na tabela 01. Os carcinomas de alto grau representam piores prognósticos com maior chance de recidiva e menor sobrevida.[1]

**Tabela 01: Classificação do carcinoma urotelial:**

| Tabela 1 – Comparação da classificação histológica da *World Health Organization* (WHO) de 1973 e 2004 | |
|---|---|
| WHO classificação 1973 | WHO classificação 2004 |
| Grau 1: bem diferenciado | Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau |
| Grau 2: moderadamente diferenciado | Carcinoma urotelial papilífero de alto grau |
| Grau 3: pouco diferenciado | Carcinoma urotelial papilífero de alto grau |

Nova classificação histológica do carcinoma urotelial. Matheus WE, 1.

A apresentação do câncer de bexiga é variável e seu principal sinal é o surgimento de hematúria. O diagnóstico é feito com exames de urina, cistoscopia e biópsia do tumor com a ressecção trasuretral da bexiga (exame que também fará o estadiamento).[3] O carcinoma *in situ* não é detectável por exames de imagem convencionais (USG e TC) e pode passar despercebido na cistoscopia, ele é restrito às células epiteliais da mucosa vesical e é responsável pelos sintomas de polaciúria, urgência miccional e disúria.[1]

Diante da crescente expansão do hábito de fumar ao redor de todo o mundo, principalmente entre as mulheres e os jovens, e da confirmação científica de que o tabaco aumenta as chances de neoplasias, faz-se necessário estudar essa relação mais profunda e consistentemente para que, munidos de informação necessária, sejam estruturados programas de conscientização em saúde sobre os efeitos nocivos do cigarro, principalmente na gênese de outras doenças que não as cardiovasculares e pulmonares. Neste estudo o foco está na participação do tabaco no desenvolvimento e progressão da neoplasia de bexiga, doença que está em crescimento no Brasil.[1-5]

## OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo esclarecer o papel do tabaco no desenvolvimento e progressão do carcinoma urotelial para ampliar o conhecimento técnico sobre a doença, além de salientar a necessidade de políticas pública anti-tabagismo.

## MÉTODOS

Para a elaboração deste estudo, foi realizada revisão bibliográfica da literatura pertinente, com pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e MEDLINE, utilizando os descritores “tabagismo”, “câncer de bexiga” e “doenças da bexiga” (e os termos correspondentes em inglês). Foram inicialmente selecionados 14 artigos publicados entre os anos 2003 e 2016. Foram incluídos os artigos que discutiam o impacto do tabagismo na saúde da população e os que discutiam sobre os mecanismos genéticos da formação do tumor de bexiga. Posteriormente foi utilizado também, um livro-texto como bibliografia de base, responsável pela aquisição de conteúdo básico para o entendimento da patologia em questão e dados estatísticos do Instituto Nacional do Câncer (INCA), além de uma cartilha do Ministério da Saúde voltada para suporte aos que desejam parar de fumar.

## RESULTADOS

Os telômeros são estruturas de DNA-proteína presentes nas extremidades dos

cromossomos que os protegem de eventos indesejados e nocivos ao genoma. Quando as células se multiplicam, os telômeros perdem progressivamente seu tamanho. O natural é que quando o telômero das células atinge seu tamanho crítico, alguns mecanismos celulares são ativados induzindo apoptose de tais células e evitando que elas continuem a se reproduzir com algum erro genético que possa dar origem a células tumorais. Essa redução do tamanho telomérico varia de acordo com a quantidade de stress oxidativo a que está submetida aquela célula, assim sendo, o dano oxidativo acelera o encurtamento dos telômeros enquanto os agentes antioxidantes retardam o processo, de maneira a manter um equilíbrio celular. É sabido que a fumaça do cigarro gera espécies reativas de oxigênio e o fumo do tabaco resulta em um maior stress oxidativo nas células humanas, acelerando o processo de envelhecimento das células e encurtamento dos telômeros.[6]

Podemos concluir então que, ao aumentar o stress oxidativo intracelular, o tabagismo influenciaria diretamente nos mecanismos regulatórios das células, aumentando a chance de uma célula tumoral "escapar" do processo de morte programada, pois o aumento dos radicais livres de oxigênio não só induz ao encurtamento dos telômeros como acelera este processo. Dessa maneira, o cigarro influencia diretamente na gênese das células tumorais além de permitir a multiplicação dos clones tumorais resultando na evolução da doença, o que consolida o tabaco como um fator de risco universal para o desenvolvimento do câncer.[6]

Um dos artigos trás os resultados de um estudo que comparou 1122 mulheres gêmeas brancas de 18-76 anos nas quais 531 nunca haviam fumado, 369 eram ex-fumantes, 203 ainda eram fumantes e 19 não se sabia a condição. O comprimento dos telômeros de linfócitos e leucócitos das participantes foi medido pelo método Southern Blot e a carga tabágica foi expressa em maços/ano. O resultado mostrou que o comprimento dos telômeros das não fumantes era maior do que o das ex-fumantes e estes eram maiores do que o das fumantes. Além disso, o estudo mostrou que a carga tabágica influencia diretamente no encurtamento dos telômeros, mostrando que para cada maço/ano ocorreu uma média de perda de 18% do comprimento telomérico.[6]

Outro artigo analisado trás um estudo hipotético que visa demonstrar a força da associação entre a exposição ao fator de risco e o desfecho (doença), analisando um grupo de 200 pessoas por 20 anos em que nenhuma delas possuía câncer de bexiga. Metade dos pacientes fumou durante os anos de estudo e ao final todos foram submetidos à cistoscopia, o resultado desse estudo comparativo hipotético pode ser visto

na tabela 02.[7]

**Tabela 02: Relação tabagismo x Ca de bexiga em estudo hipotético:**

| | | Pacientes com câncer de bexiga identificados pela cistoscopia | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Sim | Não | Total |
| Fumantes | Sim | 80 | 20 | 100 |
| | Não | 20 | 80 | 100 |
| | Total | 100 | 100 | 200 |

Duquia RP, Bastos JLD, 7.

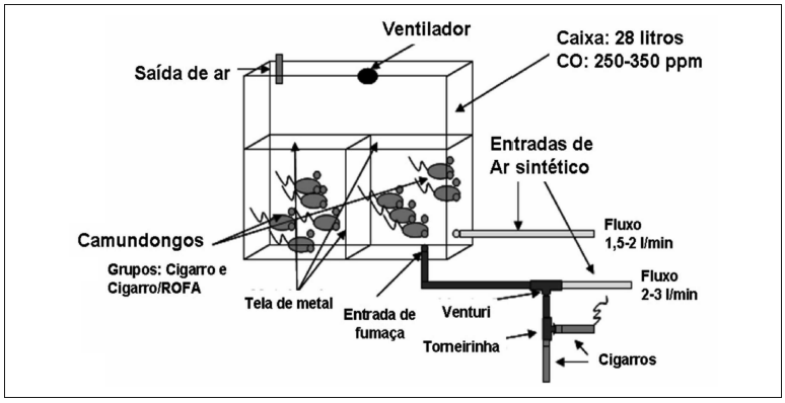
A partir desse resultado hipotético podemos calcular a força do fator de risco sobre o desfecho através de uma medida de efeito, que pode ser o risco relativo. O calculo é feito dividindo-se a frequência dos indivíduos expostos ao fator de risco com o desfecho pela frequência dos indivíduos que não foram expostos ao fator de risco, mas que apresentaram o desfecho. Se fizermos o cálculo com base nessa tabela hipotética encontraremos um risco relativo de 4, o que significa que, os fumantes têm quatro vezes mais chance de desenvolver câncer de bexiga do que a população não fumante de uma maneira geral. Assim, fica determinada a forte relação que o fator de risco tabagismo exerce sobre o desfecho câncer de bexiga.[7]

O câncer de bexiga desenvolve-se a partir das células transicionais do urotélio e estatisticamente sabe-se que metade dos pacientes acometidos é tabagista. O paciente clássico portador de carcinoma urotelial é um homem branco entre os 60-70 anos, tabagista ou ex-tabagista. Como já foi exposto, o tabaco influencia diretamente na perda do controle sobre a replicação de células, facilitando o surgimento de clones tumorais e sua replicação, além de estar fortemente associado ao desfecho câncer de bexiga, com um risco relativo elevado.[1-8]

Sabendo de tamanha relação entre a exposição ao tabaco e o surgimento do carcinoma urotelial, um dos artigos realizou um modelo experimental no intuito de avaliar os efeitos do cigarro na indução de neoplasias de bexiga em ratos de laboratório. Para isso, 30 ratos machos da raça Wistar que pesavam de 300 a 400 gramas foram escolhidos aleatoriamente, foram divididos em grupos e alocados em gaiolas sob iguais condições. O primeiro grupo continha 20 ratos e era submetido diariamente à inalação da fumaça de oito cigarros em uma câmara de exposição durante seis meses. O segundo grupo continha 10 ratos que formavam o grupo controle e eram submetidos às mesmas

condições de temperatura, água e alimentação do primeiro grupo, porém não recebiam a fumaça do cigarro. A câmara de exposição à fumaça dos cigarros pode ser vista na figura 01.[8]

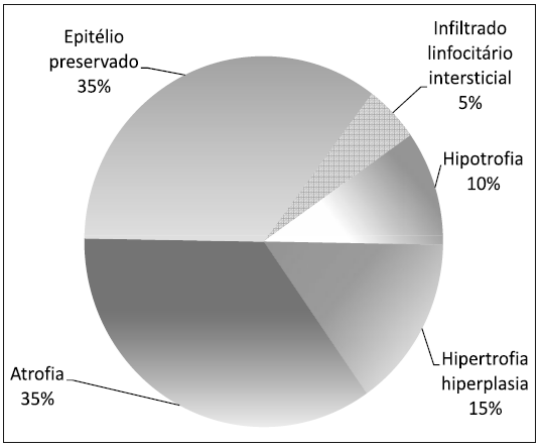
**Figura 01: Câmara de exposição à fumaça dos cigarros**




Neto JAC, 8.

Ao final dos seis meses, os ratos foram eutanasiados e tiveram suas bexigas totalmente dissecadas para estudo. Apesar de o sistema ter sido efetivo para fazer com que os animais inalassem as substâncias oriundas da queima do tabaco – conforme foi demonstrado pelos níveis de carboxihemoglobina e metahemoglobina aferidos durante o estudo – não foram encontradas alterações neoplásicas em nenhuma das análises histopatológicas dos ratos estudados e apenas lesões não significativas apareceram no estudo, conforme apresentado na figura 02. Com isso, o estudo concluiu que provavelmente o desfecho não aconteceu devido ao pequeno número de animais na amostra e que, apesar de a relação tabaco e câncer de bexiga ser bem estabelecida, novos estudos experimentais devem ser realizados durante um tempo maior e com um maior numero de cobaias, na intenção de sedimentar ainda mais os conhecimentos de exposição e desfecho entre essas variáveis.[8]

**Figura 02: Resultados da análise histopatológica**




Neto JAC, 8.

No início da década de 50 foi estabelecida a primeira relação do tabagismo como desenvolvimento de câncer de pulmão. A partir daí vários estudos epidemiológicos e experimentais buscaram associar o hábito de fumar com eventos deletérios à saúde, principalmente no que diz respeito ao câncer (Figura 03). Até hoje já foram estabelecidas relações causais do cigarro com 20 tipos diferentes de tumores, e mesmo os ditos fumantes "passivos" – que não consomem o cigarro, mas que inalam produtos da queima do tabaco do ambiente – estão sob maiores risco de desenvolver algum tipo de neoplasia do que a população que não está exposta a esses agentes.[9]

**Figura 03: Evolução das localizações de câncer com relação causal com tabagismo.**

| Publicação (Ano) | Tumores para os quais há evidências suficientes |
|---|---|
| Doll & Hill (1957)[50] | Pulmão |
| Doll & Peto (1981)[51] | Pulmão, **boca**, **faringe**, **laringe** e **esôfago**, **pâncreas**, **rins**, **bexiga** |
| IARC Monographs, Volume 38 (IARC 1986)[52] | Trato respiratório, trato digestivo superior, pâncreas, pelvis renal, bexiga |
| IARC Monographs, Volume 83 (IARC 2004)[40] | Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (**adeno** e espinocelular), estômago, pâncreas, **fígado**, rins (**corpo** e pélvis), **uretra**, bexiga, **colo uterino**, **medula óssea** |
| IARC Monographs, Volume 100, parte E, 2010 (Secretan et al. 2009)[3] | Pulmão, boca, naso-, oro-, e hipofaringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, esôfago (adeno e espinocelular), estômago, **colorretal**, pâncreas, fígado, rins (corpo e pélvis), uretra, bexiga, colo uterino, **ovário** (**mucinoso**), medula óssea (leucemia mielóide) |

Os órgãos em negrito representam tumores acrescentados a cada avaliação. Filho VW, 9.

Chegamos então a um novo foco das pesquisas que relacionam tabaco e câncer: o impacto das substâncias derivadas da queima do cigarro na saúde dos fumantes passivos. Um dos artigos apresentam um estudo realizado entre os anos de 2002 a 2003 entre 7 países da América Latina que avaliou a concentração de nicotina entre diversos espaços públicos, como hospitais, escolas, creches, prefeituras, aeroportos e bares. Em todos os países os níveis de nicotina eram superiores ao níveis encontrados em países da Europa e EUA o que reflete a maior prevalência do tabagismo nos países em desenvolvimento, reflexo da falta de políticas públicas anti-tabaco. O Brasil ocupou o primeiro lugar na concentração de nicotina em restaurantes que são lugares onde a área de fumante constitui um espaço reservado separado dos demais e mesmo assim não é suficiente para proteger os não fumantes dos efeitos agressivos do cigarro.[9]

Apesar de a cessação do tabagismo ser uma recomendação amplamente aceita nos pacientes que possuem câncer de bexiga, poucos estudos focaram em demonstrar se essa interrupção diminui a chance de recorrência e a progressão da doença. O que se sabe é que os pacientes que abandonaram o hábito de fumar mostram desfechos

mais favoráveis ao longo dos anos.[10]

## DISCUSSÃO

Conforme elucidado ao longo deste estudo, todos os autores concordam que o tabagismo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do carcinoma urotelial. A tendência atual é de que cada vez mais sejam divulgados estudos experimentais e epidemiológicos que consigam estabelecer uma relação causal consistente que aponte o caminho pelo qual o tabagismo induz à neoplasia de bexiga, porém os estudos são deficientes no que diz respeito à influência do tabagismo na progressão e/ou recidiva da doença e a maioria dos artigos aponta essa deficiência deixando claro que novas pesquisas devem ser feitas nesse sentido.[7-10]

Apenas um dos estudos conclui que o uso prolongado do cigarro e a alta carga tabágica estão associados à disseminação do câncer pelo urotélio, fazendo com que o tumor atinja camadas mais profundas como camada muscular e até mesmo órgãos subjacentes, porém trás essa informação apenas como um dado em sua conclusão e não explica, de forma consistente, como o tabaco estaria envolvido nessa progressão.[11]

O consenso entre os artigos é de que, as substâncias produzidas a partir da queima do tabaco induziriam um aumento do stress oxidativo das células por todo o corpo, o que causaria um ambiente favorável a mutações cancerígenas, como aceleração e estímulo à perda do comprimento telomérico. É possível que esta não seja a única maneira como age o tabaco na gênese de neoplasias como o câncer de bexiga, mas diversos estudos ainda estão sendo feitos na tentativa de esclarecer essa relação.[1-6]

O aumento da incidência das neoplasias de bexiga no mundo ocidental está diretamente relacionado à falta de políticas públicas de promoção e prevenção à saúde que envolvam o tabagismo. Em décadas passadas as campanhas contra o hábito de fumar ocupavam lugares de destaque na sociedade o que, de fato, freou a disseminação do cigarro. Porém, apesar de conscientizar as pessoas dos efeitos nocivos à saúde, essas propagandas não foram capazes de fazer os dependentes abandonarem o vício e isso está, consequentemente, aumentando a incidência de cânceres ligados às substâncias tóxicas produzidas pela queima do tabaco.[12] Com isso, vemos um aumento crescente dos casos de câncer de bexiga – fortemente ligado ao tabagismo – em países subdesenvolvidos, que são aqueles em que o poder público não continuou inovando nas condutas anti-cigarro.[12-14]

O uso do tabaco leva à dependência pela ação psicoativa da nicotina, além de fatores externos como uso para socializar e se manter conectado com as pessoas que convivem ao redor e que também fumam. Dessa maneira vemos que o tabagismo não é única e exclusivamente uma dependência química, mas também comportamental e social. Com isso, fica fácil perceber que a cessação do tabagismo é difícil e enfrenta obstáculos que devem ser vencidos diariamente pelos usuários com o apoio das pessoas próximas e dos serviços de saúde. [15,16]

É comprovado que após a cessação do tabagismo a capacidade pulmonar vai se recuperando, e os sintomas como tosse e pigarro tendem a desaparecer. Se o paciente é portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) a taxa de perda da capacidade pulmonar também diminui. O risco cardiovascular e de desenvolvimento de neoplasias relacionadas ao tabaco cai ao longo dos anos, aproximando-se mais da população não fumante. Mas, além de mostrar os benefícios que a extinção desse hábito trás, é preciso convencer o dependente de que ele precisa de planejamento, organização e apoio psicossocial em sua trajetória rumo ao abandono do cigarro. [15,16]

O abandono do hábito de fumar impõe ao doente uma pressão psicológica que por vezes leva ao estresse extremo. Essas alterações psicológicas acabam por criar uma necessidade ainda maior do tabaco, pois o paciente enxerga no cigarro uma forma de escape para aliviar as tensões sobre ele impostas. Por isso, muitas vezes ao tentar parar de fumar o paciente sente ainda mais vontade de fumar, além de, é claro, estar sofrendo as consequências da abstinência da nicotina. Isso só nos mostra o quanto é importante que os serviços de saúde forneçam apoio psicossocial aos fumantes, em grupo de apoio ou marcação de consultas com profissionais capacitados, para estimular o dependente a seguir em frente.[15]

Frente ao impacto na saúde que o tabagismo tem – seja no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças pulmonares ou neoplasias – fica claro que é necessário investir em políticas contra o cigarro no Brasil, principalmente no que diz respeito a difundir o conhecimento de que, o cigarro não causa apenas infarto ou câncer de pulmão, mas está envolvido na gênese de outros 20 tipos de câncer e pode causar danos à saúde de pessoas que não fumam, mas estão expostas a fumaça. É preciso realizar uma conscientização social para que as pessoas não somente entendam que parar de fumar é importante, mas se sintam amparadas pelas políticas públicas na decisão de abandonar o hábito.[13-16]

## CONCLUSÃO

Após a exposição de todos os fatos deste trabalho, fica claro que muito mais do que uma relação epidemiológica, o tabaco tem função primordial na gênese do carcinoma urotelial de bexiga. Os pacientes fumantes tem uma chance de duas a quatro vezes maior de desenvolver esse tipo de neoplasia do que os não fumantes. Apesar disso, existe sim ocorrência de câncer de bexiga dentre a população não fumante, o que nos mostra que existem outros mecanismos fisiopatológicos envolvidos na formação do tumor. Estudos que avaliam a influência do tabagismo na progressão do carcinoma urotelial ainda devem ser feitos e amplamente divulgados, pois esta revisão literária não encontrou uma linha de raciocínio fisiopatológico consistente nesse quesito.

Com o aumento da incidência de neoplasias ligadas ao tabaco nos países subdesenvolvidos, fica claro que a estratégia adotada por esses países na extinção do hábito de fumar não foi bem sucedida. Talvez por falta de incentivos públicos na Atenção Básica voltados para essa questão, ou talvez porque as empresas que fabricam o produto gerem retorno financeiro significativo para o país, o fato é que as estratégias precisam ser revisitadas e reformuladas, pois os dados estatísticos do INCA apontam para um crescimento importante do carcinoma urotelial em nosso país e sabe-se que o maior fator de risco identificável e evitável com relação a esse tipo de câncer é o tabagismo.

Atenção especial deve ser dada às faixas etárias mais jovens, pois os pacientes que iniciam o hábito de fumar muito cedo tem maior tempo de exposição aos agentes carcinógenos do tabaco e, portanto, tem maiores chances de vir a apresentar complicações relacionadas a ela, gerando um aumento dos gastos públicos com tratamentos curativos e paliativos, que poderiam ser evitados se simplesmente as pessoas entendessem que parar de fumar ou não começar a fumar é primordial para a saúde delas e das pessoas que as cercam.

## REFERÊNCIAS

1. Matheus WE. Câncer de Bexiga Pta, Ptis e Pt1. Júnior AN, Filho MZ, Reis RB. Urologia Fundamental. São Paulo. Planmark. 2010. p 157-162.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa do câncer no Brasil. Brasil. 2018. Disponível em https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer.
3. Lopes M, Nascimento LC, Zago MMF. Paradoxo da vida entre os sobreviventes do câncer de bexiga e tratamentos. Rev esc enferm USP. 2016; 50(2): 222-229.
4. Gomes FBC. Consequências do tabagismo para a saúde. Biblioteca digital da câmara dos deputados. Brasília. 2003.

5. Albanese M, Brumini R. O tabagismo e o diabetes. Filho FF. Diabetes clinica. Jornal Multidisciplinar do Diabetes e das patologias associadas. São Paulo. Atlântica. 2001; 5(1): 55-61.
6. Foschete CA, Queiroz PA. A influência do tabagismo no encurtamento de telômeros. Brasília. Centro universitário de Brasília UniCEUB. 2015.
7. Duquia RP, Bastos JLD. Medidas de efeito: existe associação entre exposição e desfecho? Qual a magnitude desta associação?. Scientia Medica. Porto Alegre. 2007; 17(3): 171-174.
8. Neto JAC, Junio JHE, Negro AD, Andreollo NA, Araújo MR, Tincani AJ, et al. Modelo experimental de tabagismo para indução de neoplasia da bexiga urinária. Rev Col Bras Cir. 2014; 41(1): 056-060.
9. Filho VW, Mirra AP, Lopéz RVM, Antunes LF. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perscpectivas. Rev Bras Epidemiol. 2010; 13(2): 175-187.
10. Korkes F, Juliano CAB, Bunduky MAP, Costa ACDM, Castro MG. Associação entre o consumo de tabaco e a progressão do câncer superficial de bexiga. Einstein. 2010; 8(4 pt1): 473-476.
11. Ribeiro DC, Brito GA, Oliveira CLF, Júnior AMF, Lima FV, Scheinkman J. Carcinoma urotelial do trato urinário superior multifocal de alto grau. Urominas. 2016: 48-51.
12. Balbani APS, Montovani JC. Métodos para o abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina. Rev Bras Otorrinol. 2005; 71(1): 820-827.
13. Machado VC, Alerico MI, Sena J. Programa de prevenção e tratamento do tabagismo: uma vivência acadêmica de enfermagem. Cogitare Enfermagem. 2007; 12(2): 248-252.
14. Cavalcanti TM. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. Rev Psiq Clin. 2005; 32(5): 283-300.
15. Costa AA, Filho JE, Araújo ML, Ferreira JES, Meirelles LR, Magalhães CK. Programa multiprofissional de controle do tabagismo: aspectos relavionados à abstinência de longo prazo. Rev SOCERJ. 2006; 19(5): 397-403.
16. Nunes SOV, Castro MRP. Tabagismo: abordagem, prevenção e tratamento. Londrina: EDUEL. 2011. 224p.
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Deixando de fumar sem mistérios: benefícios obtidos após parar de fumar. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

# AVALIAÇÃO MÉDICO-LEGAL DA CRONOLOGIA DAS LESÕES DE PELE – TRABALHO DE REVISÃO

*MEDICAL-LEGAL EVALUATION OF CHRONOLOGY OF SKIN LESIONS - REVIEW WORK*

***Gustavo Adolfo B. Passos[1], Heleno P. Moraes[2]***

Descritores: citocinas, lesões, marcadores, medicina legal, tempo.
Keywords: cythokines, markers, legal medicine, injuries, time.

**RESUMO**

**Introdução:** A determinação do tempo de lesões é um tema recorrente na patologia forense e medicina legal. O exame macroscópico é pouco preciso para criar uma cronologia das lesões apresentadas na pele da vítima. Por isso, vários métodos vêm sendo testados para auxiliar na estimativa do tempo dos ferimentos, utilizando principalmente a imuno-histoquímica e PCR no estudo de citocinas, fatores de crescimento, componentes da matriz extracelular, dentre outras substâncias auxiliares. **Objetivo:** No presente trabalho, será feita uma revisão de artigos, com o objetivo de determinar quais são os melhores métodos a serem utilizados e quais são as perspectivas futuras para o tema em deslinde. **Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico, em relação ao assunto abordado, com a intenção de trazer os temas dos artigos estudados para um contato mais íntimo com o pesquisador. Contemplou-se os descritores: citocinas, lesões, marcadores, tempo, medicina legal. **Conclusão:** A modernização das técnicas de rastreio de substâncias é de fundamental importância para esse tipo de estudo. Muitas substancias apontadas nesse estudo demonstram potencial como as interleucinas 8 e 10. Entretanto, a maioria delas isoladamente não confere segurança para que o tempo decorrido de uma lesão seja afirmado. Em condições ideais, o tempo de uma lesão deveria ser estimado através da análise de vários marcadores para tornar essa aferição o mais precisa possível. Tendo em vista que na realidade brasileira tais pesquisas são de difícil acesso, devemos sempre valorizar uma boa anamnese e exame físico do paciente assistido.

**ABSTRACT**

**Background:** The determination of injuries time is a recurring theme in forensic pathology

[1]Graduando do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

and forensic medicine. The macroscopic examination isn't precise to create a chronology of the injuries presented in the skin of the victim. Therefore, several methods are being tested to aid in the estimation of the injury time, using mainly the immunohistochemistry and PCR to study cytokines, growth factors, extracellular matrix components, among other substances. **Objective:** In the present work, it will be made a revision of scientific articles, with the objective of determine which are the best methods to be used and which are the future perspectives for the topic analized. **Methods:** a bibliographical rising was accomplished, in relation to the approached subject, with the intention of bringing the themes of the papers studied for a more intimate contact with the researcher. Contemplating the descriptors: cythokines, lesions, markers, time, legal medicine. **Conclusion:** The modernization of substances traking techniques has fundamental importance for that study type. Many nourish pointed in that study demonstrate potential as the interleucins 8 and 10. However, most of them separately doesn't check safety so that the elapsed time of a lesion is affirmed. In ideal conditions, the time of a lesion should be observed through the analysis of several markers to turn that gauging the more thrustwothy, position that a marker is not totally demonstrated reliable. Tends in view that in the Brazilian reality such researches are of difficult access, we should always value a good anamnesis and the attended patient's physical exam.

## INTRODUÇÃO

Um tema clássico, porém, atual, na medicina e patologia forense é a estimativa de tempo de lesões[1]. Como apenas a análise dos achados macroscópicos não é suficientemente confiável para assegurar que os eventos sejam julgados de forma justa, novos métodos vêm sendo pesquisados para estimar o tempo das lesões. Nesse sentido, para que a determinação das lesões seja mais fidedigna, marcadores imuno-histoquímicos são utilizados durante necropsia forense[2].

A análise histológica padrão não se mostra confiável durante as primeiras horas ou minutos após a aflição da lesão, impossibilitando, dessa forma, que se determine se a mesma ocorreu pré ou *post-mortem*. Outrossim, diversos estudos demonstram que um sinal clássico de reação vital, o extravasamento de eritrócitos não é um sinal confiável, pois pode ocorrer também após a morte devido a manipulação. Observa-se ainda que a tumefação dos tecidos também não pode ser utilizada uma vez que ocorre em tecidos moles independentemente da lesão[3,4]. No entanto, a única evidencia histológica que se mostrou confiável para auxiliar a determinar se a lesão ocorreu em vida ou não é a

presença de infiltrado de polimorfonucleares[3]

Uma interação dos tecidos e células ocorre de maneira muito organizada logo após a injúria. São basicamente três fases que ocorrem logo após a agressão dos tecidos: inflamação, proliferação e maturação. Durante a primeira fase, inflamatória, há agregação plaquetária seguida de infiltração de leucócitos. Na segunda fase, proliferação, tecido de granulação é formado juntamente com reepitelização da área da lesão. Para a formação do tecido de granulação a angiogênese é indispensável. O processo de reparação tecidual envolve uma gama de substâncias como citocinas, fatores de crescimento, proteases entre outros, como já foi demonstrado por diversos estudos[5].

## OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo apresentar as principais substâncias que podem ser utilizadas na datação de ferimentos da pele, quais dessas substâncias podem ser úteis e quais podem ser descartadas, através de uma revisão de literatura do presente tema.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico, em relação ao assunto abordado, com a intenção de trazer os temas dos artigos estudados para um contato mais íntimo com o pesquisador.

A pesquisa foi realizada na cidade de Teresópolis – RJ. Os artigos científicos utilizados foram retirados de bases de dados da internet, sendo elas: Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e PubMed.

Devido à pequena quantidade de material disponível sobre a questão em análise, o período de abrangência foi estabelecido em 30 anos. Apenas uma referência em português foi encontrada. Filtramos também por idioma (inglês). Salienta-se que a coleta foi realizada no período de Outubro a Novembro de 2017, contemplando os seguintes descritores: citocinas, estimativa, lesão, medicina legal.

## DISCUSSÃO

O presente estudo tem como objetivo apresentar e discutir as informações da literatura referentes aos biomarcadores utilizados para estimar o tempo de lesões traumáticas, através de estudos sobre o tema.

Com esse intuito, os artigos foram analisados e selecionados criteriosamente para

a confecção desta revisão. Dessa maneira, os marcadores utilizados serão apresentados individualmente, para que assim sejam compreendidos da melhor forma possível.

**Macroscopia**

Apesar de novos métodos estarem sendo pesquisados para determinar o tempo das lesões, na área forense a ectoscopia continua tendo grande valor. O exame macroscópico, em um primeiro momento, ajuda a identificar o tipo de ferimento, que por definição segundo Knight corresponde a "dano a qualquer parte do corpo causado por aplicação de força mecânica"[6].

Classicamente as feridas são classificadas como contusas, lesões por armas de fogo e lesões por objetos perfurocortantes. Lesões contusas ainda podem ser divididas em abrasão, laceração, equimose e hematoma. Os objetos perfurocortantes podem produzir lesões cortantes e perfurantes[7].

**Tabela 01: Classificação das Lesões e seus Mecanismos**

| Instrumento | Aplicação da energia | Mecanismo | Lesão | Exemplos |
|---|---|---|---|---|
| **Perfurante** | Ponto | Pressão, penetração | Puntiforme | Agulhas, pregos |
| **Cortante** | Linha | Deslizamento | Incisa | Navalhas |
| **Contundente** | Área e massa | Pressão, esmagamento | Contusa/lacero-contusa | Cassetete |
| **Perfurocortante** | Ponto e linha | Pressão, deslizamento | Pérfuro-incisa | Facas |
| **Pérfuro-contundente** | Ponto e massa | Pressão, penetração | Pérfuro-contusa | PAF, chave de fenda |
| **Corto-contundente** | Linha e massa | Pressão, esmagamento | Corto-contusa | Machado, foice, dentes |
| **Lacerante** | Linha e massa | Esgarçamento | Laceração | Serra, motosserra |

Fonte: Adaptado de Silveira PR. Traumatologia Médico-Legal. Revista de Criminologia e Ciências Penitenciárias.[7]

Um método clássico utilizado para sugerir o tempo de uma lesão o Espectro Equimótico de Legrand du Saulle[7], que através dos tons exibidos pela lesão contusa tenta estimar o seu tempo de evolução. A contusão vermelha escura ocorre devido a

presença de hemoglobina no tecido lesionado, correspondendo a um dia de lesão. A hemoglobina é degrada em meta-hemoglobina, por ação de enzimas como NADPH-citocromo C redutase. Em seguida, o grupamento heme liberado pela degradação da hemoglobina é convertido em biliverdina, CO2 e F+3 pela heme oxigenasse, gerando uma mudança de cor do ferimento para um tom violeta em torno do segundo e terceiro dia. Os níveis de biliverdina vão aumentando gradativamente, garantindo um tom azulado do quarto ao sexto dia, e mais esverdeado do sétimo ao décimo dia. Com a degradação da biliverdina, sob a ação da biliverdina redutase, a coloração adquire um tom amarelo-esverdeado do décimo primeiro ao décimo quarto dia, e amarelo do décimo quinto ao vigésimo dia após a lesão. Por fim retornando ao tom natural no vigésimo primeiro dia[7].

**Tabela 02: Espectro Equimótico de Legrand du Saulle**

| Cor | Tempo (em dias) |
|---|---|
| **Vermelho rubro** | 1 – 2 |
| **Violácea** | 2 – 3 |
| **Azulado** | 4 – 6 |
| **Esverdeado** | 7 – 10 |
| **Amarelo-esverdeado** | 11 – 14 |
| **Amarelo** | 15 – 20 |
| **Normal** | 21 |

Fonte: Adaptado de Silveira PR. Traumatologia Médico-Legal. Revista de Criminologia e Ciências Penitenciárias .[7]

**Histologia**

Através da análise histológica dos tecidos é possível identificar o infiltrado hemorrágico. Apesar de ser considerado um sinal de vitalidade, a presença de eritrócitos nos tecidos também pode ocorrer após a morte. Somente a presença de células inflamatórias no tecido confirmam que a injuria ocorreu *ante-mortem*[6]. Polimorfonucleares (PMN) podem ser encontrados entre 10 minutos e 12 horas após a lesão, 1 a 2 horas em média[3].

Monócitos também migram para o tecido, transformando-se em macrófagos dentro de 4 a 8 horas. Siderócitos surgem dentro de 1 a 2 dias, e depósitos de hematoidina surgem no período de 15 dias. Após o trauma linfócitos podem ser vistos em 2 – 3 dias[8].

Dentro deste tópico é importante relembrar o processo de cicatrização da pele. O processo de cicatrização se inicia no momento da lesão e consiste das seguintes fases:

hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. Essas fases ocorrem de maneira ordenada e sobreposta[9].

O dano ao tecido causa lesão vascular gerando vasoconstrição imediata e formação de coágulo para cobrir o vaso. O sangue exposto ao subendotélio inicia o processo, plaquetas se aderem, agregam e formam o tampão inicial. Dessa maneira, a cascata da coagulação se inicia. A trombina é formada a partir da protrombina, que é responsável por converter o fibrinogênio em fibrina, gerando assim o coágulo. Nesse coágulo aderem plaquetas, hemácias, e proteínas como trombospondina, vitronectina e fibronectina[10]. As plaquetas são responsáveis pela atração de células inflamatórias, e ativação de fibroblastos locais e células endoteliais, através de quimiocinas como a *Chemokine ligan*d 5 (CCL5), trombina, fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento endotelial (VEGF). CCL5 tem o papel de atrair monócitos. Trombina, além do papel citado acima, estimula a liberação de CCL2, interleucina-6 (IL-6) e IL-8, citocinas pró-inflamatórias que atraem monócitos ao local da lesão. A ativação do sistema complemento juntamente com a degradação da fibrina são de fundamental importância para a ativação do processo inflamatório, que abrirá caminho para o processo de angiogênese e proliferação de células do estroma. A fibrina se liga à integrina CD11b/CD18 dos monócitos e neutrófilos que se infiltraram no local, além de se ligar ao fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2), VEGF e fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1)[11,12,13,14].

O processo inflamatório envolve o recrutamento de células de defesa, primeiro neutrófilos, em seguida monócitos e por fim linfócitos. Gerados pela cascata do complemento, bradicinina, C3a e C5a anafilotoxinas estimulam mastócitos a liberar histamina[15], aumentando assim a permeabilidade dos vasos, juntamente com a IL-8[16]. Neutrófilos secretam proteases, peptídeos antimicrobianos e radicais livres de oxigênio para limpar a ferida. Após a limpeza inicial, por falta de estímulos, os neutrófilos entram em apoptose, por estimulo da catepsina D[17] que mais tarde facilitará a clivagem e ativação de caspase 8, para ativar caspase 3, levando a fragmentação do DNA e a apoptose[18]. Os macrófagos tomam a frente do processo inflamatório em seguida; são as células predominantes dentro de dois a três dias, e são atraídos por quimiocinas como a CCL2. Monócitos vêm da circulação e se diferenciam em macrófagos, são responsáveis por remover restos celulares, secretar fatores de crescimento e citocinas[19]. Dentre as substâncias secretadas estão TGF-alfa, TGF-beta, VEGF e PDGF, fatores esses

responsáveis por atrair e ativar fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos[20]. Por fim, chegam os linfócitos, responsáveis por respostas mais específicas. Linfócitos B atuam através da secreção de anticorpos e linfócitos T produzem citocinas e estimulam a atividade citolítica. Sua atividade é cessada através do processo de apoptose estimulado por interferon e TGF-alfa[21]. Apesar de não ser claro, mastócitos também desempenham papel importante no final do processo inflamatório[22].

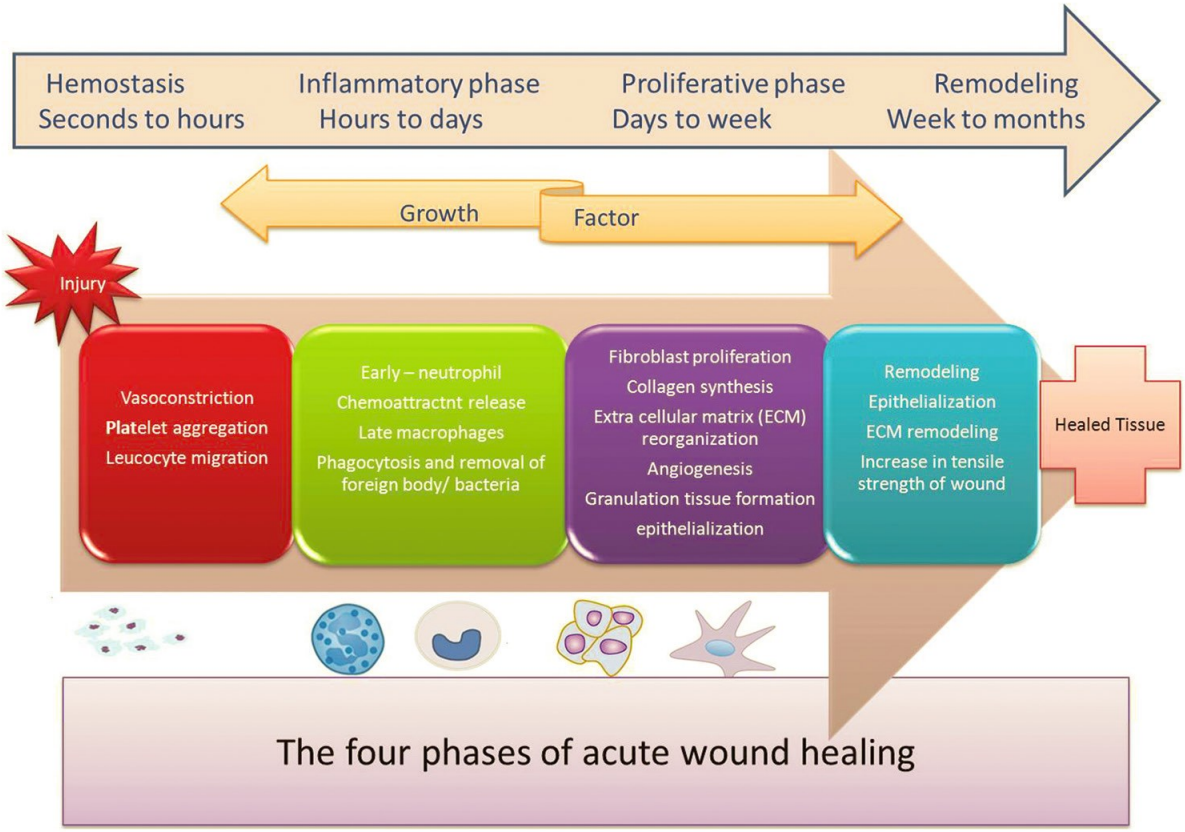
Nas lesões de pele, a fase proliferativa tem início dentro de dois dias, durando até 3 semanas. Inicia-se com a degradação da matriz de fibrina e plaquetas e invasão de células endoteliais e fibroblastos. A migração dessas células é facilitada pela ação de proteases da serina, cisteína e MMP. Fibroblastos predominam no sitio da feriada em três dias após a lesão. São responsáveis pela produção de proteínas da matriz extracelular como a fibronectina, ácido hialurônico, colágeno e proteinoglicanos que formaram uma matriz provisória, que mais tarde, será substituída por tecido de granulação[23].

O tecido de granulação surge em aproximadamente 4 dias após a injúria. Novos vasos são formados através do estimulo de citocinas produzidas por fibroblastos, macrófagos, queratinócitos e células endoteliais[24]. O colágeno tipo III, substitui a matriz de fibrina, e posteriormente é substituído por colágeno tipo I. Também dentro de 4 dias, miofibroblastos aparecem no tecido lesionado, eles são fibroblastos diferenciados a partir do estimulo de TGF-beta e CXCL8[25].

Queratinócitos, estimulados por fator de crescimento epidérmico (EGF) e TFG-beta iniciam a reepitelização precocemente, liberados por plaquetas. Mais tardiamente, PDGF, TNF-alfa, FGF, fator de crescimento de queratinócitos e CCXL8 mantêm a proliferação ativa. O colágeno tipo IV é secretado para formar a membrana basal[26].

A última fase compreende a remodelação, fase que pode durar até mais de um ano[24)]. Ocorre diminuição do número de células inflamatórias, miofibroblastos e neovascularização através de apoptose. A ferida se contrai pela ação dos miofibroblastos e o colágeno é remodelado devido à ação da metaloproteinase. A lisil-oxidase cruza as fibras colágenas, deixando-as compactas e aumentando a sua força tensional[27].

**Figura 01: Fases da cicatrização.**




Fonte: Adaptado de Thiruvoth FM, Mohapatra DP[28]

Nos estudos revisados para a elaboração do presente trabalho dois métodos de pesquisa se destacam: a imuno-histoquímica e a reação em cadeia da polimerase (PCR). Ambos serão brevemente resumidos adiante.

**Imuno-histoquímica**

O primeiro estudo documentado sobre imuno-histoquímica data de 1941, mas seus princípios já existiam desde a década de 1930[29], no entanto seu uso só se tornou corrente na década de 80 do século passado. O objetivo da técnica consiste em marcar o tecido estudado causando o mínimo de dano celular possível, e utilizando a menor quantidade possível de reagente[30]. As reações são baseadas na ligação de antígenos e anticorpos específicos, tornando a sua aplicação possível em diversas áreas de estudo e de diagnóstico[31]. O anticorpo é previamente marcado com um pigmento (geralmente marrom) e assim o complexo antígeno-anticorpo pode ser visto à microscopia óptica. Em alguns casos, a intensidade da reação pode ser avaliada para quantificar o antígeno presente.

**Reação em cadeia da polimerase (PCR)**

O uso do PCR tem como objetivo identificar a presença de um produto específico de DNA. Pode ser qualitativo (qPCR) ou quantitativo em tempo real (qRT-PCR). O

qualitativo tem bons resultados em estudos de clonagem ou na identificação de um patógeno. Já o quantitativo, além de nos informar a presença de DNA, nos indica a quantidade de DNA na amostra. Ainda pode ser combinado com a transcrição reversa, que permite que RNA mensageiro possa ser convertido em cDNA. O cDNA é posteriormente analisado por qPCR[32].

A seguir, estão relacionadas as principais substâncias que foram estudadas por diversos autores para determinar o tempo de lesão.

**Fibrina**

Apesar de parecer um bom marcador, por aparecer minutos após a agressão tecidual, a fibrina já foi documentada em lesões *post-mortem*. Não está presente em mortes por discrasias sanguíneas[3].

**Colágenos**

Como visto anteriormente, são proteínas presentes em abundância na matriz extracelular, e sofrem modificações durante o processo de cicatrização. O principal método utilizado para a sua detecção é a imuno-histoquímica, que foi capaz de detectar colágeno III de dois a três dias após a lesão. Em lesões com mais de 3 dias é possível encontrar os colágenos V e VI e, após 5 dias, colágeno I [2,33].

**D-dimero**

Somente apareceu em lesões cortantes. Em outros tipos de lesão como hematomas e abrasões, não foi estatisticamente conclusivo. É considerado um marcador de vitalidade tecidual[3].

**Antígeno relacionado ao Fator VIII**

Fator de coagulação que medeia a adesão de trombócitos ao tecido conectivo subendotelial. Presente constitucionalmente em células endoteliais. Foi identificado no tecido cerebral 3 horas após o trauma. No entanto, houve aumento da sua expressão com o passar do tempo em controles *post-mortem*[3,34,35.]

**ICAM – 1 e VCAM – 1**

Imunoglobulinas com função de adesão que aumentam sua concentração por ação da IL-1 e TNF. Através de métodos imuno-histoquímicos, não foram identificadas antes de 1 h 30 min e 3h, diminuindo seus níveis por até 3,5 dias. Ambos podem ser expressados em tecidos saudáveis[3,9,33].

**E – selectina**

Seu surgimento ocorre dentro de 1h a 17 dias, após trauma na pele. Evidências sugerem que surge entre 5-10 minutos, se torna mais concentrada no tecido dentro de

30 minutos e uma hora, pico de concentração entre 4 e 6 horas. Seus níveis caem após 6 horas[3].

**P – selectina**

Foi relatado que surge antes de 3 min de lesão, com pico entre 10 e 15 minutos, retornando a níveis fisiológicos após 4-7 horas. Estudos em cadáveres demonstraram sua presença em níveis aumentados após a morte[3,8].

**CD15**

Antígeno expressado por células de defesa, surgindo 10 minutos após lesão cerebral e 9 minutos após lesão perfurante na pele. Controles *post-mortem* não demonstraram presença significativa do antígeno, caracterizando uma especificidade de 100% para lesões *in vivo*[33].

**Fibronectina**

Considerada um marcador de vitalidade por diversos estudos. É proteína de adesão celular que é encontrada no sangue e em diversos tecidos, ajuda no suporte e na adesão celular. Pode se observar o aumento da sua expressão dentro de alguns minutos após a lesão, sendo considerada o marcador de maior sensibilidade na determinação da idade de uma lesão. No entanto alguns estudos demonstram seu aumento em modelos post-mortem[3,8,32,35].

**Leucotrieno B4**

Há estudos que sugerem um aumento dessa substancia em lesões de pele. A sua presença, na ausência de leucotrieno D4 e C4, é útil na diferenciação de lesões *ante* de *post-mortem*. Mais estudos são necessários[33].

**Prostaglandinas**

Se demonstraram irrelevantes para os estudos. As prostaglandinas apresentam comportamento irregular nos estudos[3,9].

**PAF**

Produzido logo após a injuria de vasos. Apesar do potencial da substância, estudos não ofereceram resultados favoráveis[3].

**TNF alfa**

Produzido primariamente por fagócitos, tem grande potencial de ajudar a estimar o tempo das lesões. Com técnicas de imunofluorescência surgiu no tecido após 15 min, e com a imuno-histoquímica atingiu o pico de concentração entre 60-90 min, em queratinócitos. Valores basais para cada indivíduo devem ser estimados com amostras de tecidos saudáveis. Em queratinócitos saudáveis tem pouca positividade, sendo

predominantemente negativo. Mastócitos da pele, após lesão, expressão TNF alfa dentro de 5 minutos, atingindo seu pico em uma hora. Já em fibroblastos, um pico foi demonstrado em 3 horas[3,9].

**Interleucina 1 Beta**

Através de PCR observa-se uma grande expressão dentro de 30 min, atingindo seu pico dentro de 2 horas após injúria. Utilizando a imuno-histoquímica, foi detectado um aumento de sua concentração dentro de 15 min e pico em 30-60 min. Em tecido saudável há pouca expressão, ou nenhuma, nos queratinócitos. Já em glândulas sebáceas e em seus ductos, pode ser positivo[3,9,33,34].

**Interleucina 1 Alfa**

Visível através da imuno-histoquímica de quatro horas a um dia de lesão. Presente principalmente em células que se infiltram na lesão. É considerada positiva quando presente em mais de 30% das células que infiltram a lesão. Grellner et al. consideram esse marcador útil na determinação de lesões com 30-90 minutos, juntamente com a IL-6 e TNF alfa. As diferenças no tempo da lesão ocorrem devido ao tecido estudado[33].

**Interleucina 6**

Produzida por monócitos e fagócitos, atua como um cofator da IL-1 e TNF. Age na diferenciação de megacariócitos e na expressão de moléculas de adesão do endotélio vascular. É positivo em menos de 10 % dos queratinócitos da pele saudável. Aumento de sua expressão após lesão da epiderme ocorre em 20 min, com pico 60-90 minutos, persistindo por até 5 horas. Em fibroblastos, apresenta pico em 12 horas e volta aos níveis normais em 72 horas. A análise de mRNA para interleucina 6 indica que seus níveis aumentam até o pico dentro de 6 horas, após a incisão[3,6,9,33]

**Interleucina 8**

Em conjunto com MCP-1 e MIP-1alfa são marcadores que podem ser utilizados para estimar o tempo de um ferimento. A imuno-histoquímica indica que mais de 50% de células positivas para a IL-8 sugerem uma lesão com 1-4 dias. Para a MCP-1 a positividade maior de 30% das células e maior de 40% de MPI-1alfa indicam lesão de, pelo menos, um dia[33].

**Interleucina 10**

Citocina anti-inflamatória. Apresentou reatividade imuno-histoquímica 1-3 h após incisão. A utilização de PCR detectou aumento de IL-10 mRNA após 15 min, com pico em 60 minutos. Estudos demonstram que os níveis de IL-10 mRNA se mantém estáveis *post-mortem* por até 5 dias, sem aumento significativo de sua expressão[3,9,10,33].

**Fator de crescimento endotelial (VEGF)**

Potente fator angiogênico, é expressado por macrófagos e fibroblastos na pele humana. Uma taxa maior que 50% de expressão indica lesão de 7-21 dias[33].

**Histamina**

Amina liberada por mastócitos nas bordas das feridas. Com a técnica HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência) houve aumento da expressão após 15-30 min. Com a imuno-histoquímica houve um aumento de 100% após 1 hora. Com o método de microfluorimetria os níveis de histamina se elevaram após 30 min. Não é considerado um marcador confiável[3,8].

**Triptase**

Protease expressa por mastócitos, foi observado um aumento em poucas horas, com pico entre 1-3h. Estudos imuno-histoquímicos mostraram aumento de sua concentração no interstício. Também se observa maior desgranulação de mastócitos em margens de lesões. Tendo uma sensibilidade de 60% e especificidade de 100 %. Porém o coeficiente interobservador foi baixo (0,42)[3].

**Serotonina**

Amina liberada por trombócitos nas margens da ferida. A técnica HPLC demonstrou um aumento de suas concentrações depois de 10-30 min. A imuno-histoquímica a identificou em menos de 5 min. Após 15 min seus valores foram mínimos ou nulos[3].

**Catepsinas**

Catepsinas A e D estão sendo estudadas como potenciais marcadores de lesão. Seus níveis aumentam após uma lesão de pele, através da análise por espectrofotômetro. A catepsina D é tida como promissora por investigadores[8].

**TGF alpha**

Responsável por promover a proliferação de células da epiderme, estimulando a produção de fator de crescimento epidérmico. Tecido saudável não demonstrou reação significativa para anticorpos contra TGF alpha[3,8]. Células positivas para TGF alpha foram encontradas entre 10 -20 min após lesão de pele, com maior presença de 30-60 min. Mais estudos serão necessários para demonstrar as variações de suas concentrações nos tecidos. Segundo Grellner, é um marcador pós-traumático no intervalo de 1 a 1,5 horas [34].

**TGF beta-1**

Essencial para a formação da matriz extracelular e potente fator de crescimento fibrinogênico. Presente em todos as fases do processo de cicatrização, por isso de fácil

avaliação. Marcador expressado constitucionalmente no tecido conectivo. Demonstra aumento de sua expressão entre 30-60 min após lesão da pele. Áreas com hemorragia aumentam sua expressão. Lesões *post-mortem* também apresentam aumento do TGF beta-1. É bom para determinar a reação vital de uma lesão, mas para a sua melhor avaliação seriam necessárias amostras de controle[3,9,33].

**Ubiquitina (Ub)**

Proteína constitucional de todos os eucariotas, considerada uma proteína de estresse. Ou seja, surge após agressões geradas por hipertermia, estresse químico ou mecânico. Amostras Ub-positivas com mais de 30% de expressão podem indicar injúria com 7-14 dias[33].

**Ki-67**

Proteína relacionada à proliferação celular. Fibroblastos positivos para essa proteína permitem datar lesões de 1,5 dias, segundo Betz et al[33].

## CONCLUSÃO

Por se tratar de um tema recorrente no campo médico-legal, a determinação do tempo de ferimentos é um tema com muito a ser explorado. Ao meu ver, esta ainda é uma área de estudo com poucos pesquisadores. Como visto, a modernização das técnicas de rastreio de substâncias é de fundamental importância para esse tipo de estudo.

Muitas substâncias apontadas nesse estudo demonstram potencial como as interleucinas 8 e 10. Entretanto, a maioria delas isoladamente não confere segurança para que o tempo decorrido de uma lesão seja afirmado. Em condições ideais, o tempo de uma lesão deveria ser estimado através da análise de vários marcadores para tornar essa aferição o mais precisa possível, posto que um único marcador não se demonstra totalmente confiável.

Tendo em vista que na realidade brasileira tais pesquisas são de difícil acesso, devemos sempre valorizar uma boa anamnese e exame físico do paciente assistido, métodos esses que por mais avanços técnicos que existam jamais serão obsoletos.

## REFERÊNCIAS

1. Wang LL, Zhao R, Liu CS, Liu M, Li SS, Li JY, et al. A fundamental study on the dynamics of multiple biomarkers in mouse excisional wounds for wound age estimation. J Forensic Leg Med. 2016 Jan 30 ;39:138-46.

2. Fronczek J, Lulf R, Korkmaz HI, Witte BI, van de Goot FR, Begieneman MP, Krijnen PA, Rozendaal L, Niessen HW, Reijnders UJ. Analysis of morphological characteristics

and expression levels of extracellular matrix proteins in skin wounds to determine wound age in living subjects in forensic medicine. Forensic Sci Int. 2014 Nov 22. 246:86-91.
3. Casse JM, Martrille L, Vignaud JM, Gauchotte G. Skin wounds vitality markers in forensic pathology: An updated review. Med Sci Law. 2015 Jun 21;56 (2): 2 -10
4. Rozendaal L, Krijnen PA, Niessen HW1.A new method to determine wound age in early vital skin injuries: a probability scoring system using expression levels of Fibronectin, CD62p and Factor VIII in wound hemorrhage. Forensic Sci Int. 2014 Nov;244:128-35.
5. Kondo. T. Timing of skin wounds. Legal Medicine. 2006 nov. 09; 109–114.
6. London BK. Forensic Pathology, Edward Arnold, Med. 37 (1979) 45–54. London, 1996, pp. 133–169
7. Silveira PR. Traumatologia Médico-Legal. Revista de Criminologia e Ciências Penitenciárias; vol. 2; n. 3; 2008. Disponível em: http://www.procrim.org/revista/index.php/COPEN/article/view/99/html. Acesso em: 05.12.2018.
8. Ohshima T. Forensic wound examination. Forensic Sci Int. 2000 Sep 11;113(1-3):153-64.
9. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738-46.
10. Marin V, Montero-Julian FA, Grès S, Boulay V, Bongrand P, Farnarier C, Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6Ralpha autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin. J Immunol 2001;167:3435-42.
11. Sen CK, Roy S. Wound healing. In: Rodriguez E, Losee J, Neligan PC, editors. Plastic Surgery: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery. 3rd ed. Vol. 3. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 240-66.
12. Bennett JS, Berger BW, Billings PC. The structure and function of platelet integrins. J Thromb Haemost 2009;7 Suppl 1:200-5.
13. He S, Blombäck M, Bark N, Johnsson H, Wallén NH. The direct thrombin inhibitors (argatroban, bivalirudin and lepirudin) and the indirect Xa-inhibitor (danaparoid) increase fibrin network porosity and thus facilitate fibrinolysis. Thromb Haemost 2010;103:1076-84.
14. Marin V, Montero-Julian FA, Grès S, Boulay V, Bongrand P, Farnarier C, Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6Ralpha autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin. J Immunol 2001;167:3435-42.
15. Mirastschijski U, Jokuszies A, Vogt PM. Skin wound healing: repair biology, wound and scar treatment. In: Rodriguez E, Losee J, Neligan PC, editors. Plastic Surgery: Craniofacial, Head and Neck Surgery and Pediatric Plastic Surgery. 3rd ed. Vol. 3. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 268-96.
16. Petreaca ML, Yao M, Liu Y, Defea K, Martins-Green M. Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. Mol Biol Cell 2007;18:5014-23.
17. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nat Rev Immunol 2006;6:173-82.

18. Conus S, Perozzo R, Reinheckel T, Peters C, Scapozza L, Yousefi S, Simon HU. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation. J Exp Med 2008;205:685-98.
19. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends Cell Biol 2005;15:599-607.
20. Petreaca ML, Yao M, Ware C, Martins-Green MM. Vascular endothelial growth factor promotes macrophage apoptosis through stimulation of tumor necrosis factor superfamily member 14 (TNFSF14/LIGHT). Wound Repair Regen 2008;16:602-14.
21. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. Adv Wound Care (New Rochelle) 2013;2:327-47.
22. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. Vet Dermatol 2001;12:303-13.
23. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. Annu Rev Cell Dev Biol 2001;17:463-516.
24. Gurtner GC. Wound healing: normal and abnormal. In: Thorne CH, Bartlett SP, Beasley RW, Aston SJ, Gurtner GC, Spear SL, editors. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 15-22.
25. Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. Adv Exp Med Biol 2014;802:5-29.
26. Wojtowicz AM, Oliveira S, Carlson MW, Zawadzka A, Rousseau CF, Baksh D. The importance of both fibroblasts and keratinocytes in a bilayered living cellular construct used in wound healing. Wound Repair Regen 2014;22:246-55.
27. Lau YK, Gobin AM, West JL. Overexpression of lysyl oxidase to increase matrix crosslinking and improve tissue strength in dermal wound healing. Ann Biomed Eng 2006;34:1239-46.
28. Thiruvoth FM, Mohapatra DP, Sivakumar DK, Chittoria RK, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. Plast Aesthet Res 2015;2:250-6.
29. Coons AH, Creech HJ, Jones RN. Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. Proc Soc Exp Biol. 1941;47:200–2.
30. Shi, S. R., Shi, Y., & Taylor, C. R. (2011). Antigen retrieval immunohistochemistry: review and future prospects in research and diagnosis over two decades. The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society, 59(1), 13-32.
31. Rajendran . Shafer's textbook of oral pathology.6th edition.India:Elsevier;2009. p. 932
32. Garibyan, L., & Avashia, N. (2013). Polymerase chain reaction. The Journal of investigative dermatology, 133(3), 1-4.
33. Kondo. T. Timing of skin wounds. Legal Medicine. 2006 nov. 09; 109-114.
34. Grellner W, Vieler S, Madea B. Transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta1) in the determination of vitality and wound age: immunohistochemical study on human skin wounds. Forensic Sci Int. 2005 Oct 29; ;153(2-3):174-80.
35. van de Goot FR, Korkmaz HI, Fronczek J, Witte BI, Visser R, Ulrich MM et al.A new method to determine wound age in early vital skin injuries: a probability scoring system using expression levels of Fibronectin, CD62p and Factor VIII in wound hemorrhage. Forensic Sci Int. 2014 Nov;244:128-35.

# PRINCIPAIS FATORES PARA A ESCOLHA DA RESIDÊNCIA MÉDICA: UM LEVANTAMENTO COM OS ACADÊMICOS DO UNIFESO

## *MAIN FACTORS RELATED TO THE CHOICE OF MEDICAL RESIDENCY SPECIALTY: A SURVEY INVOLVING THE UNIFESO ACADEMICS*

***Mario C. A. Perez[1]; Gustavo C. Defáveri[2]***

Palavras Chaves: Internato e Residência; Escolha da Profissão; Educação Médica.
Keywords: Internship and Residency; Career Choice; Education, Medical.

**RESUMO**

**Introdução:** A modalidade conhecida como Residência Médica constitui-se em um tipo de ensino de pós-graduação, organizado na forma de cursos de especialização. A escolha da especialidade médica por parte do estudante de Medicina é uma tarefa difícil, dada a importância que tem na definição da carreira médica. Nesse contexto, diversos estudos têm sido realizados com a proposta de analisar os fatores que influenciam esta escolha. Esta pesquisa se justifica pela necessidade de buscar informações que possam definir os principais determinantes na escolha das especialidades médicas entre os graduandos de Medicina. **Objetivo:** Levantar os principais fatores que influenciam o acadêmico de Medicina do UNIFESO na escolha da sua especialidade. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, realizado com 143 alunos de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) que responderam um questionário através da ferramenta virtual 'Google Forms', durante os meses de agosto de 2018 a dezembro de 2018. **Resultados:** Os fatores determinantes da escolha que alcançaram significância estatística foram: *realização pessoal, afinidade com o assunto, mercado de trabalho, rotina da especialidade* e, principalmente, *qualidade de vida.* **Conclusão:** A decisão da escolha da especialidade médica é algo extremamente difícil, sendo altamente influenciada por fatores que envolvem o estilo de vida do médico. Apesar disso, acreditamos que esse processo de escolha possa ser, de certa forma, influenciado pela Academia, seja através do convívio com os docentes e/ou práticas existentes em diversos cenários.

[1] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. mcastroalvarez@globo.com.
[2] Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. gucarrizo@gmail.com.

## ABSTRACT

**Background:** The modality known as Medical Residency represents a kind of post-graduate education, structured in the form of specialization courses. Choosing the medical specialty is a difficult task, given its impact on defining a medical career. In this context, several studies have been carried out with the proposal to analyze the factors that influence such choice. This research is justified by the need to seek information that can define the main determinants related to the choice of medical specialties between medical graduation students. **Aims:** To identify the main factors that influence the medical student of UNIFESO in the decision making process about their specialty. **Methods:** This is a cross-sectional epidemiological study carried out with 143 medical students from the Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). All students answered an individual questionnaire through the virtual tool 'Google Forms' between August 2018 and December 2018. **Results:** Determinant factors that proved to be statistically significant in such decision process were: personal accomplishment, affinity with the subject, labor market, specialty routine, and particularly quality of life. **Conclusion:** The choice of medical specialty is extremely difficult and highly influenced by factors that relate to the specialists' particular lifestyles. In spite of this, we believe that this process of decision making can be influenced to some extent by the Academy, either through the fellowship with medical teachers or through practices performed in several diverse scenarios.

## INTRODUÇÃO

A modalidade conhecida como Residência Médica, segundo a Lei 6.932, de 1981, constitui-se num tipo de ensino de pós-graduação, organizado na forma de cursos de especialização, caracterizado por treinamento em serviço, sob a responsabilidade de instituições de saúde, com a orientação de profissionais médicos de presumida qualificação ética e profissional.[1,2] Seu objetivo fundamental é preparar o médico para sua atuação na prática clínica.[3] A partir de 1977, o órgão que regula o programa de Residência Médica, estabelecendo regras e critérios de credenciamento, é o Conselho Nacional de Residência Médica (CNRM) [4].

O Conselho Federal de Medicina, em 2011, reconheceu 53 especialidades médicas, que devem contar com no mínimo dois anos de formação, e 52 áreas de atuação, com no mínimo um ano de formação [5,6]. Diante do grande número de especialidades e subespecialidades existentes, que se caracterizam por diferenças na área de atuação, no ambiente de trabalho e na variedade dos pacientes atendidos, a

escolha da especialidade médica é uma tarefa difícil para o estudante ou o recém-formado em Medicina, dada a importância que tem na definição da sua carreira.[5,7]

A escolha da especialidade a ser seguida na Residência Médica pode ocorrer bem antes da entrada do aluno em um curso de Medicina, pelo conhecimento empírico da sociedade, através de vivência interpessoal e cultural.[8] Todavia, é durante o período de desenvolvimento do curso de Medicina que a vivência com a realidade e o acesso às diversas áreas da atuação médica norteiam a tomada de decisão, o que geralmente acontece no terceiro ou quarto ano da graduação.[7,8]

Nesse contexto, diversos estudos têm sido realizados com a proposta de analisar os fatores que influenciam tal escolha.[5] Estes têm sido agrupados em fatores externos e internos. Entre os externos, destacam-se as características do mercado de trabalho, o retorno financeiro e a disponibilidade de programas de residência; já entre os fatores internos, descrevem-se aqueles relacionados com interesses, aptidões e valores próprios do responsável pela escolha.[7]

Como até hoje, há poucos estudos no Brasil sobre o tema, alguns artigos advogam que dentre esses diversos fatores, o estilo de vida chamado "controlável" tornou-se determinante como critério de seleção da especialidade [5-8]. O "*controllable lifestyle"* – algo como ter autonomia sobre a própria vida – é caracterizado por um viver com tempo pessoal livre, que pode ser aproveitado para a prática de atividades de lazer e convivência com a família, e maior controle sobre as horas semanais trabalhadas. Esses aspectos do estilo de vida parecem ser mais influentes do que fatores motivadores considerados mais tradicionais, como nível de remuneração, prestígio e duração da formação.[5,9]

No entanto, outros artigos afirmam que é a afinidade pessoal o principal motivo mencionado para a escolha da especialidade.[7] Geralmente, o estudante de Medicina ou o recém-formado tende a buscar uma especialidade cujas características intrínsecas correspondam às suas necessidades de autorrealização. Por conseguinte, os seus traços de personalidade assumem posição de destaque na compreensão dessa dinâmica.[7-10]

Vale lembrar que apesar das diversas opiniões, vários artigos sinalizam que os fatores determinantes para a decisão da especialidade se alteram de acordo com o sexo do estudante e o período da faculdade. No âmbito do gênero, os homens valorizaram mais o retorno financeiro, resultados terapêuticos imediatos e a possibilidade de emprego em instituições particulares, enquanto as mulheres atribuem maior importância

a uma carreira acadêmica e uma agenda mais regular.[5,11] Já em termos dos períodos cursados na faculdade, os fatores que mais influenciam a escolha da especialidade médica pelos alunos do primeiro ano têm sido descritos como a afinidade pessoal, influência dos pais e a renda financeira; no quarto ano, as principais influências relatadas têm sido a afinidade, a renda financeira, a influência de professores e a existência de tempo livre; por fim, para os alunos do sexto ano, os principais fatores envolvidos têm sido a renda financeira, a existência de tempo livre e afinidades pessoais.[8,12]

Destaca-se, que em geral, os resultados obtidos nos poucos estudos realizados no Brasil, com relação aos principais fatores envolvidos na escolha da especialidade médica, reafirmam os dados obtidos em outros países com características sociais e educacionais bastante diversas.[5,13]

O UNIFESO (Centro Universitário Serra dos Órgãos), através do seu Projeto Pedagógico do Curso (PPC), em acordo com as Diretrizes Nacionais do Curso de Graduação em Medicina – Conselho Nacional de Educação – MEC (Resolução nº 4 de 07/11/2001), tem por finalidade proporcionar ao estudante do curso de Medicina uma formação geral, humanista, crítica, reflexiva e ética, conferindo-lhe capacidade de atuar nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde, nos âmbitos individual e coletivo, com responsabilidade social e compromisso com a defesa da cidadania, da dignidade humana e da saúde integral do ser humano, tendo como transversalidade em sua prática, sempre, a determinação social do processo de saúde e doença.[8]

Pelo exposto, esta pesquisa se justifica pela necessidade de buscar informações que permitam definir os principais determinantes na escolha das especialidades médicas entre os estudantes de Medicina do UNIFESO, uma vez que essa decisão define a carreira profissional do médico, bem como sua qualidade de vida. Além disso, mediante o reconhecimento de tais fatores, acreditamos ser possível fornecer dados que permitam a esta instituição de ensino superior tecer estratégias que possam ser aplicadas, ao longo do processo do ensino médico, no sentido de auxiliar os estudantes da graduação nesse processo decisório, contribuindo para que haja uma melhor formação profissional, além de estimular o interesse dos recém-formados por certas áreas de atuação ainda pouco exploradas.

## OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é levantar os principais fatores que influenciam o

acadêmico do curso de graduação em Medicina do UNIFESO na escolha da sua especialidade médica. Nesse contexto, os objetivos específicos contemplados são: (1) Analisar, durante os diferentes períodos do curso médico, as prioridades na escolha da especialidade; (2) Avaliar a ocorrência (ou não) de mudanças na escolha da Residência Médica ao longo do curso; (3) Comparar os resultados obtidos com os dados apresentados em demais artigos acerca da temática; (4) Apresentar e discutir uma forma de auxiliar o médico em formação acerca da escolha de sua especialidade.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, com abordagem quantitativa e qualitativa, que foi realizado no período de agosto a dezembro de 2018. Nesse estudo, foram recrutados estudantes de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Teresópolis/RJ – cursando 3 fases distintas do curso médico: primeiro ano (1º e 2º períodos), terceiro ano (5º e 6º períodos) e sexto ano (11º e 12º períodos). Todos os estudantes arrolados responderam um questionário individual que lhes foi entregue durante o período de realização do estudo.

### Instrumento e Público-alvo

Os alunos-alvo da pesquisa foram recrutados por indicação dos representantes de suas respectivas turmas, sem a interferência dos autores do estudo, sendo a sua participação voluntária e sigilosa. No processo de recrutamento dos estudantes, contamos com a colaboração dos representantes das suas respectivas turmas. Após a indicação dos sujeitos da pesquisa, esses foram informados quanto ao objetivo do estudo. Todos assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido), após o que lhes foi oferecido o questionário virtual através da plataforma “Google Forms” (ANEXO A). As questões constantes desse questionário dizem respeito a informações sobre o gênero, idade, etnia, naturalidade, renda familiar, utilização de alguma forma de auxílio financeiro, convivência prévia com médicos próximos, realização de curso superior prévio, escolha da especialidade antes de entrar na faculdade de Medicina, mudança de escolha da especialidade médica durante a graduação e principais fatores envolvidos na decisão da especialidade.

### Análise Estatística

Os dados obtidos do questionário virtual foram organizados e analisados através de planilhas do Microsoft Excel® 2016. Foi procedida a estatística descritiva dos dados, sendo as variáveis apresentadas em valores percentuais e absolutos.

## Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi registrada na Plataforma Brasil, sendo em decorrência encaminhada ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do UNIFESO, aprovando-a através do CAAE: 04622618.3.0000.5247. Como já assinalado, todos os sujeitos da pesquisa assinaram o TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) previamente à coleta dos dados, respeitando a Resolução 466/2012 do CNS (Conselho Nacional de Saúde), que regulamenta as pesquisas que envolvem a participação de seres humanos em sua totalidade ou em suas partes, os envolvendo de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos. Além disso, os pesquisadores desse estudo se comprometeram com o sigilo das informações obtidas nos questionários, tendo acesso exclusivo às respostas, através da assinatura do TCUD (Termo de Comprometimento da Utilização de Dados), dessa forma respeitando, portanto, o Código de Nuremberg.

## Análise Bibliográfica

Para a complementação da pesquisa em seu contexto bibliográfico, incluindo a avaliação quanto à possível existência de artigos que pudessem corroborar ou não os dados obtidos no presente estudo, foi realizada busca nas bases de dados SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), utilizando como palavras-chave, na língua portuguesa: (a) internato e residência; (b) escolha da profissão; (c) educação médica. Os termos utilizados na busca foram identificados por meio da pesquisa no âmbito dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS – http://decs.bvs.br/).

## RESULTADOS

A amostra da pesquisa foi composta por um total de 143 alunos, sendo a sua distribuição – número absoluto (porcentagem em relação ao quantitativo total de estudantes) – segundo o período cursado na faculdade a seguinte: 26 (18,2%) alunos do 1º período; 25 (17,5%) do 2º período; 17 (11,9%) do 5º período; 21 (14,7%) do 6º período; 27 (18,9%) do 11º período; e 27 (18,9%) do 12º período. Os sujeitos da pesquisa foram separados em três grupos: primeiro ano (1º e 2º períodos); terceiro ano (5º e 6º períodos); e sexto ano (11º e 12º períodos). O primeiro grupo reuniu um total de 51 (35,7%) alunos, enquanto o segundo (terceiro ano) e o terceiro grupos (sexto ano) reuniram, respectivamente, 38 (26,6%) e 54 (37,8%) estudantes.

Quanto à distribuição entre os gêneros, 51 alunos (35,7%) pertenciam ao sexo

masculino e 92 (64,3%), ao feminino. É importante ressaltar que houve predomínio do sexo feminino em todos os grupos, correspondendo a 71% (36 estudantes) do primeiro ano, 63% (24) do terceiro ano e 59% (32) do sexto ano. As idades dos participantes variaram entre 17 e 39 anos, sendo todos os estudantes classificados em uma de cinco faixas etárias possíveis, todas com amplitude de 5 anos de intervalo, compreendendo idades entre 14 e 39 anos; houve predomínio da faixa etária compreendida entre 20 e 24 anos (45,5%). Com relação à renda familiar, foi perceptível o predomínio de uma renda acima de 10 ou mais salários mínimos (N = 67; 46,9%) – ver Tabela 1.

Quanto à presença de algum auxílio financeiro, seja através de incentivos governamentais e/ou institucionais, tem-se que 85 estudantes (59,4%) relataram não possuir nenhum tipo de auxílio; do restante, ou seja, daqueles que recebem algum tipo de auxílio, foram coletadas informações de 31 (21,7%) alunos com FIES (Financiamento Estudantil), 8 (5,6%) com ProUni (Programa Universidade para Todos), 8 (5,6%) com ProEnsino (Programa de Bolsas de Estudos Reembolsável) e 11 (7,7%) com descontos de funcionários. Analisando todos os questionários respondidos, observou-se que 79 (55,2%) pessoas não tinham histórico de qualquer familiar médico, ao passo que 83 (58%) estudantes não apresentavam contato prévio com amigos e/ou colegas médicos (Tabela 1).

**TABELA 1. Perfil sociodemográfico dos alunos do 1º, 3º e 6º anos do curso de Medicina do UNIFESO.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Sexo (%) | | | |
| Feminino | 71 | 63 | 59 |
| Masculino | 29 | 37 | 41 |
| Faixa etária predominante | 14-19 | 20-24 | 20-24/ 25-29* |
| Renda familiar (%) | | | |
| 0 a 3 salários | 12 | 5 | 9 |
| 4 a 6 salários | 8 | 16 | 22 |
| 7 a 9 salários | 29 | 37 | 22 |
| ≥ 10 salários | 51 | 42 | 46 |
| Auxílio financeiro (%) | | | |
| Sim | 22 | 13 | 78 |
| Não | 78 | 87 | 22 |
| Familiar/amigo médico (%) | | | |
| Sim | 46 | 42 | 42 |
| Não | 54 | 58 | 58 |

* Um mesmo número de alunos deste grupo foram classificados nas faixas etárias de 20-24 e 25-29 anos.

Com relação à escolha da especialidade, tem-se que 81 (56,6%) alunos já sabiam qual especialidade seguir antes de entrar na faculdade; desses, o maior percentual correspondeu à pediatria (17,9%), seguido por cardiologia (10,5%) e, em terceiro lugar, cirurgia geral (8,4%). Do total de participantes, 54 (37,8%) acabaram por mudar de especialidade durante o curso de graduação, não seguindo, portanto, a área planejada; oitenta e três (58%) mantiveram suas escolhas iniciais, e 6 (4,2%) se abstiveram de responder à pergunta. Das pessoas que mudaram de especialidade, num geral, a nova área mais escolhida foi a clínica (26,9%), seguida da área cirúrgica (24,4%) e, em terceiro lugar, a ginecologia e obstetrícia (12,9%); é importante assinalar, contudo, que aproximadamente 2,1% dos estudantes que mudaram de área preferiram se abster de responder à questão sobre a área escolhida, por não terem definido ainda a área a seguir. Um dado relevante a ser considerado é que os homens, apesar de sua menor representatividade na amostra quando comparada à das mulheres (viés de seleção), foram aqueles que revelaram uma menor chance de mudança de especialidade durante a graduação.

Os fatores relacionados à escolha da especialidade foram avaliados pelos alunos quanto à sua influência e importância, sendo analisados os resultados entre os estudantes que mudaram a sua escolha e entre os que mantiveram a sua opção de Residência Médica. Esses dados estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2. Importância relativa dos fatores que influenciaram a escolha da especialidade médica entre os estudantes que mantiveram ou mudaram sua escolha inicial.**

| | | |
|---|---|---|
| Probabilidade de proporcionar realização pessoal | 15,6 | 11,6 |
| Afinidade com o assunto, por experiências prévias | 10,5 | 9,9 |
| Existência de mercado de trabalho favorável | 10,2 | 5,6 |
| Características próprias do desempenho da especialidade | 8,3 | 9,2 |
| Frequência do contato com os pacientes | 7,2 | 6,3 |
| Melhor qualidade de vida proporcionada | 6,7 | 8,9 |
| Grau da remuneração financeira ou rapidez do retorno financeiro | 6,0 | 4,6 |
| Maior possibilidade de desenvolver ações sociais | 5,6 | 3,3 |

| | | |
|---|---|---|
| Modalidade do trabalho desenvolvido | 5,4 | 5,3 |
| Estilo de vida proporcionado ao profissional da área | 5,1 | 6,3 |
| Grau de habilidades manuais exigidas | 3,9 | 4,3 |
| Local de moradia | 3,3 | 3,0 |
| Intensidade ou carga horária de trabalho semanal | 2,6 | 2,6 |
| Grau de dependência de terceiros no exercício das funções (trabalho em equipe x trabalho individual) | 2,1 | 2,0 |
| Possibilidade de ingresso direto | 1,9 | 3,3 |
| *Status* social proporcionado | 1,4 | 1,0 |
| Duração da formação na especialidade | 1,2 | 2,3 |
| Intensidade da pressão sofrida no exercício da especialidade | 1,2 | 1,7 |
| Maior disponibilidade de tempo livre | 1,1 | 3,0 |
| Influência de professores da faculdade | 0,7 | 5,9 |

Além disso, os fatores relacionados à escolha da especialidade foram agrupados segundo o momento vivenciado pelos estudantes durante a graduação (1º, 3º ou 6º ano), com o intuito de avaliar quais fatores se alteraram ao longo do curso, sempre contrapondo os dados dos estudantes que mantiveram sua escolha contra os daqueles que alteraram a mesma. Os dados obtidos estão agrupados na Tabela 3.

**Tabela 3. Porcentagem dos fatores que influenciaram a escolha da especialidade médica estratificada por grupos de períodos ao longo da graduação e segundo a manutenção ou não da escolha.**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **FATORES (%)** | Mantiveram a escolha | Alteraram a escolha | Mantiveram a escolha | Alteraram a escolha | Mantiveram a escolha | Alteraram a escolha |
| Probabilidade de proporcionar realização pessoal | 16 | 12 | 15 | 17 | 15 | 10 |
| Afinidade com o assunto, por experiências prévias | 11 | 14 | 10 | 10 | 9 | 9 |
| Existência de mercado de trabalho favorável | 9 | 5 | 11 | 5 | 11 | 6 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Características próprias do desempenho da especialidade | 10 | 7 | 9 | 12 | 6 | 9 |
| Frequência do contato com os pacientes | 6 | 7 | 8 | 8 | 7 | 5 |
| Maior qualidade de vida proporcionada | 8 | 12 | 5 | 5 | 6 | 9 |
| Grau da remuneração financeira ou rapidez do retorno financeiro | 4 | 7 | 8 | 7 | 6 | 3 |
| Maior possibilidade de desenvolver ações sociais | 7 | 7 | 7 | 5 | 3 | 2 |
| Modalidade do trabalho desenvolvido | 7 | 7 | 6 | 5 | 4 | 5 |
| Estilo de vida proporcionado ao profissional da área | 3 | 2 | 5 | 5 | 7 | 7 |
| Grau de habilidades manuais exigidas | 4 | 5 | 3 | 2 | 4 | 5 |
| Local de moradia | 4 | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 |
| Intensidade ou carga horária de trabalho semanal | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| Grau de dependência de terceiros no exercício das funções (trabalho em equipe x trabalho individual) | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 |
| Possibilidade de ingresso | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 5 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| direto | | | | | | |
| Status social proporcionado | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 |
| Duração da formação na especialidade | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| Intensidade da pressão sofrida no exercício da especialidade | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Maior disponibilidade de tempo livre | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 |
| Influência de professores da faculdade | 0 | 5 | 0 | 7 | 2 | 6 |

Correlacionando os principais fatores possivelmente relacionados à escolha da Residência Médica com a renda familiar mais prevalente no estudo, ou seja, uma renda >10 salários, percebe-se que o principal fator para aqueles que mantiveram a escolha da especialidade foi a "probabilidade de proporcionar realização pessoal" (15,6%), seguido de "afinidade com o assunto, por experiências prévias" (11,4%) e, em terceiro lugar, "existência de mercado de trabalho favorável" (10,4%); já para aqueles que acabaram optando por alterar sua especialização, tem-se que o principal fator foi a "probabilidade de proporcionar realização pessoal" (11,5%), seguido de "características próprias do desempenho da especialidade – área de atuação/rotina" (10,8%) e, por fim, a "afinidade com assunto, por experiências prévias" (8,5%).

Comparando-se a importância relativa de tais fatores nos 2 gêneros entre os estudantes que mantiveram sua escolha de especialidade, tem-se que os fatores mais relevantes para os homens foram: "probabilidade de proporcionar realização pessoal" (13,2%), "afinidade com o assunto, por experiências prévias" (9,6%) e "existência de mercado de trabalho favorável" (9,6%). Já para as mulheres, os mesmos fatores foram relevantes, havendo alteração somente da porcentagem, observando-se a "probabilidade de proporcionar realização pessoal" em 17,3% dos estudantes, "afinidade com o assunto, por experiências prévias" em 11,1% e "existência de mercado de trabalho favorável" em 10,5%. Numa mesma análise restrita aos estudantes que alteraram sua opção de especialidade médica, constatamos que os principais fatores para os homens foram: "afinidade com o assunto, por experiências prévias" (11,2%), "maior qualidade de vida proporcionada" (10,1%) e, empatadas, a "probabilidade de proporcionar realização pessoal" e "características próprias do desempenho da especialidade" (9,0%). Já entre

as mulheres, observamos em primeiro lugar a “probabilidade de proporcionar realização pessoal” (12,6%), em segundo a “afinidade com o assunto, por experiências prévias” empatada com “características próprias do desempenho da especialidade” (9,3%) e, em terceiro lugar, uma “maior qualidade de vida proporcionada” (8,4%).

## DISCUSSÃO

A escolha da especialidade da Residência Médica é diretamente proporcional à intensidade da vivência interpessoal e cultural da pessoa. Isto significa que ela é determinada por concepções prévias baseadas nas experiências que os estudantes tiveram sobre determinada especialidade ao longo de sua vida acadêmica e/ou pessoal.

É durante o curso de Medicina que muitos estudantes conseguem vivenciar a verdadeira realidade que terão que enfrentar em relação a cada especialidade médica, possibilitando-lhes, assim, um maior embasamento para a escolha da área específica a ser vivida. Contudo, é válido ressaltar que, atualmente, há mais de 53 especialidades regulamentadas e que nem todas as faculdades de Medicina permitem o contato do acadêmico com todas as especialidades existentes, o que de certa forma direciona o estudante para especialidades mais básicas e mais generalistas.

A maioria dos estudos, como os publicados por Sousa *et al* e Cruz *et al*, demonstraram que há um grande número de alunos que acabam por alterar sua escolha inicial da especialidade durante o curso da faculdade.[8,12] Nosso estudo, contudo, encontrou resultados contrários a tais publicações, observando-se que a maioria dos acadêmicos do UNIFESO mantiveram a escolha da especialidade pretendida antes de adentrar no curso de medicina. Além disso, nossos dados tornam possível afirmar que, seja entre os estudantes que mudaram suas escolhas iniciais de especialidade, seja naqueles que as mantiveram, os fatores mais influentes para a tomada de decisão não se alteraram, permanecendo como fatores determinantes mais importantes a “probabilidade de proporcionar realização pessoal” e “afinidade com o assunto, por experiências prévias”. Vale ressaltar que, entre aqueles estudantes que optaram por alterar sua especialização durante o curso, o papel representado pelos professores da instituição no processo decisório foi extremamente relevante, saltando de 0,7% naqueles que mantiveram a escolha inicial para 5,94% naqueles que a modificaram, demonstrando, assim, a importância que o educador tem na formação médica, nos valores morais e éticos dos acadêmicos.

É importante destacar que os fatores intrínsecos do exercício da Residência

Médica influenciaram pouco ou quase não exerceram influência na escolha acadêmica da especialidade; isso pode ser exemplificado pela observação da similaridade das porcentagens representadas, entre os estudantes que mantiveram a escolha inicial e aqueles que a modificaram, pelos fatores "possibilidade de ingresso direto" (1,93% *versus* 3,3%) e "duração da formação na especialidade" (1,23% *versus* 2,31%), que não se mostraram tão relevantes na pesquisa. É válido ressaltar, contudo, que apesar de representar uma baixa porcentagem no geral, tais fatores se demonstraram mais importantes entre os alunos do sexto ano, seguido por aqueles do terceiro e, finalmente, pelos do primeiro ano. Isso sugere que os alunos do sexto ano, por possuírem maior experiência, principalmente através da interação com residentes no hospital-escola, além de já terem vivenciado um longo período de instrução, levam em consideração tais fatores.

Como já explicitado, através do presente estudo, percebeu-se que a maioria dos estudantes da amostra pesquisada possuem uma renda salarial familiar maior que 10 salários mínimos, logo, pertencentes às classes socioeconômicas A e B – o que nada mais representa do que um provável reflexo da natureza do UNIFESO como instituição particular de ensino superior, com seus inerentes elevados custos de manutenção de matrícula ativa –, assim como revelado nos estudos apontados por Ferreira *et al.*[16] Diferentemente de outros estudos previamente realizados, esse perfil de renda mais elevada não levou os acadêmicos recrutados a escolher residências que permitissem um maior ganho financeiro; pelo contrário, este fato fez com que o fator "grau da remuneração financeira ou rapidez do retorno financeiro" não se fizesse representar entre os 5 primeiros fatores essenciais na escolha, nessa população. Ademais, pode-se perceber que os fatores relacionados à realização pessoal, afinidade, mercado de trabalho e área de atuação se mantiveram como os mais influentes.

Analisando a Tabela 3, percebe-se uma diferença de perspectivas entre os alunos do primeiro, terceiro e sexto anos. A maior discrepância aconteceu entre o primeiro e sexto ano, o que demonstra que a vivência durante o curso de Medicina influencia diretamente na escolha da especialidade. Os fatores que apresentaram maiores diferenças de importância relativa entre os estudantes dos 3 grupos diferentes de período da (ano) cursado foram a "maior possibilidade de desenvolver ações sociais" e "estilo de vida proporcionado ao profissional da área". Nesse sentido, percebe-se que os alunos do primeiro ano priorizam mais as ações sociais do que aqueles do último ano, enquanto, em contrapartida, os alunos do sexto ano dão prioridade ao estilo de vida.

Watte *et al.* e Dorsey *et al.* defendem que os acadêmicos anseiam por possuir um maior poder de controle sobre a própria vida – ou, como os mesmos chamam, terem um *controllabe lifestyle* –, o que torna esse fator um elemento categórico para a escolha da especialidade.[9,17] Nossa pesquisa corrobora essa tese, demonstrando que fatores relacionados à carga horária de trabalho, rotina, área de atuação, existência de tempo livre, dentre outros, foram considerados relevantes por uma porcentagem relevante dos estudantes, totalizando cerca de 30,4% entre aqueles que mantiveram sua escolha inicial e 37,0% naqueles que alteraram a sua opção. Diante disso, podemos afirmar que os estudantes estão mais tendenciosos a definir sua escolha por especialidades que permitam possuir uma melhor qualidade de vida, possibilitando-lhes uma melhor organização de suas vidas entre os planos profissional e pessoal. Com o exposto, é possível perceber que, cada vez, mais os desejos e anseios da geração atual se diferem daqueles de gerações antigas, levando-a a priorizar a qualidade de vida sobre o grau de remuneração.

Outra questão relevante é o *status* social. Historicamente, a profissão médica sempre esteve em um patamar elevado na sociedade, sendo vista com bastante prestígio e respeito. Por conta disso, em gerações anteriores – mais especificamente aquelas nascidas antes da década de 80 –, o *status* social influenciava fortemente na escolha da especialidade e, em consequência, da Residência Médica. No entanto, em nossa pesquisa, o fator "*status* social proporcionado" teve uma representação relativamente baixa como fator determinante da escolha da especialidade, tanto nos alunos que mantiveram sua escolha inicial, como naqueles que a alteraram, com porcentagens respectivamente de 1,40% e 0,9%, corroborando a ideia de que houve uma mudança de pensamento nas gerações atuais. Tal fato pode ser mais uma vez comprovado através da análise da Tabela 3, na qual os alunos mais novos da pesquisa (primeiro ano) não pontuaram tal fator nem em 1% como fator de influência decisiva.

Ao analisarmos a Tabela 2, outro ponto merece ser levado em consideração. Percebe-se que o fator "existência de mercado de trabalho favorável" possui pouca influência na escolha da Residência Médica por parte dos alunos, representando somente 3,0% e 3,3% como fator determinante da escolha da especialidade, respectivamente, entre os alunos que mantiveram a escolha e aqueles que a alteraram. Comparando a importância relativa de tal fator entre os diferentes anos cursados na graduação médica (Tabela 3), o mesmo se revelou mais importante entre os alunos que mantiveram a escolha da Residência Médica; para aqueles que mudaram sua opção de

especialidade, houve uma queda da importância, principalmente entre os alunos do terceiro ano.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo indicam que a decisão da escolha da especialidade médica é algo extremamente difícil, dinâmico e altamente influenciado por fatores que envolvem o estilo de vida do médico, estando, por conseguinte, relacionado aos anseios pessoais dos acadêmicos. Apesar disso, acreditamos que esse processo de escolha possa ser, de certa forma, influenciado pela Academia, seja através dos professores, seja através das práticas existentes nos diversos cenários. Assim, é possível crer que a Faculdade de Medicina pode auxiliar o estudante nessa escolha, através, por exemplo, da realização de palestras, jornadas e/ou congressos que tenham enfoque no esclarecimento do corpo discente acerca das características próprias do exercício das diferentes especialidades. Acreditamos, ainda, que isso deve ser realizado de forma precoce, se iniciando nos períodos mais iniciais do ciclo médico, com o intuito de que os acadêmicos, ao chegarem ao final da faculdade, tenham uma escolha definida ou, pelo menos, uma noção minimamente fundamentada do que buscar num futuro próximo.

## REFERÊNCIA

1. Berger CB, Dallegrave D, Filho EDC, et al. A formação na modalidade residência médica: contribuições para a qualificação e provimento médico no brasil. Rev Bra Med Fam Com 2017; 12(39):1-10.
2. Koch VWK, Filho UD, Bollela VR. Avaliação do programa de residência médica do departamento de pediatria da faculdade de medicina da universidade de São Paulo. Rev Bra Edu Med 2011; 35(4):454-59.
3. Rasslan S, Arakaki MS, Rasslan R, et al. Perfil do residente de cirurgia geral: quais as mudanças no século XXI? Rev Col Bras Cir 2018; 45(2):e1706. [capturado 01 de jun. 2018]; Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v45n2/pt_1809-4546-rcbc-45-02-e1706.pdf
4. Silva GCCS, Kosch HA, Sous EG. Perfil do médico em formação em radiologia e diagnóstico por imagem. Rad Bra 2007; 40(2):99 – 03.
5. Corsi PR, Fernandes EL, Intelizano PM, et al. Fatores que influenciam o aluno na escolha da especialidade médica. Rev Bra Edu Med 2014; 38(2): 213-20.
6. Sobral DT, Wanderley MS. Escolha de ginecologia e obstetrícia por graduandos da universidade de Brasília: um estudo de influencias numa série histórica. Rev Bra Edu Med 2008; 32(4):452 – 61.
7. Caires IS, Goldberger BU, Colares MFA, et al. Tradução, adaptação, validação e avaliação para uso no brasil de um instrumento britânico de auxílio à escolha da

especialidade médica. Rev Bra Edu Med 2017; 41(3):379-89.
8. Sousa IQ, Silva CP, Caldas CAM. Especialidade médica: escolhas e influências. Rev Bra Edu Med 2014; 38(1):79-6.
9. Watte G, Manfroi WC, Machado, CLB, et al. Componentes determinantes na escolha da especialização em novos profissionais médicos. Rev Bra Edu Med 2015; 39(2):193-95.
10. Ribeiro MMF, Leal SS, Diamantino FC, Bianchi HA. A opção pela medicina e os planos em relação ao futuro profissional de estudantes de uma faculdade pública brasileira. Rev Bra Edu Med 2011; 35(3):405-11.
11. Silva MSC, Deslandes A, Sanchez, ASF, et al. Fatores e motivações associados à escolha da especialidade pediatria. Rev Bra Edu Med 2014; 38(4): 427 – 34.
12. Cruz JAS, Sandy NS, Vannucchi TR, et al. Fatores determinantes na escolha da especialidade médica no Brasil. Rev Med 2010; 89(1):32-2.
13. Moreira SNT, Nogueira CA, Tertulino FF, Tertulino FMF, Vilar MP, Azevedo GD. Processo de significação de estudantes do curso de medicina diante da escolha profissional e das experiencias vividas no cotidiano acadêmico. Rev Bra Edu Med 2006; 30(2):14 – 9.
14. Doczy AP, Gama CRB, Cristel EC, et al. Projeto pedagógico do curso de medicina. Fun Edu Ser dos Org 2017.
15. Ferreira RA, Perret-Filho LA, Goulart EMA, Valadão MMA. O estudante de medicina na universidade federal de minas gerais: perfis e tendências. Rev Ass Med Bra 200; 46(3):224-31.
16. Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW. Influence of controllable lifestyle on recent trends in specialty choice by US medical student. JAMA 2013; 290(9):1173-8

# ONCOLOGIA INTEGRATIVA: UMA PRÁTICA EM EXPANSÃO

*INTEGRATIVE ONCOLOGY: AN EXPANSION PRACTICE*

***Lygia T. H. Mendonça[1] Rodrigo J. D. Tavares[2]***

Descritores: Medicina integrativa; Oncologia integrativa; Neoplasias.
*Keywords: Integrative medicine; Integrative oncology; Neoplasms*

**RESUMO**

**Introdução**: A oncologia integrativa (OI) foi criada a partir da medicina integrativa, e tem sido utilizada como aliado no tratamento contra o câncer, visando aumentar suas chances de cura, além de proporcionar maior bem-estar e reduzir os efeitos colaterais causados por seus procedimentos convencionais. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão integrativa de literatura buscando reunir os principais trabalhos sobre Oncologia Integrativa (OI), trazendo aos leitores a oportunidade de conhecer e sobre essa nova especialidade médica. **Métodos:** Para a pesquisa foi utilizado o banco de dados do Portal Regional da BVS utilizando as palavras: "Medicina Integrativa", "Oncologia Integrativa" e "Neoplasias". Após utilização de filtros, apenas quatro eram compatíveis com o tema apresentado. **Resultados:** Foram encontrados 242 artigos. Utilizei como critérios de inclusão: Textos completos, artigos publicados em inglês e português, artigos publicados no Brasil e na América do Norte, e resumos disponíveis na base de dados utilizada nos últimos cinco anos, o que se resumiu a oito artigos, destes, apenas quatro tinham relevância ao estudo. **Conclusão:** O papel da oncologia integrativa é construir um plano de ações que potencialize a cura e a saúde do paciente, unindo ao tratamento convencional, terapias complementares e tradicionais. Além de trazer o que já é natural do ser humano, como por exemplo a importância da respiração na redução do estresse, e validar esse conceito como parte fundamental em seu processo de cura.

**ABSTRACT**

**Background**: Integrative oncology (OI) was created from integrative medicine, and has been used as an ally in cancer treatment to increase its chances of cure, and to provide

[1] Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO
[2] Prof. do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

greater well-being and reduce the side effects caused by its conventional procedures. **Aims**: The objective of this work is to make an integrative review of literature in order to gather the main works on Integrative Oncology (OI), bringing readers the opportunity to learn about this new medical specialty. **Methods**: The database was used for the Regional Portal of the VHL using the words: "Integrative Medicine", "Integrative Oncology" and "Neoplasms." After using filters, only four were compatible with the presented theme. **Results**: I used 242 articles as inclusion criteria: Full texts, articles published in English and Portuguese, articles published in Brazil and North America, and abstracts available in the database used in the last five years, articles, of which only four were relevant to the study. **Conclusion**: The role of integrative oncology is to build a plan of action that enhances the healing and health of the patient by joining conventional treatment, complementary therapies. In addition to bringing what is already natural of the human being, such as the importance of breathing in reducing stress, and validate this concept as a key part of your healing process.

## INTRODUÇÃO

O termo oncologia integrativa, cunhado pelo Dr. Robert Wittes, diretor da unidade de tratamento e diagnóstico do câncer do *National Cancer Institute* (NCI) em 2000[2], surgiu a partir da medicina integrativa, o qual é uma evolução da medicina alternativa e complementar. A medicina alternativa abrange as terapias não convencionais e tem como base uma substituição da medicina convencional. Já a medicina complementar, permite associar técnicas alternativas à medicina convencional. Porém nenhuma delas traduz a essência da medicina integrativa, que utiliza práticas baseadas em evidências de forma integrada a medicina convencional, e tem a intenção de proporcionar ao paciente um melhor bem-estar em todas as suas dimensões, através do equilíbrio do corpo, mente e espírito[3].

Na perspectiva do cuidado da medicina integrativa, o paciente e o médico são parceiros e corresponsáveis na busca da resolução do problema, do processo de cura, do controle e melhora dos sintomas[3]. Considera-se todos os fatores que influenciam a saúde, doença e bem-estar, como corpo (alimentação, sono reparador e atividade física), mente (meditação, respiração), espírito e inserção na comunidade (apoio social e parte emocional).[3]

O paciente começa a ser visto como parte do processo de cura, incentivando-se o autoconhecimento e o autocuidado. Se propõem uma abordagem diagnóstica e

terapêutica fundamentada no uso apropriado da medicina convencional, baseado em evidências, e terapias complementares com comprovação científica[3]. Intervenções naturais, não-farmacológicas e não invasivas, principalmente, mudanças no estilo de vida devem sempre ser discutidas detalhadamente com os pacientes, e tentadas inicialmente.[3]

Atualmente, um grande desafio para a saúde pública mundial, é o câncer, o qual através de dados epidemiológicos, pode se concluir que sua incidência, prevalência, assim como gastos hospitalares tem crescido mais a cada ano.

A oncologia integrativa tem como proposta oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida, com foco na redução dos sintomas relacionados a própria doença, e ao seu tratamento[2]. Segundo o Instituto Nacional de câncer José de Alencar Gomes da Silva, os tratamentos convencionais incluem, cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia tem seus efeitos tóxicos mais localizados na área irradiada, mas estes podem ser maximizados caso esta modalidade seja combinada com a quimioterapia. Esta última baseia-se na administração de substâncias químicas que atuam em diferentes fases da divisão celular, e suas principais consequências físicas consistem em náuseas, vômitos, má nutrição, desequilíbrios acidobásico e hidroeletrolítico, além de fraturas e lesões no esôfago.[8]

A medicina integrativa oferece opções para reduzir esses efeitos colaterais, e proporcionar maior conforto e bem-estar aos pacientes oncológicos através de terapias de cinco categorias diferentes:

1.Uso de ervas, fitoterápicos vitaminas, suplementos e dietas específicas; 2. Técnicas mente-corpo, como yoga, meditação, mindfulness, musicoterapia, aromaterapia, dança e exercícios físicos; 3. Práticas de manipulação corporal, como massagens; 4. Terapias energéticas, como reiki, toque terapêutico e qigong.; 5. Terapias relacionadas as medicinas tradicionais, como medicina tradicional chinesa e medicina ayurvédica[2].

Através dessas técnicas, e com a visão de que o paciente é o foco da cura e não somente a doença, a oncologia integrativa tem como função a prevenção, tratamento e controle do câncer de forma personalizada para atender as necessidades de cada indivíduo com suas peculiaridades, ajudando a melhorar a sobrevivência e qualidade de vida desses pacientes.[4]

Há evidências de que as práticas complementares, quando somadas ao cuidado convencional podem estimular a efetividade do tratamento, reduzir os sintomas e ainda

ajudar a preveni-lo[2].

O câncer e o seu tratamento não afetam apenas o bem-estar físico do paciente, mas também todas as áreas da vida desse indivíduo, incluindo a sua saúde, a função psicológica, social, econômica e espiritual. [5]

Quando é dado o diagnóstico de câncer, os pacientes e suas famílias, passam por imensa angústia, preocupações e medos, o que levam a procurar todos os tratamentos oferecidos pela medicina, além de buscarem respostas através da espiritualidade, religiões e rituais diversos. Muitas vezes, o medo dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento desperta a busca por opções da medicina integrativa. [6]

A maioria dos profissionais que trabalham na área da oncologia reconhecem que o câncer tem um grande impacto na saúde geral e na função de seus pacientes, porém como otimizar o seu tratamento e diminuir os seus efeitos colaterais continua sendo um desafio para muitos médicos. [4]

Vários pacientes oncológicos fazem uso de terapias e produtos não convencionais, sem o conhecimento de seu médico, o que pode gerar influência sobre seu tratamento regular[2]. Há evidências de que certas modalidades podem interferir na eficácia da quimioterapia e/ou aumentar o risco de toxicidade, como algumas ervas, por exemplo Erva de São João, Passax Ginseng e o chá verde que contêm toxinas que interagem com diversas drogas. [7]

Dados obtidos em uma pesquisa realizada com oncologistas nos EUA, descobriu que menos da metade dos destes, conversam sobre essas práticas com seus pacientes, e muitos indicam que a falta de conhecimento a respeito do tema é uma barreira para iniciar essas discussões.[6]

Dessa forma, torna-se tão importante melhorar a educação do médico sobre esse assunto, para que ele possa então, aperfeiçoar sua relação com seus pacientes afim de buscar as mais diversas terapias que possam trazer maior qualidade de vida. [6]

Nesse sentido, esse estudo pretende contribuir com o desenvolvimento e conhecimento de outras formas de abordagem e tratamento do paciente oncológico, uma vez que foi constatado que estes passam por grande sofrimento e diversos efeitos colaterais que a medicina alopática não consegue solucionar. A oncologia integrativa então, surge como uma opção, combinando terapias complementares úteis em conjunto com o tratamento convencional.

**OBJETIVO**

Realizar uma revisão de literatura sobre oncologia integrativa nos últimos cinco anos no Brasil e na América do Norte.

## MÉTODOS

O método utilizado é uma revisão integrativa da literatura, o qual compreende as seguintes etapas: identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, construção de instrumento para coleta de dados relevantes dos artigos encontrados, avaliação e análise dos artigos selecionados na pesquisa, interpretação e discussão dos resultados obtidos e apresentação da revisão. A pergunta elaborada foi: Como se compõe a produção científica a respeito da oncologia integrativa nos últimos cinco anos no Brasil e na América do Norte?

O tema abordado neste TCC é bastante atual e pertinente devido ao grande número de pacientes acometidos pelas mais diversas neoplasias. Pacientes estes que enfrentam diversos desafios referentes a própria enfermidade, como também a grande quantidade de efeitos colaterais relacionados ao tratamento.

Assim optamos por investigar, na literatura pertinente e atualizada, acerca da utilização da oncologia integrativa na América do Norte e no Brasil, partindo da premissa de que o conhecimento científico/acadêmico deve ser agregado à prática.

As bases de dados previamente escolhidas foram, via internet: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde – Disponível em: http://brasil.bvs.br/), onde contempla as seguintes bases de dados: MEDLINE, Campus Virtual de Saúde Pública (CVSP – Brasil), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Banco de Dados em Enfermagem (BDENF - Enfermagem); e SciELO (Scientific Electronic Library Online – Disponível em “http://www.scielo.br”), com as palavras chave: “Medicina Integrativa”, “Oncologia Integrativa” e “Neoplasias”. Usei os operadores booleanos AND, AND.

## RESULTADOS

Foram encontrados 242 artigos. Utilizei como critérios de inclusão: Textos completos, artigos publicados em inglês e português, artigos publicados no Brasil e na América do Norte, e resumos disponíveis na base de dados utilizada nos últimos cinco anos, o que se restringiu a oito artigos. Após a leitura dos mesmos, apenas quatro possuíam relevância para o tema apresentado.

Na tabela abaixo seguem os artigos com seus respectivos: ano, periódico de publicação, tipo de estudo/amostra e seus objetivos:

| Artigo/Ano/Periódico | Tipo de estudo/ Amostra | Objetivo (s) |
|---|---|---|
| Artigo 1 O Jornal de Medicina Alternativa e Complementar vol. 24, n ° 9-10 | Estudos mostram que 23% - 66% dos pacientes com câncer de pulmão recorrem a intervenções complementares, como o uso de ervas medicinais, suplementos dietéticos e outras terapias em conjunto com tratamentos convencionais. [10] | Fornece uma base para discussão que visa melhorar o diálogo paciente-médico em relação ao uso de terapias complementares durante e após o tratamento para câncer de pulmão. [10] |
| Artigo 2 O Jornal de Medicina Alternativa e Complementar vol. 24, n ° 9-10 | Entre 327 pacientes inscritos, 248 responderam à pesquisa de três meses após a consulta. Destes, 158 relataram o uso de terapias complementares após o diagnóstico do câncer. (63,7%).[11] | Os autores descreveram a prevalência e os tipos de terapias complementares utilizados após o diagnóstico do câncer e a influência dos oncologistas no uso destas terapias, conforme o autorrelato dos pacientes. [11] |
| Artigo 3 O Jornal de Medicina Alternativa e Complementar vol. 24, n ° 9-10 | Durante um período de dois anos, os autores gravaram interações clínicas entre 37 médicos oncológicos e uma amostra de 327 pacientes oncológicos em um centro acadêmico de câncer no Centro-Oeste dos Estados Unidos. [12] | Autores caracterizam as diferentes maneiras como pacientes e clínicos discutem a medicina complementar e alternativa durante o tratamento de rotina do câncer. [12] |
| Artigo 4 J Pain Symptom Manage; 51(4): e1-3, 2016Apr | Participantes ( n = 170) foram selecionados em uma grande prática oncológica de base comunitária. Eles foram solicitados a relatar se estavam recebendo algum tratamento específico para sua dor. Se os participantes respondessem afirmativamente, eles foram solicitados a identificar o (s) nome (s) das drogas específicas e abordagens | O presente estudo avaliou a prevalência de correlatos de uso de terapias complementares na população de asiáticos-americanos. [13] |

| | | |
|---|---|---|
| | intervencionais e terapias complementares utilizadas. O último incluiu medicina tradicional chinesa, acupuntura, massagem, cura energética / reiki, qi gong, tai chi, meditação ou outras abordagens. [13] | |

**Tabela apresentando os principais resultados encontrados pelos autores:**

| | |
|---|---|
| **Artigo 1** | A maioria dos pacientes com câncer de pulmão não é diagnosticada no início do processo da doença, dessa forma, possui maior chance mau prognóstico. Por conseguinte, a maiores desses pacientes tende a fazer uso de terapias complementares. Os pacientes usam as terapias para redução dos sintomas, diminuição da toxicidade das terapias convencionais, melhora da capacidade de cicatrização e para aumentar sua autonomia e controle. Ter um diálogo aberto com esses pacientes e seus familiares sobre o uso dessas terapias é fundamental para gerar maior a qualidade de vida e fortalecer a parte emocional dos mesmos durante a trajetória da doença. Um número crescente de estudos apoia o uso de intervenções complementares. Estas intervenções reduzem a gravidade dos sintomas relacionados com a doença e o seu tratamento, além de gerar maior bem-estar. [10] |
| **Artigo 2** | Os usuários de CAM eram mais jovens ( $p$ <0,001) e tinham uma porcentagem maior de mulheres ( $p$ = 0,03) do que os não usuários. As modalidades mais utilizadas foram suplementos (62,6%), dietas especiais (38,6%), quiroprático (28,4%) e massagem (28,4%). A CAM foi usada para melhorar o bem-estar (68,7%), controlar os efeitos adversos (35,5%) e combater o câncer (22,9%). Oncologistas sugeriram CAM em 22,5% dos casos de uso. O uso CAM foi documentado para 58,2% dos usuários de CAM autorreferidos. Após o ajuste para outros fatores, pacientes com câncer de mama ou "outra" categoria de tumor foram quatro vezes mais propensos do que pacientes com câncer gastrointestinal a ter documentação de uso de CAM. [11] |
| **Artigo 3** | Das 327 conversas, o CAM foi mencionado e / ou discutido em apenas 31 encontros. A dinâmica de comunicação entre o médico e o paciente envolve vários fatores: a condição de saúde do paciente, seu interesse em utilizar a CAM, o conhecimento e a experiência prévia do médico sobre |

| | |
|---|---|
| | CAM, suposições e estereótipos percebidos sobre CAM e resposta institucional à integração da CAM com o tratamento convencional do câncer. [12] |
| **Artigo 4** | Para aqueles que usam qualquer abordagem CAM, fitoterapia chinesa e acupuntura foram os mais comumente relatados. Outros métodos incluíram massagem chinesa, reiki, qi gong, tai chi e meditação. Análises de regressão logística identificaram correlatos de uso de CAM para dor oncológica, isoladamente ou em combinação com analgésicos, e os resultados mostraram que pacientes com ensino médio ou superior (OR 3,55, 95% CI 1,58-7,97), maior intensidade média de dor ( OU 1,30; IC95% 1,05-1,61), maior sofrimento psíquico (OR 1,23; IC95% 1,04 - 1,45), maior interferência da dor (OR 1,20, IC95% 1,00–1,44) e eram mais jovens (OR 0,96, 95% IC 0,93-0,98) apresentaram maior probabilidade de uso da CAM. [13] |

## DISCUSSÃO

A OI abrange tanto a medicina convencional como também utiliza as diversas práticas complementares que possuem evidências científicas, classificadas em: práticas naturais, técnicas mente-corpo, práticas de manipulação corporal, terapias energéticas e sistemas médicos tradicionais. [14]

Grande parte dos pacientes oncológicos procuram por essas terapias objetivando a cura, o fortalecimento do sistema imunológico, a redução dos sintomas, e a melhoria da qualidade de vida. No caso de pacientes acometidos com câncer de pulmão, que geralmente possuem alta taxa de mortalidade, e apresentam diversos sintomas, como dor, fadiga, fraqueza, depressão, ansiedade e náusea, há uma grande busca por alternativas que possam ser incorporadas ao seu tratamento. Estudos mostram que cerca de 23% a 66% dos pacientes com câncer de pulmão recorrem a essas práticas, principalmente o uso de ervas medicinais e suplementos dietéticos. [10]

Uma recente revisão sistemática avaliou o impacto do consumo de frutas e verduras no risco de câncer de pulmão. Entre os 18 estudos, a alta ingestão desses alimentos reduziu o risco de câncer de pulmão em 14%. Outros estudos sugerem que a adesão à dieta mediterrânea, diminui em 80% o risco de adquirir essa doença.[10]

Estudos apontam que o uso de vitaminas e antioxidantes após o diagnóstico de câncer reduz a quimiotoxicidade e a radiotoxicidade durante o tratamento. Porém, as evidências não são definitivas, uma vez que pode haver o risco de que a suplementação com antioxidantes reduza os efeitos terapêuticos de agentes quimioterápicos, como a

cisplatina. [10]

A terapia complementar mais comum e mais discutida é o exercício físico (97,8%). Sabe-se que a prática de exercícios físicos alivia a fadiga, reduz a ansiedade, aumenta a função cognitiva, além de melhorar a autoestima, aumenta o tônus muscular, ajuda também no controle da obesidade, melhora o sistema imunológico e ainda reduz o risco de outras doenças metabólicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e osteoporose. [10 13]

O estresse crônico, leva à ativação de vias neuroendócrinas, o que provoca potenciais efeitos carcinogênicos diretos, que incluem efeito a nível de DNA, com ativação de oncogenes, aumento da inflamação, resposta imune inapropriada, além de hematopoiese e angiogênese. Pesquisas indicam que a meditação, ioga, musicoterapia e os diversos tipos de massagem são eficazes no manejo do estresse e não possuem efeitos colaterais.[10]

Além do estresse ser um fator etiológico no desenvolvimento do câncer, o diagnóstico desta doença, por si só, é uma causa de piora emocional, podendo levar a ansiedade, estresse, depressão e medo. Reduzir essas emoções negativas pode aumentar a sobrevida desses pacientes.[10 14]

Estudos comprovam que o uso de probióticos para restaurar a microbiota saudável leva a uma potencialização do sistema imunológico, resultando em regressões tumorais.[10]

Apesar da acupuntura ser utilizada há mais de 3000 anos, apenas recentemente tornou-se uma das terapias complementares mais utilizadas pelos pacientes com câncer. Essa prática é considerada segura quando praticada por profissional experiente, e é sugerida, pela diretriz American College of Chest Physicians, como opção de tratamento adjuvante para pacientes que apresentem náuseas, vômitos, dor e neuropatia periférica.[10 13]

Uma revisão com 124 pacientes oncológicos que receberam homeopatia para alívio dos sintomas contatou que 75% destes apresentaram melhora. [10]

As práticas complementares mais utilizadas foram os suplementos (62,6%), dietas especiais (38,6%), quiropraxia (28,4%), massagem terapêutica (28,4%) e meditação (25,3%) ( fig. 1 ). [11]

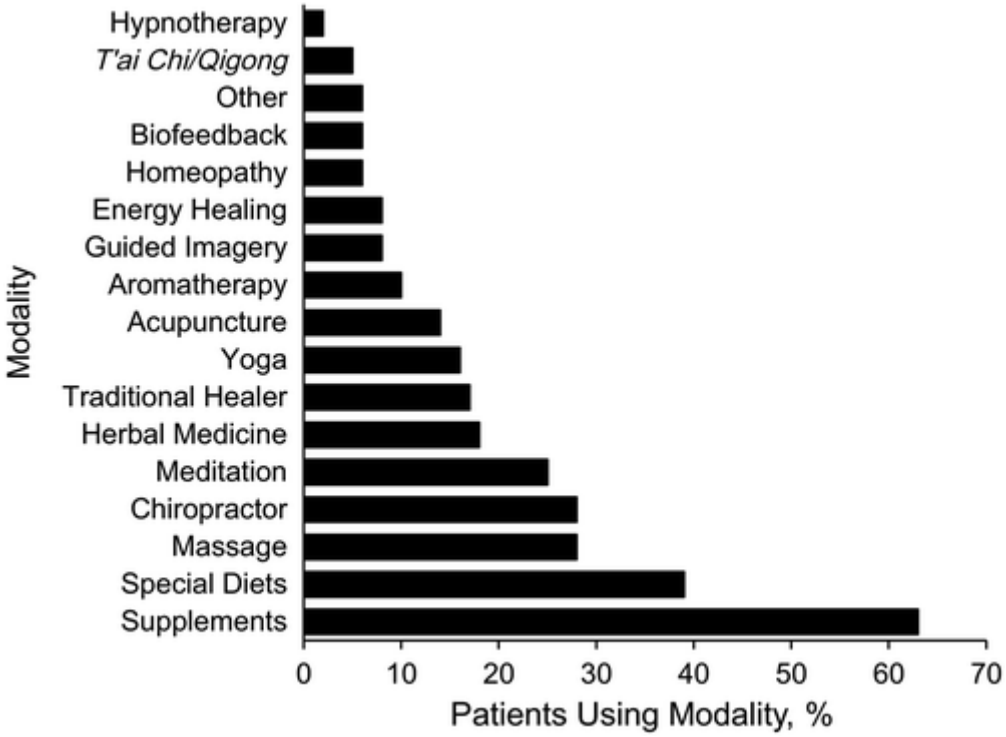



FIG. 1. Uso de modalidades complementares segundo autorrelato de pacientes ( $n$ = 158). [11]

Os pacientes afirmam utilizar práticas complementares por diversas razões, como melhora do bem-estar (327, 68,7%), seguido pelo controle de efeitos adversos (169, 35,5%) e combate ao câncer (109, 22,9%). A modalidade mais comum usada para melhorar o bem-estar foram os suplementos. [11]

Apesar de tantas evidências que apoiam a utilização das práticas complementares, poucos oncologistas iniciam discussões sobre esse tema com seus pacientes, com exceção do cenário paliativo.[11] O conhecimento dessas práticas é útil tanto para evitar as possíveis interações medicamentosas (fitoterápicos com as drogas quimioterápicas), como também para apresentar ao paciente as diversas possibilidades que podem ser benéficas, incluindo a parte nutricional, o manejo do estresse e outras terapias que podem aumentar a qualidade de vida desses pacientes. [11]

A literatura indica que os pacientes relutam em conversar sobre o uso dessas práticas complementares com seu médico e que o uso do suplemento ou fitoterápico raramente é documentado em prontuário. [11]

Nos Estados Unidos, cerca de 59% a 86% dos pacientes fazem uso de alguma terapia complementar. Este fato reflete o desejo dos pacientes de terem maior acesso a essas terapias suprir suas necessidades físicas e psicológicas, além do desejo de encontrar outras formas que possam proporcionar bem-estar e alívio do sofrimento gerado por essa enfermidade. [11] [12] Os autores concordam quando apontam que apesar da grande procura por parte dos pacientes, ainda existem certas barreiras que impedem

uma comunicação clara e efetiva a respeito dessas práticas. [11]

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica e outras organizações americanas solicitam que os médicos conversem com seus pacientes sobre terapias integrativas baseadas em evidências. A falta de conhecimento sobre essas modalidades, além das hesitações dos pacientes podem contribuir para o mau uso dessas práticas. Os pacientes também podem perceber que os clínicos treinados convencionalmente não são informados ou podem até desencorajar o uso das terapias complementares pela falta de conhecimento nessa área. [11 12]

## CONCLUSÃO

A Medicina Integrativa é uma especialidade médica, ainda muito nova no Brasil, que cuida do paciente considerando seu corpo, mente e espírito, incluindo também todos os aspectos pessoais que possam influenciar na saúde e bem-estar.

Agregando os conhecimentos da medicina convencional e os da medicina complementar, a medicina integrativa estabelece um equilíbrio entre as abordagens já existentes. São técnicas terapêuticas utilizadas para favorecer o alívio da dor, minimizar os efeitos colaterais do tratamento e reduzir ansiedade e estresse, trazendo bem-estar e qualidade de vida para o paciente.

Segundo a OMS, *"Saúde é um estado dinâmico de completo bem-estar físico, mental, espiritual e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade."*

A OI não defende uma única terapia, ela defende o paciente, defende a ideia de que ele tem a capacidade de restaurar sua própria saúde, tornando o paciente um participante ativo do seu processo de cura. Além disso, também oferece um leque de terapias complementares com comprovação científica, que podem trazer maior bem-estar e potencializar o tratamento convencional, aumentando suas chances de cura.

A maioria dos pacientes oncológicos faz uso de terapias complementares, principalmente, suplementos e fitoterápicos sem o conhecimento de seus médicos, o que pode acarretar em graves consequências como as possíveis interações medicamentosas. Além disso, com a falta de informação recebida pelo seu médico, o paciente perde a oportunidade de conhecer sobre os grandes benefícios de simples atividades que ele poderia incluir facilmente em sua rotina e aumentar sua qualidade de vida, diminuindo as dores geradas pela doença e pelo tratamento.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, ao Universo, por todas as bênçãos recebidas ao longo de tantos

anos. Serei sempre grata por tudo que recebi e recebo na minha vida. Espero poder retribuir esse carinho em forma de amor aos meus pacientes, alunos, e à todas as pessoas à minha volta.

Agradeço aos meus pais, que me proporcionaram sempre as melhores oportunidades na minha vida, que me ensinaram todos os valores, que se esforçaram e lutaram tanto para que eu conseguisse concluir mais essa etapa da minha vida. Sei o quanto vocês se doaram para a realização desse sonho e serei eternamente grata por tudo.

Agradeço ao meu amado irmão, que me ajudou tanto no início da minha vida acadêmica, que é e sempre será um exemplo de homem e médico para mim, que me inspira e me deu o maior presente do mundo, o meu afilhado.

Agradeço ao meu orientador Rodrigo Japur Duarte Tavares por compartilhar comigo todo seu conhecimento, por dedicar seu tempo para realizar um sonho. Obrigada por toda dedicação, paciência e carinho que teve comigo durante todo esse tempo.

**REFERÊNCIAS**

1. Siegel P, Barros NF de. Oncologia Integrativa, uma Prática em Construção. Cad Naturologia E Ter Complement. 2013 Jun;2(2):51–61.
2. Siegel P, Barros NF. Why is Research in Integrative Oncology Important? Rev Bras de Cancerolog. 2013;59 (2):249-53.
3. Lima PT. Medicina Integrativa, a cura pelo equilíbrio. 2o ed. São Paulo: MG editores 2009.
4. Lee RT, Yang P, Greenlee H, Bauer-Wu S, Balneaves LG, Zick S. Personalized integrative oncology: targeted approaches for optimal outcomes: the 11th International Conference of the Society for Integrative Oncology. Integr Cancer Ther. 2018 jul; 14(1):98-108.
5. Rowland JH, O'Mara A. Survivorship care planning: unique opportunity to champion integrative oncology? J Natl Cancer Inst Monogr. 2008 Aug; 24(3):145-54
6. Kessel KA, Lettner S, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) as Part of the Oncological Treatment: Survey about Patients' Attitude towards CAM in a University-Based Oncology Center in Germany. PLoS One. 2016 Nov;11(11): 1-13.
7. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. J Clin Oncol .2014 Dec; 32(36):4095-101.
8. Cunha JH da S, Frizzo HCF, Pereira DC. Acupuntura no tratamento do câncer em indivíduos adultos: revisão integrativa da literatura. Cad Naturol Ter Complem. 2015 Apr;4(7):37-7
9. Deng G, Cassileth B. Integrative oncology: an overview. Am Soc Clin Oncol Educ Book.2014 Dec;14(5):233-42.

10. Frenkel M, Slater R, Sapire K, Sierpina V. Complementary and Integrative Medicine in Lung Cancer: Questions and Challenges. J Altern Complement Med. 2018 Sep;24(9-10):862-71.
11. Stan DL, Wahner-Roedler DL, Yost KJ, O'Byrne TJ, Branda ME, Leppin AL,et al. Absent and Discordant Electronic Health Record Documentation of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Care. J Altern Complement Med. 2018 Sep;24(9-10):988-95.
12. Kumbamu A, Geller G, Leppin A, Fernandez C, Tilburt J, Koenig B.Contending Worldviews in the Clinical Encounter: An Empirical Study of Complementary and Alternative Medicine Deliberations in Contemporary Medical Oncology. J Altern Complement Med. 2018 Sep;24(9-10):996-1002.
13. Alves KYA; Assia YMS; Salvador PTCO, Nascimento CPA, Tourinho FSV; Santos VEP. Práticas integrativas e complementares no tratamento oncológico e o papel da enfermagem / Prácticas integrativas y complementarias en el tratamiento oncológico y el papel de la enfermería / Integrative and complementary practices in oncologic treatment and the role of nursing. Rev. Pesqui. Cuid. Fundam. 2015 Dec; 7(4):3163-74.
14. Siegel P, Barros NF. O que é a Oncologia Integrativa. Cad, Saude Colet. 2013 Jan; 21(3): 348-54.

# HISTÓRICO, CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS NO BRASIL – REVISÃO DE LITERATURA

*HISTORY, CLINIC AND EPIDEMIOLOGY OF THE OPHIDIAN ACCIDENTS IN BRAZIL – LITERATURE REVIEW*

***Fabio Ferreira Bustamante[1], Daniel Pinheiro Hernandez[2], Claudio Machado[3]***

Descritores: Mordeduras de Serpentes, Bothrops, Crotalus, Lachesis muta, Elapidae
*Keywords: Snake Bites, Bothrops, Crotalus, Lachesis muta, Elapidae*

**RESUMO**

**Introdução:** O ofidismo é um importante problema de saúde pública a nível mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento, considerado doença tropical negligenciada. Uma média superior a 27 mil casos por ano é registrada no Brasil, em todas as regiões. **Objetivos:** mostrar um panorama atual dos casos de acidentes ofídicos em todas as regiões do país, e dessa maneira contribuir na familiarização dos profissionais de saúde com a realidade do ofidismo no Brasil; auxiliar no reconhecimento clínico dos envenenamentos, com objetivo de se otimizar o diagnóstico e o tratamento dos pacientes; divulgar a importância do assunto nas instituições de ensino e saúde. **Métodos:** foram utilizadas fontes históricas sobre o assunto, para que possamos entender a evolução do estudo do envenenamento por serpentes ao longo dos anos; obras de referência na explicação dos aspectos clínicos dos envenenamentos também foram estudadas; Foram analisadas informações oriundas de artigos e da base de dados TABNET, do departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Resultados**: A notificação dos casos permite que seja traçado um perfil epidemiológico mais fiel à realidade, levando à criação de estratégias de cuidado mais eficientes; o atendimento rápido e qualificado dos pacientes permite redução da mortalidade. **Conclusões**: a divulgação do tema na mídia e nas instituições de ensino e saúde precisa ser intensificada, juntamente das pesquisas, para que o assunto se torne cada vez mais parte do cotidiano dos brasileiros. Dessa forma, profissionais de saúde e população em geral estarão mais preparados para a prevenção de novos acidentes.

[1]Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. fabio_f90@hotmail.com
[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos
[3] Doutor em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ) e Biólogo do Instituto Vital Brazil (IVB)

## ABSTRACT

**Background:** Ophidism is an important public health problem at a world level, especially in developing countries, considered as a neglected tropical disease. An average higher than 27 thousand cases per year is registered in Brazil, throughout all regions. **Aims:** to show a current scenario of ophidian accidents cases in all regions of the country, thus contributing with the familiarization of health professionals with the reality of ophidism in Brazil; to assist with the clinical recognition of the poisonings, with the goal of optimizing the diagnosis and the treatment of the patients; to disclose the importance of the subject at the teaching and health institutions. **Methods:** historical sources on the subject were used, so that we are able to understand the evolution of the study of serpents poisoning over the years; reference works on the explanation of the clinical aspects of the poisonings were also studied; It was analyzed data derived from articles and from the database TABNET, from the technology department of the Unique Health System (DATASUS). **Results:** The notification of the cases allows the outlining of an epidemiological profile that is more faithful to reality, leading to the creation of more efficient care strategies; the quick and qualified service to the patients allows reduction of mortality rates. **Conclusions:** the disclosure of this subject in the media and at teaching and health institutions needs to be intensified, along with the researches, so that the subject becomes increasingly more a part of the daily lives of the Brazilian people. Thus, health professionals and the population in general will be more prepared for the prevention of new accidents.

## INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos representam, na atualidade, um grave problema social e de saúde pública em todo o planeta, principalmente entre os países africanos, asiáticos e latino-americanos, nos quais mais de dois milhões de pessoas são acometidas anualmente, tendo como consequência elevada morbimortalidade – mais de 100 mil óbitos anuais e inúmeros casos de amputações de membros [1,2].

Devido ao impacto catastrófico do ofidismo nos países em desenvolvimento, à dificuldade técnica e financeira para a produção dos soros antiveneno, à falta de interesse da indústria em realizar novos investimentos na área e à necessidade de intensificação das pesquisas sobre a temática, a OMS voltou a incluir os acidentes ofídicos no grupo das doenças tropicais negligenciadas, em 2017[3].

Mais de seis bilhões de pessoas vivem em locais onde há a presença de

serpentes[2], com ocorrência de episódios letais anuais em todos os continentes permanentemente habitados, predominantemente em áreas tropicais [1]. Considerando a realidade de nossa região – América Latina e Caribe –, estima-se que mais de 130 mil casos de envenenamento ofídico aconteçam todos os anos, com número aproximado de 3400 a 5000 mortes[1]; há grande dificuldade na geração de estatísticas realmente precisas sobre o número de casos[1], visto a precariedade estrutural dos sistemas de saúde da maioria dos países que estão entre os mais afetados pelo ofidismo.

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio da ferramenta TABNET, foi registrada, entre os anos de 2007 e 2016, uma média nacional anual superior a 27 mil casos de acidentes envolvendo serpentes peçonhentas e não peçonhentas, o que revela a magnitude do problema em todas as regiões brasileiras[4].

## OBJETIVOS

Apresentar, aos estudantes de Medicina, profissionais de saúde e demais interessados, a importância de se conhecer o impacto dos acidentes ofídicos na saúde da população brasileira. Como doença negligenciada, todas as ações de divulgação do ofidismo são extremamente necessárias para um reconhecimento adequado dos casos, com consequente diagnóstico e tratamento rápido, sempre visando a diminuir a morbimortalidade pelo envenenamento. Queremos, também, apresentar o panorama atual sobre a situação dos acidentes ofídicos no Brasil, além de uma visão histórica acerca do assunto, bem como auxiliar na identificação das serpentes e do quadro clínico gerado pelos diferentes tipos de veneno ofídico. Pretendemos, ainda, servir de estímulo para que o ofidismo gere interesse em todos os leitores, e que estes possam ajudar a promover o tema em escolas, universidades, centros de pesquisa e unidades de saúde.

## MÉTODOS

No tópico sobre o histórico do ofidismo em nosso país, são mostradas as variações na perspectiva sobre a temática ao longo dos anos, desde a colonização até os dias atuais. Importantes publicações de Vital Brazil Mineiro da Campanha, obtidas a partir da análise de sua obra científica completa, são apresentadas nos parágrafos referentes ao desenvolvimento do ofidismo brasileiro no século XX. Sobre as características clínicas dos acidentes ofídicos, foram adicionadas informações que podem auxiliar na identificação das serpentes, baseadas em leitura do *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*, na Fundação

Nacional de Saúde (FUNASA). Para citar os aspectos clínicos do envenenamento, foi utilizado livro consagrado na área de Infectologia. Uma seção especialmente destinada à análise epidemiológica dos acidentes ofídicos foi incluída neste trabalho, sendo elaborada a partir de minuciosa busca na plataforma TABNET, do Ministério da Saúde. Nessa seção também é feita a comparação de realidades regionais com a realidade nacional do ofidismo, a partir de artigos encontrados nas bases de dados BVS, Google Acadêmico e SciELO (foram pesquisados os termos "epidemiologia acidentes ofídicos" para a localização dos estudos – foram selecionados cinco artigos escritos entre 2007 e 2016, período averiguado no presente trabalho, cada um deles com dados de uma região brasileira, a serem comparados com os dados nacionais. Os estudos que não se encaixaram neste intervalo de tempo foram excluídos da revisão).As porcentagens estudadas foram feitas de forma aproximada, para melhor entendimento do assunto.

## HISTÓRICO DO ESTUDO DO OFIDISMO E REGISTRO DE ACIDENTES OFÍDICOS NO BRASIL

Os relatos escritos sobre o ofidismo no Brasil surgiram ainda durante os primórdios da colonização – o padre jesuíta José de Anchieta (1534-1597) já descrevia, em 1560, casos de envenenamento por serpentes em São Vicente[5,6], território hoje pertencente ao Estado de São Paulo. A região, localizada dentro da área geográfica da Mata Atlântica, era coberta por vegetação exuberante e múltiplas formas de vida animais e vegetais[7]. Impressionado com a biodiversidade de tal bioma, Anchieta fez o primeiro registro sobre as características da floresta Atlântica – O padre espanhol cita entre as cobras peçonhentas existentes na localidade a cascavel, a coral e a jararaca[7].

Em seu primeiro relato detalhado sobre uma serpente venenosa em terras brasileiras, José de Anchieta descreve os acontecimentos decorrentes de acidentes envolvendo jararacas (*Bothrops jararaca* e *Bothrops atrox*[8], popularmente conhecidas como jararaca e jararaca da Amazônia, respectivamente) além de citar a presença da serpente em diferentes localizações e sua proximidade com habitações humanas[7].

> Algumas, chamadas jararacas, abundam nos campos, nas matas e até mesmo nas casas, onde muitas vezes às encontramos: a sua mordedura mata no espaço de vinte e quatro horas, posto que se lhe possa aplicar remédio e evitar algumas vezes a morte.[7]

Uma exposição sobre o comportamento das cascavéis (*Crotalus durissus*[8]e a gravidade do acidente ofídico por este gênero de serpentes pode ser encontrada na carta de 1560. Nesta narração Anchieta fala, de forma básica, sobre as características clínicas do envenenamento crotálico[7].

> A outra variedade denominam bóicininga, que quer dizer "cobra que tine", porque tem na cauda uma espécie de chocalho, com o qual soa quando assalta alguém. Vivem nos campos, em buracos subterrâneos; quando estão ocupadas na procriação atacam a gente; [...] uma vez que mordam, não há mais remédio: paralisam-se a vista, o ouvido, o andar e todas as ações do corpo, ficando somente a dor e o sentimento do veneno espalhados pelo corpo todo, até que no fim de vinte e quatro horas se expira.[7]

As cobras conhecidas como corais (*Micrurus frontalis* e *Micrurus ibiboboca*[8]) e a potência de seu veneno também são assuntos abordados pelo jesuíta na sua série de relatos[7].

> Há também outras admiravelmente pintadas de várias cores, de preto, de branco, de encarnado semelhante ao coral, às quais os índios apelidam *Ibîbobóca, isto é, "terra cavada", porque elas no rojarem fendem a terra* à maneira de toupeiras; estas são as mais venenosas de todas, porém mais raras[7].

Ao produzir a carta de São Vicente, o padre José de Anchieta foi pioneiro no registro do comportamento e morfologia das serpentes brasileiras, além de gerar conhecimento escrito sobre os principais efeitos dos venenos no organismo humano; o jesuíta também relatou a enorme biodiversidade ofídica e o grande número de exemplares de cobras que avistava em suas viagens[7].

Durante todo o período colonial (1500-1815) e de reino unido (1815-1822) até o fim do período imperial (1822-1889), não houve no Brasil nenhum sistema efetivo de registro dos acidentes ofídicos [5,6], fato que impediu a melhor compreensão da distribuição das serpentes pelo território e das características do envenenamento pelas serpentes brasileiras por mais de 400 anos.

O panorama do ofidismo viria a ser revolucionado por um dos maiores nomes da história da Medicina, o Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865-1950). Em 1901, o cientista apresentou os resultados de uma série de experimentações realizadas no Instituto Serumtherapico do Estado de São Paulo (hoje Instituto Butantan), determinando que a ação dos soros antiofídicos é gênero-dependente – para neutralizar o veneno de cada gênero de serpente há um soro específico[9]. A descoberta de Vital Brazil permitiu que inúmeras vidas fossem salvas[10], e o tratamento por ele estabelecido transformou o envenenamento ofídico em condição curável, permanecendo atual e sendo utilizado em todo o mundo.

Vital Brazil foi o responsável por elaborar uma ferramenta de registro epidemiológico dos acidentes ofídicos em São Paulo, o *Boletim para observação de accidente ophidico*, também em 1901[5,6], que continha dados referentes aos envenenamentos, como o gênero da serpente e o tempo entre a picada e o atendimento, e dados relacionados ao quadro clínico dos pacientes, como as manifestações clínicas

e evolução[11]. Visando a expandir a produção dos soros antipeçonhentos, Vital Brazil firmou parceria com os moradores de áreas rurais do Estado de São Paulo onde se concentravam os casos de envenenamento ofídico – eram enviados aos agricultores laços para a captura das serpentes e caixas para armazenamento e transporte, além de um tubo de soro para cada serpente viva capturada e encaminhada ao Instituto Serumtherapico do Butantan[12]. Dessa forma, o Dr. Vital Brazil criou um vínculo de colaboração e confiança da população paulista com o serviço de saúde pública, representado neste caso pelo Instituto Serumtherapico, além de implementar métodos eficazes de registro e acompanhamento clínico dos casos de envenenamento.

Em seu artigo *As cobras venenosas e o tratamento específico do ophidismo*, de 1909, Vital Brazil apresentou os números relativos à procura dos soros antiofídicos pelo público: em 1902, quando se iniciou o sistema de distribuição, houve 617 pedidos; em 1903 o número de pedidos saltou para 1.498; em novembro de 1908 o número de pedidos já chegava a 4.212, representando um aumento percentual de mais de 580% desde as primeiras distribuições[12]. Vital Brazil sugeriu que o programa de permuta poderia ser aplicado em todos os estados do Brasil, por meio de cooperação entre o instituto, agricultores e postos especializados na extração de veneno, que seria trocado por soro produzido no Instituto Butantan, beneficiando a todos os participantes[12].

No início do século XX, somente o Estado de São Paulo possuía um sistema de registro de dados específicos sobre os acidentes ofídicos, o boletim de demografia sanitária. De acordo com esse informativo, o número médio de acidentes ofídicos ocorridos anualmente no estado era de 960, com cerca de 240 óbitos (mortalidade estimada em 25%)[12]. Em uma projeção a nível nacional, cerca de 19.200 casos ocorreriam por ano no país, com aproximadamente 4800 óbitos[12].

A mais célebre obra de Vital Brazil, *A defesa contra o ofidismo*, publicada em 1911, passou a definir os rumos do estudo do envenenamento ofídico no país. O livro apresenta tópicos como anatomia e o comportamento das serpentes, ações dos venenos e técnicas de extração, prevenção dos acidentes ofídicos e tratamento[13]. Na obra, Vital Brazil abriu espaço para a exposição de casos clínicos, obtidos a partir de relatos de profissionais de saúde e moradores de áreas rurais. Nesses relatos, foram apresentados, além do quadro clínico, o tratamento e desfecho dos casos, que mostraram a eficácia da terapêutica com os soros antiveneno desenvolvidos pelo médico brasileiro[13]. No ano de 1917, Vital Brazil foi agraciado com a patente dos soros antiofídicos e prontamente anunciou sua doação para o Instituto Butantan[14]; assim, a produção se tornou mais

barata e consequentemente os soros ficaram ainda mais acessíveis para a população.

Com a intenção de ampliar o número de instituições científicas existentes no país, o médico mineiro fundou, em 1919, o Instituto Vital Brazil (IVB), em Niterói (RJ)[6,15]; juntamente com o Instituto Butantan, também criado por Vital Brazil, o IVB se tornou reconhecido nacional e internacionalmente[15] na produção de imunobiológicos. As ações e descobertas de Vital Brazil colocaram o Brasil na vanguarda do estudo do ofidismo, em paridade com os franceses, que até então eram as maiores referências mundiais no assunto[5].

O envenenamento ofídico passou a ser de notificação compulsória apenas na década de 1980, com a criação do Programa Nacional de Ofidismo, em 1986 (ARTIGO [5,6,16]); em 1988, foi lançado o Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos (Cardoso 1993 apud Bochner 2003)[5], que abordava os acidentes causados por serpentes, aranhas e escorpiões (ARTIGO [5,16]). Tal programa tinha como objetivo a caracterização dos acidentes ocorridos em cada região do país, para que houvesse distribuição dos soros antiveneno de modo a atender as necessidades específicas de cada local [5,6]. Em 1995, a Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP), responsável pela captação das notificações enviadas pelas secretarias estaduais de saúde, passou a utilizar o SINAN para obtenção dos dados referentes aos acidentes com animais peçonhentos[6]. Dessa forma, os dados preenchidos nos locais de ocorrência dos envenenamentos passaram a ser adicionados em um sistema nacional de registro de dados, fato que permitiu uma melhor compreensão da epidemiologia dos acidentes ofídicos, aracnídicos e escorpiônicos no Brasil. Entre as instituições que produzem soros antiofídicos em nosso país na atualidade estão o Instituto Vital Brazil (RJ), o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (PR), a Fundação Ezequiel Dias (MG) e o Instituto Butantan (SP)[17].

## ASPECTOS CLÍNICOS DO ENVENENAMENTO OFÍDICO

Trezentas e sessenta e seis espécies de ofídios fazem parte da fauna brasileira conhecida, sendo 55 classificadas como peçonhentas (estas também chamadas de serpentes de interesse médico) (Bernardes 2011 apud Filho 2015)[18]. As serpentes peçonhentas brasileiras são divididas em duas famílias, *Elapidae* e *Viperidae*. As serpentes da família Elapidae são popularmente conhecidas como cobras-corais (gênero *Micrurus*). Já na família Viperidae (as conhecidas “víboras”) podemos encontrar os gêneros *Bothrops* (no qual estão inseridas as jararacas) e *Bothrocophias*[18]; as cascavéis

(gênero *Crotalus*) e a surucucu (*Lachesis muta*)[18]. Algumas serpentes da família Dipsadidae (gêneros *Philodryas* – cobra-verde; *Clelia* –muçurana e *Erythrolamprus* – falsa coral (Silva & Buononato 1983/84 apud Filho 2015*)*[18] podem ser causadoras de manifestações locais[19].

Alguns exemplares da família Viperidae*,* no caso as serpentes da subfamília Crotalinae *(Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*) possuem um órgão sensorial presente entre a narina e o olho, bilateralmente, denominado fosseta loreal – característica fortemente associado a serpentes peçonhentas dentre as citadas[19]. Identificada a fosseta loreal, observam-se outras características que podem indicar o gênero da serpente – a cauda das serpentes do gênero *Bothrops* normalmente é lisa, enquanto as serpentes do gênero *Lachesis* apresentam escamas arrepiadas na cauda e as do gênero *Crotalus* possuem chocalho na cauda. As serpentes conhecidas como corais (família *Elapidae* e gênero *Micrurus*) são cobras venenosas que não possuem fosseta loreal, sendo identificados por anéis pretos, brancos e vermelhos e pela presença de dente inoculador de peçonha[19].

Os venenos das serpentes são substâncias altamente complexas[18]; muitos deles possuem a enzima hialuronidase, que permite uma melhor difusão do veneno pelo organismo ao causar alterações no tecido conjuntivo[18]. As peçonhas de diversas cobras do gênero *Bothrops* geram ativação plaquetária, do fator X e da protrombina, com consequente consumo de fibrinogênio e fatores V e VIII, o que pode gerar deficiência dos fatores de coagulação e tornar o sangue incoagulável (Barraviera 1994; MS 2001 apud Filho 2015)[18]. Uma metaloproteinase existente no veneno da jararaca, a jararagina, pode provocar degradação da matriz extracelular nos vasos, causando efeitos como edema, inflamação e hemorragia (Baldo et al. 2010 apud Filho 2015)[18].

A presença de fatores hemorrágicos ocasiona lesão da membrana basal, com prejuízo à integridade de pequenos vasos e subsequente extravasamento de sangue em locais como pele e mucosas, sistema nervoso central, rins e pulmões (Barraviera 1994; MS 2001 apud Filho 2015)[18]. Presentes nos venenos crotálicos e eventualmente nos elapídicos, neurotoxinas pré-sinápticas inibem a liberação colinérgica[18]; o veneno das corais é dotado de neurotoxinas pós-sinápticas, bloqueadoras pós-sinápticas da acetilcolina na placa motora[18]. A peçonha das cascavéis determina edema mitocondrial nas fibras do músculo esquelético, com aparecimento de rabdomiólise e mioglobinúria[18]Os acidentes laquéticos são associados à estimulação do nervo vago (Dantas et al. 2009; MS 2001 apud Filho 2015)[18]. O veneno das víboras tem potencial

de causar injúria renal, por meio de nefrotoxinas necrosantes e efeitos isquêmicos e trombóticos (Barraviera 1994; MS 2001 apud Filho 2015)[18].

As peçonhas botrópica e laquética causam importante inflamação no local da picada, enquanto tal efeito é mínimo no envenenamento crotálico e tido como ausente no elapídico[18]; Quanto à inflamação sistêmica, esta é característica dos venenos botrópico, crotálico e laquético[18]. A hemorragia está associada aos acidentes com serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis*, também relacionados ao efeito de necrose[18]. A ação coagulante pode ser notada nos envenenamentos botrópicos, crotálicos e laquéticos, que também apresentam efeito nefrotóxico. O veneno crotálico é caracteristicamente miotóxico[18]. A neurotoxicidade é observada nos acidentes crotálicos e elapídicos[18]; além disso, a peçonha das serpentes da família *Elapidae* pode produzir sintomas vagais[18].

A dor causada pela picada das serpentes do gênero *Bothrops* é marcada pela progressão centrípeta, e pode ser de intensidade amplamente variável; sinais inflamatórios, como edema, eritema e calor, podem aparecer, além de equimoses[18]. Caso não seja efetuada conduta adequada, o envenenamento pode cursar com flictenas serosas e/ou hemorrágicas, hemorragia vultosa (manifesta por petéquias, epistaxe, enterorragia, hemorragia cerebral, hemorragia genital, gengivorragia, hematemêse, hematúria e hemoptise) (Barraviera & Ferreira Júnior 2009; Jorge & Ribeiro 1990; MS 2001; Ribeiro 1997 apud Filho 2015)[18] e necrose[18]. Nos casos onde há grande concentração de veneno circulante, pode ocorrer síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (Barraviera 1994; Lima et al. 2010; MS 2001 apud Filho 2015)[18]. Casos graves podem evoluir com choque, insuficiência renal aguda, hemorragia sistêmica, infecções secundárias, necrose, síndrome compartimental e falência de múltiplos órgãos (Lima et al. 2010 apud Filho 2015)[18].

O acidente crotálico causa manifestações locais discretas, desde pequenos arranhões até perfuração causada pelos dentes da serpente[18]. Embora ocorra eritema, dor e edema podem ser de baixa intensidade; o paciente pode apresentar parestesia após a inoculação do veneno (Barraviera 1991; Dantas et al. 2009; Lopes & Argento 1984; MS 2001 apud Filho, 2015)[18]. Sonolência, obnubilação e distúrbios visuais podem aparecer com o avançar do quadro. Devido à neurotoxicidade da peçonha com envolvimento de nervos, pode ocorrer estrabismo, ptose palpebral, oftalmoplegia e outros distúrbios visuais[18]. Fácies miastênica (ptose uni ou bilateral com a testa franzida) é indicativo clínico que pode ser constatado. Mialgia, sobretudo na região cervical, é

característica do quadro, gerada pela rabdomiólise[18]. A complicação mais frequente do envenenamento por serpentes do gênero *Crotalus* é a insuficiência renal aguda, sendo também a mais grave[18].

O quadro clínico do envenenamento laquético é caracterizado por bradicardia, hipotensão, tontura e visão escurecida, além de cólicas e diarreia, consideradas em conjunto como uma "síndrome vagal"[18]. Manifestações no local da picada podem incluir hemorragias e aparecimento de vesículas serosas ou serosanguinolentas[20].

Nos acidentes elapídicos, as manifestações locais podem estar ausentes[18]. O acometimento do sistema nervoso é muito relevante, com surgimento de manifestações visuais precocemente (midríase ou miose, oftalmoplegia, fácies miastênica e turvação visual), além de disfagia, disfonia, desequilíbrio ortostático e ataxia de marcha[18]. Manifestações simpáticas como broncorreia e sialorreia podem ser notadas durante a progressão do quadro[18]. O óbito pode acontecer por insuficiência respiratória aguda[18]; por possuírem o mais potente veneno entre todas as serpentes brasileiras conhecidas, os casos de envenenamento por cobras corais sempre são classificados como graves[18].

## EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES OFÍDICOS EM TERRITÓRIO BRASILEIRO

O Ministério da Saúde fornece às unidades de atendimento uma ficha a ser preenchida, contendo os dados sobre o acidente causado por serpente, abelha, aranha, escorpião, lagarta ou outros animais. A ficha de notificação tem por finalidade o registro detalhado de cada acidente, visando ao estudo epidemiológico dos casos, o que contribui consideravelmente para as ações de saúde pública a serem tomadas [4,6]. Após preenchimento e encaminhamento, os dados presentes na ficha de notificação são incluídos no SINAN, sistema que pode ser acessado pelos serviços de vigilância epidemiológica municipais, estaduais e federal e que constitui ferramenta essencial no controle dos casos. Os dados também passam a fazer parte da base de dados do sistema de informações de saúde (TABNET)[4] do portal *tabnet.datasus.gov.br* – seção de informações epidemiológicas e morbidade, e podem ser acessados livremente; por meio dessa plataforma é possível fazer uma análise detalhada da situação epidemiológica dos acidentes ofídicos no Brasil.O presente trabalho visa a analisar os dados referentes ao decênio 2007-2016 (período mais recente e com boa quantidade de informações, incluído na plataforma até o final do ano de 2018), e faz análise de casos residentes em municípios brasileiros. Os dados apresentados são sujeitos a alterações no sistema TABNET[4].

No espaço de tempo compreendido entre 2007 e 2016, foram notificados no país 278.798 casos de acidentes com serpentes, o que representa 19,8% do total de1.407.873 acidentes com animais peçonhentos (incluindo, além das serpentes, abelhas, aranhas, escorpiões, lagartas e outros) registrados no mesmo período. Entre todos os considerados, o número de acidentes ofídicos só foi superado pelos acidentes escorpiônicos, que apresentam tendência crescente (foram catalogados 646.128 casos envolvendo escorpiões, representando 45,89% do total de acidentes causados por animais peçonhentos).

As serpentes do gênero *Bothrops* foram as mais presentes nos acidentes, envolvidas em 72,51% dos casos (202.170); O gênero Crotalus vem em seguida, com 7,45% dos casos (20.771); As serpentes do gênero *Lachesis* causaram 2,99% dos acidentes (8.362), enquanto as cobras do gênero *Micrurus* estiveram presentes em 0,75% dos acontecimentos (2.110); 12.595 (4,51%) dos acidentes no período analisado foram ocasionados por serpentes não peçonhentas. Não foi notificado o gênero da serpente em 11,76% dos casos (32.790). Os meses com maior incidência de acidentes ofídicos foram março (31.469 casos – 11,28%), janeiro (29.849 casos – 10,7%) e abril (28.969 casos – 10,39%).

Entre os acidentes ofídicos, 141.319 (50,68%) foram considerados leves, 100.328 (35,98%) moderados e 19.249 (6,9%) graves; em 17.902 (6,42%) casos a classificação de gravidade não constou na ficha de notificação. Sobre o desfecho dos casos, 242.914 (87,12%) evoluíram com cura; 1.129 óbitos foram verificados, o que aponta uma letalidade de 0,4% a nível nacional. Dos pacientes internados após acidente com serpente, 110 (0,03%) faleceram por outra causa, e 34.645 (12,42%) casos não tiveram a evolução notificada. 28,77% dos pacientes (80.220) receberam atendimento em até uma hora após a picada; 33,74% (94.080) em uma a três horas; 16% (44.644) em três a seis horas; 6,25% (17.435) em seis a 12 horas; 4,65% (12.965) em 12 a 24 horas; 3,7% (10.325) foram atendidos mais de 24 horas após o acontecimento; Em 19.129 (6,86%) registros não foram acrescentados os dados sobre o intervalo entre a picada e o atendimento.

A maior parte das notificações de acidentes ofídicos entre 2007 e 2016 é oriunda da região Norte, onde foram registrados 88.982 casos (31,91% dos acidentes no país); No Nordeste foram notificados 71.097 episódios (25,5%); 64.169 (23%) acidentes ocorreram na região Sudeste, 28.723 (10,3%) no Centro-Oeste e 25.827 (9,26%) no Sul. O estado brasileiro mais acometido pelo ofidismo, de acordo com os dados averiguados,

é o Pará, com 17,51% dos casos (48.833), seguido por Minas Gerais (31.800 casos - 11,4%); Bahia (26.876 casos – 9,63%); São Paulo (17.835 casos – 6,39%); Amazonas (15.308 casos – 5,49%); Maranhão (14.723 casos – 5,28%); Mato Grosso (12.291 casos – 4,4%); Goiás (9.966 casos – 3,57%); Rio Grande do Sul (9.239 casos – 3,31%); Espírito Santo (8.889 casos – 3,18%); Paraná (8.861 casos – 3,17%); Tocantins (8.300 casos – 2,97%); Pernambuco (7.868 casos – 2,82%); Santa Catarina (7.727 casos – 2,77%); Ceará (6.482 casos – 2,32%); Rio de Janeiro (5.645 casos – 2%); Mato Grosso do Sul (4.998 casos – 1,79%); Rondônia (4.823 casos –1,72%); Acre (4.528 casos – 1,62%); Amapá (4.145 casos – 1,48%); Paraíba (4.102 casos – 1,47%); Rio Grande do Norte (3.629 casos – 1,3%); Alagoas (3.248 casos – 1,16%); Roraima (3.045 casos – 1%); Piauí (2.338 casos – 0,83%); Sergipe (1.831 casos – 0,65%) e Distrito Federal (1.468 casos – 0,52%).

Santarém (PA) é o município brasileiro onde mais ocorreram casos de acidentes ofídicos em todo o país, com um total de 1.994 casos no período estudado. Completam a lista das dez cidades brasileiras com a maior prevalência de ofidismo: Breves (PA) – 1.546 casos; Cametá (PA) – 1.545 casos; Marabá (PA) – 1.336 casos; Portel (PA) – 1.277 casos; Afuá (PA) – 1.178 casos; Rio Branco (AC) – 1.176 casos; Acará (PA) – 1.172 casos; Macapá (AP) – 1.135 casos; Manaus (AM) – 1.127 casos. Na região Nordeste, o município com mais casos de acidentes com serpentes foi Buriticupu (MA), com 996 casos; no Centro-Oeste, Brasília (DF) – 926 casos; no Sudeste, Santa Maria de Jetibá (ES) – 628 casos e no Sul, Canguçu (RS) – 279 casos.

ntre todos os casos, 76,96% (214.569) aconteceram com vítimas do gênero masculino e 23% (64.177) com vítimas do gênero feminino (em 52 casos não constava o gênero do paciente na notificação). A faixa etária entre os 20 e 39 anos foi a mais afetada (98.492 casos – 35,32%); 27,96% (77.956 casos) dos atendidos estavam na faixa etária de 40 a 59 anos; 9,89% (27.574 casos) entre 15 e 19 anos; 8,49% (23.683 casos) entre 10 e 14 anos; 4,95% (13.811 casos) entre cinco e nove anos; 4,12% (11.502 casos) entre 60 e 64 anos; 2,76% (7.698 casos) entre 65 e 69 anos; 2,67% (7.464 casos) entre 70 e 79 anos; 1,95% (5.464 casos) entre um e quatro anos; 1,14% (3.186 casos) abaixo de um ano; 0,68% (1.915 casos) com 80 anos ou mais. Em 53 registros a idade não foi preenchida na notificação. 1512 acidentes (0,54%) aconteceram com gestantes.

Feita a exposição dos números relacionados aos acidentes ofídicos ocorridos entre 2007 e 2016, pode-se obter uma visão ampla sobre as características dos episódios em nosso país. Passamos então para a análise de artigos que estudaram as

características do envenenamento ofídico em determinados locais do Brasil, em todas as cinco regiões brasileiras, visando a comparar os dados trabalhados por alguns autores com dados nacionais. Todos os artigos analisam informações associadas a espaço de tempo contido no período entre 2007 e 2016, que usamos de referência no presente trabalho, para melhor efeito de correlação entre tais artigos e os dados colhidos na plataforma TABNET[4].

Inicia-se a abordagem com um artigo concernente à região Norte – será analisado estudo sobre ofidismo em Cruzeiro do Sul (AC)[21]. No estudo acreano, o período de tempo considerado foi o intervalo entre agosto de 2007 e julho de 2009[21]. Cruzeiro do Sul é um município amazônico localizado na região do Alto Juruá, no interior do Acre, de clima tropical quente e úmido (Ribeiro 1977 apud Bernarde & Gomes 2012). Conforme foi indicado no artigo, sete espécies de cobras venenosas fazem parte da fauna local – as serpentes conhecidas como "corais verdadeiras" (*Micrurus hemprichii*, *M. lemniscatus*, *M. remotus* e *M. surinamensis*), jararaca da Amazônia (*Bothrops atrox*), papagaia (*Bothriopsis bilineatus*), surucucu-pico-de-jaca (*Lachesis muta*)[21]. O estudo mostra que, no período analisado, 195 pacientes receberam atendimento no Hospital Regional do Juruá, na cidade de Cruzeiro do Sul[21]; 76,4% das vítimas em Cruzeiro do Sul são do gênero masculino[21] – de forma semelhante aos dados brasileiros, que apresentam taxa de 77,47% dos acidentes acometendo pessoas do gênero masculino. A taxa de mortalidade na cidade acreana foi de 0,5% (um óbito)[21], muito próxima à taxa nacional no mesmo período, que foi de 0,43%. Segundo o estudo, 51,3% das serpentes envolvidas naquela região eram do gênero *Lachesis*[21]que representaram apenas 3% dos acidentes ofídicos no Brasil no mesmo período de tempo.

m outro artigo pesquisado, que utilizou dados do período entre 2010 e 2015, podemos encontrar informações sobre o ofidismo na região Nordeste, especificamente no Estado da Bahia[22]. No tempo delimitado foram notificados 83.063 casos, a maior parte nos municípios de Jequié, Salvador e Feira de Santana[22]. De acordo com Brazil 2010 apud Nascimento, Júnior & Braga 2017, há existência de variadas espécies de cobras do gênero *Bothrops* no estado (*B. bilineatus*, *B. jararaca* e *B. leucurus*, por exemplo), o que explica a prevalência de tal gênero nos acidentes, responsável por 13,8% dos casos - em 84,3% dos episódios o reconhecimento da serpente na ficha não foi efetuado[22]; portanto, pode-se concluir que os acidentes crotálicos, laquéticos, elapídicos e por cobras não peçonhentas somados representam apenas 1,9% dos registros[22] (o preenchimento completo da ficha de notificação é imprescindível para a geração de

dados cada vez mais próximos da realidade[22]). A nível nacional, as serpentes do gênero *Bothrops* causaram 72,34% dos acidentes, com 11,57% dos registros não possuindo o gênero da cobra identificado no período em discussão. No trabalho produzido na Bahia, 54,6% das vítimas citadas são do gênero masculino, enquanto nas estatísticas brasileiras este valor é de 76,58%[22]; na Bahia a maioria dos pacientes se encontrava na faixa etária de 20 a 39 anos (32,2%)[22], em contiguidade com a porcentagem nacional para esta faixa de idade, que é de 34,77% no tempo considerado. No estudo baiano, 75,3% dos casos foram classificados como leves, 15,9% como moderados e 2,1% como graves (6,5% não tiveram registro de gravidade do quadro[22]); No Brasil, os índices foram de 50,4%, 36,4% e 6,98% para casos leves, moderados e graves, respectivamente (em 6,2% dos casos a classificação de gravidade não foi preenchida). A taxa de óbitos foi de 0,3% na Bahia[22], muito próxima da taxa nacional de 0,39%. No que se refere ao tempo de atendimento, 90,3% dos pacientes da Bahia começaram a receber os cuidados menos de seis horas após a picada[22], valor que superou a porcentagem brasileira, que foi de 79,41% no mesmo período analisado.

Abordaremos um estudo sobre os acidentes ofídicos ocorridos em Cuiabá (MT), no Centro-Oeste brasileiro, nos anos de 2011 e 2012[23]. Devido ao crescimento da cidade e ao desmatamento, entre outros fatores, as cobras têm ficado cada vez mais próximas da área urbana de Cuiabá, ocasionando os acidentes (Lima et al. 2009 apud Carvalho & Pereira 2015)[23]. No intervalo de tempo estudado, foram registrados 386 casos na capital matogrossense, 81% deles causados por serpentes do gênero *Bothrops*, 15% não peçonhentas e 4% do gênero *Crotalus*[23]. No mesmo período, os acidentes botrópicos responderam por 72,27% dos casos considerando todo o território brasileiro, seguidos pelos acidentes crotálicos (7,95%) e pelos acidentes por cobras não peçonhentas (4,28%). Destaca-se, desse modo, a ocorrência de episódios causados por serpentes não peçonhentas superando os acidentes crotálicos em Cuiabá, o que pode ser explicado pela menor presença da cascavel no Centro-Oeste em relação às regiões Sudeste e Sul (Marques et al. 2003 apud Carvalho & Pereira 2015)[23]. No estudo matogrossense, 82,12% dos pacientes são do gênero masculino, enquanto nacionalmente esse valor é de 76,64% para o gênero masculino; A faixa etária mais envolvida em Cuiabá é a de 30 a 34 anos, compreendida dentro da faixa etária mais acometida a nível nacional do mesmo período (20 a 39 anos). Quanto ao atendimento em Cuiabá, 44,81% dos pacientes receberam cuidados com menos de uma hora da picada[23] (enquanto o valor na porcentagem nacional foi de 29,55%). Não foram

registrados óbitos no estudo matogrossense, evidenciando que os cuidados realizados imediatamente foram cruciais para evitar desfechos desfavoráveis (Nascimento 2000 apud Carvalho & Pereira 2015)[23].

O artigo escolhido referente à região Sudeste analisou informações oriundas de 14 cidades da região serrana do Estado do Rio de Janeiro, no período de 2007 a 2015[24]; O ecoturismo tem grande expressão nessa região, altamente chuvosa (Bouhid et al. 2008 apud Vieira & Machado 2018) e arborizada (Geoponto 2013 apud Vieira & Machado 2018)[24], o que leva à aproximação com as serpentes[24]. Foram registrados, no espaço de tempo estudado, 1329 acidentes com cobras, 91,27% delas pertencentes ao gênero *Bothrops* (porcentagem mais alta que o nível nacional de acidentes botrópicos notificados no mesmo período, que chegou a 72,54%); 0,45% do gênero *Crotalus*, 0,3% não peçonhentas, 0,15% do gênero *Micrurus* e 0,07 do gênero *Lachesis;* em8% dos casos a notificação do gênero da serpente não foi realizada[24]. Tais dados mostram a ocorrência dos quatro gêneros de serpentes venenosas na região do interior fluminense. 81,11% dos acidentes vitimaram pessoas do gênero masculino (76,76% na estatística nacional no mesmo período); Os casos considerados leves responderam por 50,6%, os considerados moderados, 32,7% e os considerados graves, 8,2% (8,4% não foram classificados)[24]. Os dados nacionais foram agrupados como graves em 50,53% das vezes; moderados em 36,25% e graves em 6,91%, mostrando similaridade entre os indicadores locais e nacionais nesse caso (a nível nacional, 6,29% dos casos não receberam classificação). A taxa de óbito na região serrana foi de 0,07% (um óbito)[24], enquanto a taxa brasileira no mesmo novênio foi de 0,39%.

Para análise de características da epidemiologia do ofidismo em localidade da região Sul, foi selecionado um artigo que trabalhou com dados relacionados a 21 municípios daregião de Umuarama (PR), no período de 2010 a 2013[25]. Foram feitos 252 registros no intervalo de tempo estipulado, tendo os acidentes botrópicos representado 5,2% dos episódios e os acidentes crotálicos, 3,9%; 90,9% dos casos não contaram com preenchimento do gênero de serpente envolvido no acidente[25]. Contabilizando somente os casos nos quais as serpentes foram identificadas (23 casos), 56,52% (13 casos) foram causados por cobras do gênero *Bothrops*, e 43,47% (10 casos) por serpentes do gênero *Crotalus*, o que revela uma menor predominância dos acidentes botrópicos em relação aos acidentes crotálicos quando comparamos aos dados nacionais do mesmo período[25] (72,47% dos acidentes foram botrópicos e 7,6% foram crotálicos entre 2010 e 2013). 58% dos pacientes são do gênero masculino, que seguiu sendo maioria nesse estudo[25],

porém em menor proporção do que na estatística nacional (76,65% nos dados brasileiros durante o mesmo intervalo de tempo).

## CONCLUSÕES

O adequado preenchimento da ficha de notificação é de suma importância para traçar um perfil epidemiológico mais apurado dos acidentes ofídicos, o que indubitavelmente tem impacto positivo na otimização da distribuição dos soros antipeçonhentos e consequente redução no número de óbitos causados pelo ofidismo. O tema deve ser amplamente discutido nas instituições de ensino, na mídia e pela sociedade, como forma de promover a prevenção. O estudante de graduação na área da saúde deve ser conscientizado, ao longo de sua formação, que terá grandes chances de se deparar com casos de envenenamento ofídico em sua vida profissional; dessa forma, a temática do ofidismo deve ser valorizada e ensinada com efetividade nas universidades.

É necessária a capacitação dos profissionais de saúde no que diz respeito ao conhecimento do quadro clínico e do tratamento dos pacientes acometidos por picadas de serpentes; os cuidados realizados de maneira rápida e correta são fator-chave na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade pelo envenenamento. O investimento em pesquisa na área é crucial, uma vez que os venenos são substâncias imensamente prejudiciais ao organismo humano, e a compreensão das suas características poderá contribuir na descoberta de novos aparatos terapêuticos. É preciso retomar o exemplo de Vital Brazil, que nos primórdios do século XX elaborou diversas obras informativas que ajudaram a determinar os caminhos do estudo do ofidismo no país; sugerimos que o assunto seja colocado em pauta nas faculdades, pelos professores e estudantes, e que seja cada vez mais foco de trabalhos e debates. A produção de materiais atualizados e a promoção de eventos de capacitação sobre ofidismo têm papel essencial na difusão do tema entre os profissionais de saúde, e consequentemente na redução dos riscos que o envenenamento ofídico e suas complicações representam para a população.

## AGRADECIMENTOS

A DEUS, por permitir que essa realização se tornasse possível;

À memória do Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha, por ser exemplo de sabedoria, perseverança e amor à Ciência;

À memória do Prof. Dr. Cezar Antonio Elias, pela dedicação em passar seu vasto conhecimento e por nos inspirar com sua fascinante carreira;

Ao Professor Dr. Daniel Pinheiro Hernandez, pelo exemplo, pela amizade e pelo apoio neste e em outros trabalhos durante todos os anos de faculdade, e por ser referência na formação acadêmica de excelência;

Ao Professor Dr. Claudio Machado, por aumentar o meu interesse no estudo do ofidismo e me mostrar a importância de pesquisar e divulgar o assunto, que é essencial na formação dos profissionais de saúde;

Ao Professor Dr. Walter Tavares, por todo o apoio na realização das reuniões da Liga de Infectologia, e por seu empenho e maestria durante as aulas e apresentações;

Ao Instituto Vital Brazil e seus profissionais de excelência – pelo convite para conhecer e palestrar nessa instituição que eu tanto admiro;

Aos Professores Dra. Ana Marcia Suarez Fontes, Dra. Juliana Almeida da Silva e Dr. Marcos André Vannier dos Santos, da Fundação Oswaldo Cruz, por aumentarem ainda mais o meu amor pela Ciência, e por tudo o que representam para a divulgação científica no Brasil;

A Aparecida Rogéria de Souza Pereira, por zelar pelo Museu Casa de Vital Brazil (Campanha/MG) com tanta consideração e por receber tão bem os visitantes, contribuindo para a propagação dos ideais de Vital Brazil;

À Sociedade Brasileira de História da Medicina, por contribuir de maneira magnífica na preservação e difusão da memória médica em nosso país.

## REFERÊNCIAS

1. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebit eenvenoming. Nat. Rev. Dis. Primers [Internet]. 2017 [citado em 30 jan. 2019]; 3: 1-2. Disponível em: https://www.readcube.com/articles/10.1038/nrdp.2017.63?shared_access_token=PsqlOkvrH3vaZ3_Y6Xqw7NRgN0jAjWel9jnR3ZoTv0Nht3wAqifSFfCzNpNH8xC3DJ1CQ2w9wGM3jtvgdn7uR6_K-2JxG3PNqdQwAPSttOsq1RjeFUbprCRuSTo8O5BsWL_tYEFvM_qfpmuE5j8EPA%3D%3D

2. Longbottom J, Shearer FM, Devine M, Alcoba G, Chappuis F, Weiss DJ et al. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. Lancet. 2018; 392: 673-84.

3. Chippaux JP. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! J. Venom Anim. Toxins incl. Trop. Dis. 2017; 23: 38.

4. Ministério da Saúde, DATASUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Acesso em 30 jan. 2019. Doenças e Agravos de Notificação – De 2007 em diante (SINAN). Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153&VObj=http:

//tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/animais
5. Bochner R. Acidentes por animais peçonhentos: aspectos históricos, epidemiológicos, ambientais e socioeconômicos Tese [Doutorado em Saúde Pública]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2003.
6. Machado C. Acidentes ofídicos no Brasil: da assistência no município do Rio de Janeiro ao controle da saúde animal em instituto produtor de soro antiofídico. Tese [Pós-Graduação em Medicina Tropical]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2018.
7. Conselho Nacional da Reserva da Biosfera da Mata Atlântica. Padre José de Anchieta – Carta de São Vicente (1560). São Paulo; 1997. 19-20.
8. Almaça C. A Zoologia pré-lineana no Brasil. Lisboa: Fundação para a Ciência e a Tecnologia; 2002.
9. Brazil V. Do envenenamento ophidico e seu tratamento. Conferencia realizada no dia 1º de dezembro de 1901, na Escola de Pharmacia pelo Dr. Vital Brazil. In: Neto AFP (organizador). Vital Brazil – obra científica completa. Niterói: Instituto Vital Brazil; 2002. p.78-89.
10. Lira-da-Silva RM, Lourenço M, Bochner R, Brazil EV, Brazil TK, Cunha LER et al. A contribuição de Vital Brazil para a medicina tropical: dos envenenamentos à especificidade da soroterapia. Na. Inst. Hig. Med. Trop. 2016; 15 (1): 27-32.
11. Bochner R, Struchiner CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. Cad. Saúde Pública. 2003; 19(1): 7-16.
12. Brazil V. Ophidismo – as cobras venenosas e o tratamento específico do ophidismo. In: Neto AFP (organizador). Vital Brazil – obra científica completa. Niterói: Instituto Vital Brazil; 2002. P. 229-31.
13. Brazil V. A defesa contra o ophidismo. In: Neto AFP (organizador). Vital Brazil – obra científica completa. Niterói: Instituto Vital Brazil; 2002. P. 318-411.
14. Brazil LV. Vital Brazil, meu pai. Rev ASBRAP .2011; 17: 9-62.
15. Brazil LV. Vital Brazil Mineiro da Campanha. Uma genealogia brasileira. Rio de Janeiro: [s.n.]; 1996.
16. Bochner R, Struchiner CJ. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. Cad. Saúde Pública. 2002; 18(3): 735-46.
17. Aquino LM, Souza LRO, Abreu RG. Distribuição de soros antivenenos no Brasil. In: Souza CMV, Sierra TABM, Nascente LS, Moreira MLF, Machado C, Nunes IS et al. Livro de resumos do Seminário sobre Vigilância de Acidentes por Animais Peçonhentos. Niterói: Instituto Vital Brazil. 2018. P. 13-16.
18. Filho SRT. Acidentes humanos relacionados com venenos animais. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 18-21.
19. Ministério da Saúde (BR), Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
20. Secretaria da Saúde do Estado do Paraná. (Ofídios) Acidente Lachético [Internet]. Curitiba: Secretaria da Saúde do Estado do Paraná; Acesso em 30 jan. 2019. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/print.php?conteudo=1464
21. Bernarde PS, Gomes JO. Serpentes peçonhentas e ofidismo em Cruzeiro do Sul, Alto Juruá, Estado do Acre, Brasil. Acta Amaz. 2012; 42(1): 65-72

22. Nascimento LS, Júnior URC, Braga JRM. Perfil epidemiológico do ofidismo no Estado da Bahia – Brasil (2010-2015). South Am. J. Basic Educ., Tech. Technol. 2017; 4(2): 4-16.
23. Carvalho LAS, Pereira JMR. Aspectos epidemiológicos de acidentes ofídicos no município de Cuiabá, Mato Grosso. Connect. Line [Internet]. 2015 [citado em 30 jan. 2019]; 13: 12-23. Disponível em: https://www.periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/download/241/481
24. Vieira GPS, Machado C. Acidentes por animais peçonhentos na região serrana, Rio de Janeiro, Brasil. J Health NPEPS. 2018; 3(1): 211-27.
25. Fujioka DKT. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos notificados no município de Umuarama e região – Paraná. Monografia [Especialização em gestão ambiental em municípios]. Medianeira: Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2015.

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA EM JEJUM PRÉ-OPERATÓRIO E BENEFÍCIOS DA SOLUÇÃO ENRIQUECIDA DE CARBOIDRATOS

*BIBLIOGRAPHICAL REVIEW IN PRE-OPERATIVE FED AND BENEFITS OF ENRICHED SOLUTION OF CARBOHYDRATES*

***Luan E. Durski[1]; Guilherme A. de B. C. de Alencar[2]***

Descritores: jejum, cuidado pré-operatório, carboidrato, período pós-operatório
Keywords: fasting, properative care, carbohydrate, postoperative period.

**RESUMO**

**Introdução**: A abreviação do tempo de jejum pré-operatório em um paciente cirúrgico traz diversos benefícios, tanto no pré como no pós-operatório. Entre eles constam menores taxas de infecção de sítio cirúrgico, de complicações operatórias e de reoperação, assim como menor tempo de internação hospitalar, atenuação da resposta endócrino imunológica ao trauma e também a promoção de maior conforto e tranquilidade ao paciente. **Objetivo:** Realizar uma revisão a respeito do jejum pré-operatório, e as implicações de sua abreviação com ingestão de solução enriquecida com carboidratos, tendo como finalidade apresentar a segurança e benefícios promovidos com a adoção dessa conduta. **Método:** Uma revisão bibliográfica foi realizada utilizando-se de diferentes bancos de dados, tais como SciELO Brasil, MEDLINE, BVS e PubMed, e tendo como palavras-chave: Jejum, Cuidados pré-operatório, carboidrato, Período pós-operatório. **Resultados:** Diversos artigos acadêmicos tem mostrado que é seguro instituir a brevidade do jejum com a utilização de uma solução enriquecida de carboidratos, sendo a mesma, ingerida 2 horas antes da cirurgia. Essa medida promove alguns benefícios: diminuição dos níveis de ansiedade pré-operatório, diminuição do volume e aumento do pH gástrico, melhora na resposta endócrino metabólica e diminuição de náuseas e vômitos no pós- operatório. Essa revisão bibliográfica visa elucidar as informações acerca do jejum pré-operatório à realidade atual e identificar os benefícios que a solução enriquecida de carboidratos traz aos pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos. **Conclusão:** A promoção de uma abreviação do tempo de jejum pré-operatório, usando-se uma bebida

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. naianess@hotmail.com
[2] Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

enriquecida com carboidratos tem se mostrado de benefício para o paciente cirúrgico, causando ao mesmo uma melhor recuperação no pós-operatório.


## ABSTRACT

**Background:** The abbreviation of preoperative fasting time in a surgical patient brings several benefits, both in the pre and postoperatively. These include lower rates of surgical site infection, operative complications and reoperation, as well as shorter hospitalization time, attenuation of the immunological endocrine response to trauma and also the promotion of greater comfort and Tranquility to the patient. **Aims:** To perform a review regarding preoperative fasting, and the implications of its abbreviation with carbohydrate-enriched solution intake, with the purpose of presenting the safety and benefits promoted with the adoption of this conduct. **Methods:** A bibliographic review was performed using different databases, such as SciELO Brazil, MEDLINE, BVS and PubMed, and having as keywords: Fasting, Preoperative Care, Carbohydrate, Postoperative Period. **Results:** Several academic articles have shown that it is safe to institute the brevity of fasting with the use of an enriched carbohydrate solution, and it is ingested 2 hours before surgery. This measure promotes some benefits: decrease in preoperative anxiety levels, decrease in volume and increase in gastric pH, improvement in endocrine metabolic response and reduction of postoperative nausea and vomiting. This literature review aims to elucidate the information about preoperative fasting to the current reality and to identify the benefits that the enriched carbohydrate solution brings to patients who will undergo surgical procedures. **Conclusão:** The promotion of an abbreviation of the preoperative fasting time, using a carbohydrate-enriched beverage has shown to be of benefit to the surgical patient, causing a better postoperative recovery.


## INTRODUÇÃO

Jejum pré-operatório é mandatório antes de se realizar uma anestesia geral. A principal razão para o jejum pré-operatório noturno é para a redução do volume e acidez do conteúdo estomacal, diminuindo o risco de regurgitação/aspiração do conteúdo, reconhecido como síndrome de Mendelson[1].

O tradicional conceito de “jejum a partir da meia-noite” é uma rotina amplamente aceita e de fácil aplicação por parte dos profissionais de saúde, e é raramente refutada pela equipe e pacientes. Porém o período padrão de jejum é frequentemente mais longo que o esperado, que varia de 6-8 horas, por vezes extrapolando prazos de até 10-16 horas[2].

Um período de jejum prolongado tem influência na promoção do desenvolvimento de um estado de resistência à insulina e elevação de níveis glicêmicos, sendo esse fenômeno estritamente relacionado com longos períodos de jejum que porventura ultrapassem o tempo ideal[1]. Num prazo inferior a 24 horas o glicogênio hepático já se encontra quase que consumido por completo. Porem no interim desse processo ocorre a ativação da gliconeogênese e dessa maneira proteínas musculares começam a ser consumidas com o objetivo primordial de fornecer glicose à tecidos que a usam exclusivamente como seu substrato metabólico (medula renal, eritrócitos e sistema nervoso central), esses eventos apresentam uma regulação central ,dessa maneira levando a um aumento nos níveis séricos de hormônio adenocorticotrófico e isso acarreta um aumento dos níveis de cortisol[3]. E o stress cirúrgico em si, ao qual o paciente será submetido, ativa vias inflamatórias no tecido adiposo e muscular, que apresentam íntima relação com os níveis sistêmicos de IL-6 e a resistência pós-operatória à insulina[4].

Atualmente diversas sociedades de anestesia e nutrição vem promovendo mudanças em seus guidelines com o objetivo de propor uma redução nos períodos de jejum pré-operatório para 2 horas; lançando-se mão do uso de solução líquida enriquecida com carboidratos no pré-operatório[5]. O mecanismo exato pelo qual o uso da solução de carboidratos diminui os efeitos deletérios do período pós-cirúrgico ainda não são totalmente compreendidos[4]. E de fato, fatores relacionados ao stress cirúrgico demonstraram-se passíveis de alterações, inferência essa confirmada pela percepção de menores níveis de IL-6, Proteína C reativa e reduzida resposta imunológica; dados esses que foram obtidos pela análise de estudos científicos que demonstram os benefícios da utilização de solução de carboidratos no pré-operatório[4].

Os resultados obtidos pela realização de um estudo multicêntrico intitulado ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) indicam novos caminhos no manejo pré-operatório dos pacientes, estimulando mudanças nos tradicionais protocolos. Tais mudanças têm como intuito promover a diminuição de complicações operatórias e promoção de uma melhor recuperação pós-operatória. Baseado nesses fatores foi desenvolvido um protocolo que tem como priori a aceleração da recuperação pós-cirúrgica de pacientes, tal protocolo foi recebeu a alcunha de projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-Operatória), que se trata de uma ação multidisciplinar que visa promover uma melhor recuperação aos pacientes cirúrgicos[6].

Esse projeto é baseado em uma ação multidisciplinar visando um melhor bem-estar dos pacientes, e para isso se faz uso da bebida enriquecida de carboidratos (12%

de maltodextrina) em duas a seis horas previamente a cirurgia[7].

Portanto o tradicional cuidado perioperatório tem sido questionado e a evidência tem demonstrado que algumas condutas são obsoletas e aplicadas sem nenhum respaldo científico, considerando o tempo de jejum a qual, alguns pacientes são frequentemente submetidos[8]. Essas práticas, levando-se em consideração os prejuízos metabólicos e clínicos associados, acarretam implicações na qualidade de vida e bem-estar geral do paciente cirúrgico, que poderiam ser evitadas[9].

Logo, observa-se a necessidade de elucidar os diversos fatores associados ao jejum prolongado, assim como estratégias para redução do seu tempo, com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios da resposta endócrino imunológica ao trauma (REMIT), justificando relevância do estudo do tema.

## OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica a respeito do jejum pré-operatório, e as implicações de sua abreviação, com ingestão de solução enriquecida com carboidratos a fim de apresentar a segurança de sua utilização e os benefícios promovidos com a adoção dessa conduta.

## MÉTODO

Uma revisão bibliográfica foi realizada utilizando-se de diferentes bancos de dados, tais como SciELO Brasil, MEDLINE, BVS e PubMed, e tendo como palavras-chave: Jejum, Cuidados pré-operatório, carboidrato, Período pós-operatório.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resposta Endócrina e Imunológica ao Trauma:

Define-se como resposta endócrino imunológica ao trauma o processo, de cunho multifatorial, que se baseia em uma resposta fisiológica do organismo, no qual o período de jejum, associado ao trauma do procedimento cirúrgico geraria um aumento dos níveis de hormônios de ação catabólica como glucagon e cortisol, além de promover maior resposta inflamatória e maior secreção de catecolaminas[9].

O trauma cirúrgico dá início há uma resposta neuroendócrina orgânica, resposta essa mediada pela liberação de hormônios catabólicos, e citocinas pró-inflamatórias[4]. Decorrida várias horas, o organismo em jejum, dá início a uma atenuação dos níveis de insulina, e, contrabalanceando esse fenômeno, tem-se um aumento dos níveis de glucagon, causando o consumo dos estoques de glicogênio. Todos esses fenômenos

apresentam uma regulação à nível central, notando-se, juntamente às alterações previamente citadas, um aumento nas taxas secretórias de ACTH que por sua vez acarreta aumento da secreção suprarrenal do hormônio do estresse, o cortisol. Esse hormônio, em concomitância com a diminuição da insulina e aumento de hormônios adrenérgicos, são os encarregados pelo processo catabólico ao qual o paciente dá início, fornecendo assim aminoácidos para a corrente sanguínea[3].

Tais alterações promovem a instituição de um estado de resistência à insulina (RI), situação essa em que a ação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), o qual promove a captação de glicose pelas células, está marcadamente diminuída, colocando o paciente em um quadro semelhante ao de um diabético tipo 2 [9]. O estado de RI pode se prolongar por até 3 semanas após a cirurgia. Porém o período de maior intensidade de tal estado metabólico se dá nos primeiros dois dias de pós-operatório (PO)[8]. Notou-se que em cirurgias de maior porte, podem ocorrer decréscimos de até 90% na sensibilidade à insulina no PO[10].

Atualmente as evidências demonstram que a RI é um fator primordial pelo possível desencadeamento de eventuais complicações cirúrgicas, em especial processos infecciosos, constata-se que uma queda em 50% na sensibilidade à insulina acarreta um aumento de 10 vezes no risco de se desenvolver uma possível infecção[10]. A hiperglicemia que surge não só aumenta os riscos de infecção, como também piora o processo de cicatrização e processo inflamatório no PO e dessa maneira contribui para maiores onerações à instituição hospitalar[8].

**Jejum Pré-Operatório:**

O já ultrapassado conceito de “nada pela boca” a partir da meia-noite baseia-se na presunção de que se houver o consumo de alimentos, sejam sólidos ou líquidos, após esse horário, haverá um aumento nas chances de se ocorrer a aspiração de conteúdo estomacal que porventura ainda esteja no órgão. Dessa maneira pressupõe-se que por submeter o paciente a períodos prolongados de jejum, as chances de uma eventual aspiração diminuam. Esse raciocínio se baseia na acidental ocorrência de uma das complicações anestésicas mais temidas e que está associada a altas taxas de mortalidade, a pneumonia por aspiração, porém a aspiração pulmonar e a morte resultando desse evento são acontecimentos raros nos tempos de hoje[11].

Porém, atualmente as diretrizes já estabelecem que se faça o uso de líquidos claros (chás, sucos sem resíduos e água) em até 2 horas previamente à cirurgia. Dessa maneira, coloca-se em pauta a discussão dos benefícios do tradicional jejum de seis a

oito horas, que originalmente tem como intuito evitar a aspiração de conteúdo gastrointestinal[8]. A prescrição de tais líquidos tem como efeito a promoção de um melhor estado hemodinâmico, preservando o volume intravascular, que por consequência promove ao anestesista uma maior facilidade em se obter um acesso venoso; também nota-se uma diminuição da fome, sede e ansiedade por parte dos pacientes, gerando até mesmo uma melhor cooperação do paciente ao procedimento anestésico a ser realizado. Além do mais, a ingestão de uma solução enriquecida de carboidratos está relacionada com uma atenuação da resposta endócrino imunológica ao trauma cirúrgico[12].

O fornecimento de uma solução enriquecida de carboidratos (CHO) aos pacientes, sendo a mesma administrada 2 horas previamente ao procedimento, promove uma atenuação da RI no pós-operatório[5]. Acredita-se que essa diminuição da RI ocorra devido a uma provável capacidade modulatória, que é inerente à glicose, fazendo com que ocorra uma modulação da resposta catabólica e inflamatória decorrente do trauma, justificando-se assim uma melhor sensibilidade insulínica; e acrescido a tais benefícios, notou-se um melhor balanço nitrogenado, dado sugestivo de que no pós-operatório a massa muscular do paciente se mantenha preservada[9].

Estudos mostram que a queda na RI e a consequente redução de níveis glicêmicos, estão associados à menores taxas de complicações cirúrgicas no pós-operatório, e acrescido a esses fatores tem-se que a administração de tal solução promove uma redução do volume gástrico residual e causa um aumento do pH gástrico, colocando-se em xeque os antigos conceitos e crenças, por parte de alguns serviços, acerca de eventuais complicações das quais possam ocorrer com o enfermo[13].

**Bebida Enriquecida com Carboidratos:**

A depender do estado nutricional do paciente, variados são os riscos em relação a sua evolução no pós-operatório, interferindo dessa maneira nas taxas de morbidade e mortalidade[14].

Sendo assim, as bebidas de CHO, vem sendo usadas no processo de abreviação do jejum como ferramenta de suporte no estado nutricional. Já se encontram disponíveis formulações contendo, além dos carboidratos, proteínas e/ou aminoácidos. Essas novas fórmulas fornecem uma melhora na força muscular no pós-operatório, redução da fadiga, ansiedade e desconforto do paciente além da atenuação da resposta endócrino imunológica ao trauma decorrente do procedimento cirúrgico[15]. Também se mostra efetivo associar à bebida de CHO uma fonte nitrogenada contendo glutamina, proteína

do soro do leite ou proteína hidrolisada; essa complementação parece aumentar ainda mais os benefícios já citados[14].

A associação com uma fonte proteica promove um maior aporte de aminoácidos essências, principalmente os de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) que tem como característica serem rapidamente utilizados pelo musculo esquelético, quando sob estresse, promovendo um aumento da síntese proteica e servem como fonte de precursores da síntese de glutationa, substancia essa que atua no sistema endógeno antioxidante[15].

Ao se adicionar glutamina ocorre uma melhora dos níveis de insulina, promove diminuição de picos hiperglicêmicos, além de causar uma menor liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6,15,16 e proteínas de fase aguda[16].

Porém, a literatura mostra que ao se adicionar glutamina à solução de CHO existe a possibilidade de uma eventual desaceleração no tempo de esvaziamento gástrico; acredita-se que isso ocorra devido ao efeito incitatório sobre a secreção gástrica que o aminoácido apresenta; ou pelo fato de que ao se adicionar um aminoácido à solução, ocorra uma modificação nas propriedades físico-químicas da bebida, como o aumento da viscosidade do líquido; ou pelo fato de que a glutamina aumente a liberação do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que promove uma lentificação no esvaziamento gástrico[17].

Devido a segurança no uso de tais bebidas, sejam elas enriquecidas com glutamina (GLN) ou proteínas, 2 horas previamente à cirurgia, a literatura mostrou ser seguro lançar mão dessa ferramenta que promove grandes benefícios ao paciente como um todo[18].

**Benefícios no Pós-Operatório:**

A literatura nos mostra os benefícios promovidos ao paciente cirúrgico que faz a ingestão oral de uma bebida enriquecida com CHO (12,5% dextrinomaltose) no pré-operatório, deixando claro o auxílio que essa conduta gera aos pacientes[19]. Os benefícios são diversos, desde a promoção da diminuição da ansiedade, sede e fome dos pacientes, como também demonstraram não promover aumento nas taxas de aspiração pulmonar, morbidade e mortalidade[20].

A complicação mais comum após um procedimento anestésico é a ocorrência de náuseas e vômitos no pós-operatório, mesmo quando se é feito o uso de antieméticos ela continua como a principal complicação, ocorrendo em 20-40 % dos pacientes. Essa complicação tem implicações sobre o equilíbrio eletrolítico, infecção, desidratação,

aspiração pulmonar e sobre o tempo de internação hospitalar[21].

Em relação a essas complicações gastrointestinais, nota-se que os casos de náuseas, vômitos e distensão abdominal foram menores nos pacientes que receberam o suporte nutricional de CHO no pré-operatório[9]. Um estudo foi realizado a fim de investigar tal benefício, e baseado na análise de 172 pacientes que seriam submetidos a colecistectomia laparoscópica, o estudo mostrou, que no período de 12 a 24 horas após a cirurgia, ocorreu uma significante queda na incidência de náuseas e vômitos em pacientes que fizeram uso da bebida de CHO[22].

Outro ponto importante dos benefícios da adoção de um jejum abreviado com CHO é o reestabelecimento mais precoce da função gastrointestinal, podendo dessa maneira iniciar a dieta no pós-operatório de maneira mais breve[4]. A implementação do projeto ACERTO comprovou que em pacientes que realizaram cirurgias, onde foi até mesmo necessário a realização de uma anastomose intestinal, foi estabelecido que é seguro iniciar uma alimentação precoce aos pacientes, que é introduzida nas primeiras 24 horas de pós-operatório independente do aparecimento de indicativos de retorno da função intestinal, estudos mostram que essa conduta é segura, apesar de que exista a possibilidade de eventual aumento das queixas de náuseas[7].

Além do mais, a decisão de promover a realimentação precoce também traz como benefício a promoção de um maior conforto e alívio da ansiedade, e também contribui para uma melhor cicatrização das anastomoses[7].

Em relação às taxas de morbidade pós-operatória, um estudo que realizou a aplicação do projeto ACERTO constatou que ocorreram quedas tanto no percentual de infecções de sítio cirúrgico como o de complicações pós-operatórias e taxas de re-operação. O estudo analisou os dados e estabeleceu os benefícios que o projeto ACERTO gerou, e notou-se que após o início do projeto os pacientes apresentaram duas vezes menos chances de desenvolver uma infecção de sítio cirúrgico, e cerca de 1,5 menor probabilidade de apresentar uma complicação pós-operatória[23].

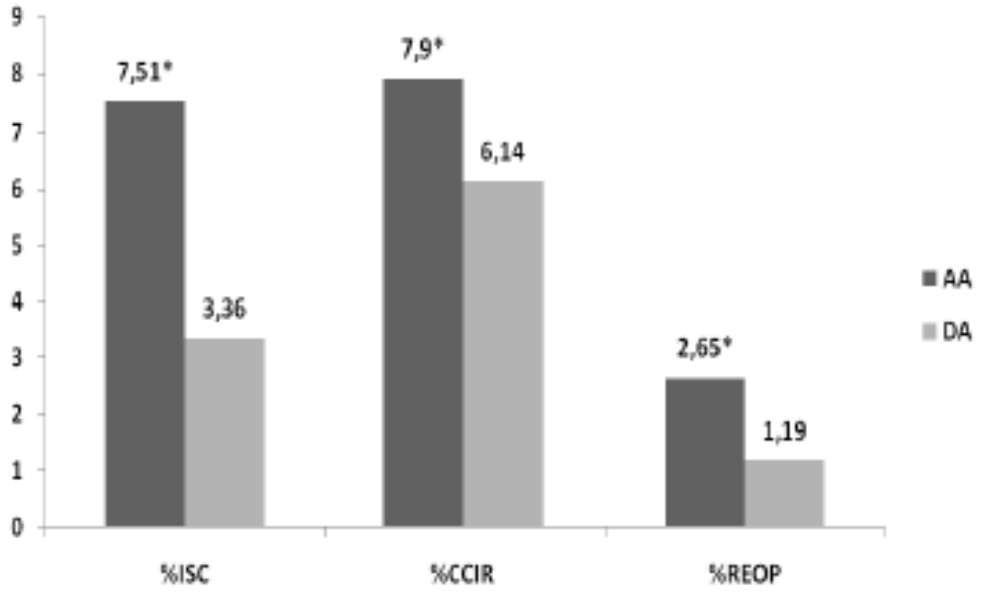



GRÁFICO 1: Percentuais de infecção do sítio cirúrgico (% ISC), complicações operatórias (% CCIR) e de re-operações (% REOP) diagnosticadas antes (AA) e após (DA) à implantação do protocolo ACERTO. Fonte: Bicudo-Salomão et al[5].

Outro benefício promovido com o uso de CHO no pré-operatório é a diminuição do tempo de internação hospitalar[20]. Analisando-se os dados referentes aos períodos pré-ACERTO e pós-ACERTO, um estudo constatou que ocorreu uma queda no tempo de internação, mostrando que em média no período anterior a projeto os enfermos permaneciam 1 dia a mais internados na unidade hospitalar, acarretando dessa maneira maiores gastos para a instituição[23].

Benefício também foi demostrado pela diminuição da relação de bolsas de hemoderivados necessárias para transfusões. Nota-se que no período anterior ao projeto a relação de bolsas/paciente era de 2,53; e no período posterior a relação caiu para 0,77 bolsa/paciente. E novamente temos mais um ponto que acarreta menores onerações à instituição hospitalar[23].

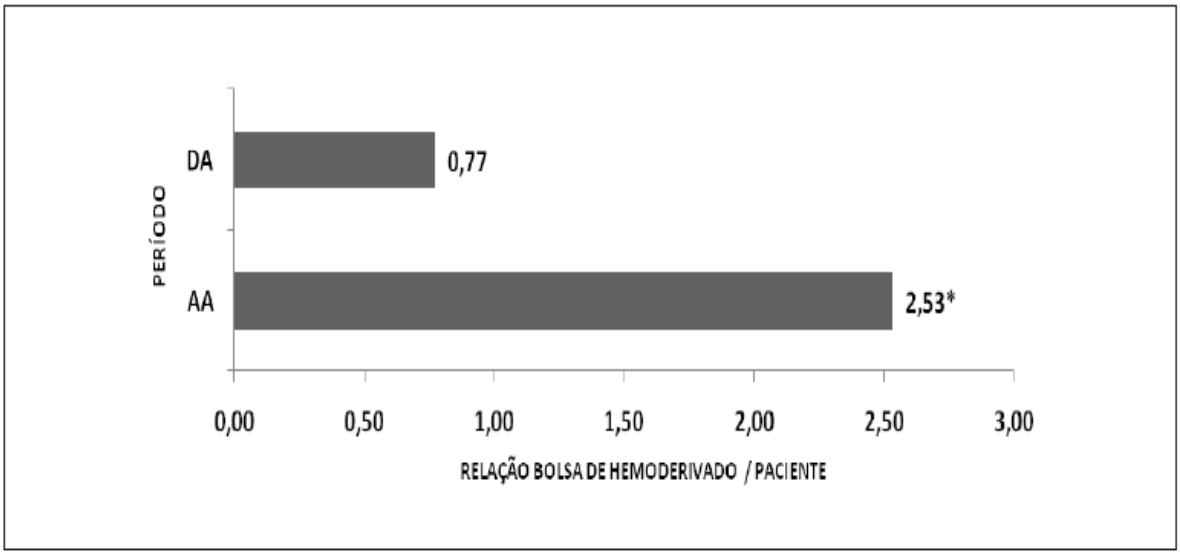



FIGURA 1: Relação bolsa de hemoderivados por paciente durante os dois períodos de estudo. Fonte: Bicudo-Salomão et al[5].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O jejum pré-operatório prolongado, a que vários pacientes cirúrgicos são submetidos, mostra-se uma conduta ultrapassada nos tempos atuais. Tal afirmação pode ser corroborada pela análise do beneficio promovido a pacientes que foram submetidos a uma abreviação do período de jejum, com a utilização de uma solução enriquecida com carboidratos (CHO) em até 2 horas prévias à cirurgia; tal manobra promoveu a constatação de diversas melhorias aos pacientes, tais como uma melhora na resposta endócrino imunológica trauma, melhora da resistência à insulina, melhor controle glicêmico, diminuição da relação de bolsa de hemoderivados por paciente, diminuição de queixas em relação a náuseas e vômitos, menores taxas de infecção de sítio cirúrgico e de re-operação, menores tempo de internação hospitalar, causando menores gastos para os serviços de saúde e diminuição da ansiedade, sede e fome dos pacientes, melhorando seu bem-estar, fator muito importante para os enfermos. Portanto, essa prática tem se mostrado, além de benéfica, segura e de fácil aplicação por parte das instituições hospitalares, também mostrou seu valor ao promover diversas melhorias no bem-estar do paciente cirúrgico e acelerar sua recuperação ao trauma no período pós-operatório, sendo, dessa maneira, muito evidente os motivos para a adoção dessa moderna medida por parte dos hospitais, visto que benefícios, dos mais diversos, são obtidos após a adoção dessa medida que objetiva pela melhoria do paciente cirúrgico como um todo.

## REFERÊNCIAS

1. De Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. World J Gastrointest Surg.2010; 2(3):57–60.
2. Singh M, Chaudhary M, Vashistha A, Kaur G. Evaluation of effects of a preoperative 2-hour fast with glutamine and carbohydrate rich drink on insulin resistance in maxillofacial surgery. J Oral Biol Craniofac Res. 2015; 5(1):34-39.
3. De Aguilar-Nascimento JE, Perrone F, de Assunção Prado L. Jejum pré-operatório de 8 horas ou de 2 horas: o que revela a evidência? Rev Col Bras Cir. 2009;36(4):350-352.
4. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate therapy. Curr Opin Anaesthesiol. 2015 ; 28(3):364-369.
5. Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Slhessarenko N. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. World J Surg. 2009; 33(6):1158-1164.
6. De Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva R, Cardoso EA, Santos TP. Acerto pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. Rev. Col. Bras. Cir.2006;33(3):181-188.
7. Ludwig RB1, Paludo J, Fernandes D, Scherer F. Menor tempo de jejum pré-operatório e alimentação precoce no pós-operatório são seguros? Arq Bras Cir Dig. 2013;26(1):54-58.
8. Feguri GR, Lima PR, Lopes AM, Roledo A, Marchese M, Trevisan M, et al. Resultados clínicos e metabólicos da abreviação do jejum com carboidratos na revascularização cirúrgica do miocárdio. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27(1):7-17.
9. Campos SF, BARROS-NETO JA, Guedes G, Moura FA. Jejum pré-operatório: Por que abreviar? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):1-4.
10. Ljungqvist O. Insulin resistance and outcomes in surgery. J Clin Endocrinol Metab. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(9):4217-4219.
11. Crenshaw JT, Winslow EH. Preoperative fasting duration and medication instruction: are we improving? AORN J. 2008; 88(6):963-976.
12. Carvalho CALB, Carvalho AA, Nogueira PLB, Aguilar-Nascimento JE. Changing Paradigms in preoperative fasting: Results of a joint effort in pediatric surgery. Arq Bras Cir Dig.2017; 30(1):7-10.
13. Abola RE, Gan TJ. Preoperative Fasting Guidelines: Why Are We Not Following Them? The Time to Act Is NOW. Anesth Analg. 2017; 124(4):1041-1043.
14. De-Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Waitzberg DL, Dock-Nascimento DB, Correa MITD, Campos ACL, et al. Diretriz ACERTO de intervenções nutricionais no perioperatório em cirurgia geral eletiva. Rev Col Bras Cir. 2017;44(6):633-648.
15. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, Anabuki NT, Leal FS, Colombo T, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. Nutr J. 2011; 10(66): 1-7.
16. Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Slhessarenko N, Waitzberg DL. Evaluation of the effects of a preoperative 2-hour fast with maltodextrine and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen

balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr.2012; 36(1):43-52.
17. Awad S, Blackshaw PE, Wright JW, Macdonald IA, Perkins AC, Lobo DN. A randomized crossover study of the effects of glutamine and lipid on the gastric emptying time of a preoperative carbohydrate drink. Clin Nutr. 2011; 30(2):165-71.
18. Pimenta GP, de Aguilar-Nascimento JE. Prolonged preoperative fasting in elective surgical patients: why should we reduce it? Nutr Clin Pract. 2014 ; 29(1):22-28.
19. Imbelloni LE, Pombo LA, de Morais Filho B. A diminuic ̧ão do tempo de jejum melhora o conforto e satisfação com anestesia em pacientes idosos com fratura de quadril. Rev Bras Anestesiol.2015;65(2):117-123.
20. Flores P, Kik RM. Jejum pré-operatório em pacientes hospitalizados. Revista Ciência & Saúde.2013;6(3):214-221.
21. Yilmaz N, Çekmen N, Bilgin F, Erten E, Özhan MO, Coşar A. Preoperative carbohydrate nutrition reduces postoperative nausea and vomiting compared to preoperative fasting. J Res Med Sci. 2013; 18(10): 827–832.Yilmaz N, Çekmen N, Bilgin F, Erten E, Özhan MO, Coşar A. Preoperative carbohydrate nutrition reduces postoperative nausea and vomiting compared to preoperative fasting. J Res Med Sci. 2013; 18(10): 827–832.
22. Bilku DK, Dennison AR, Hall TC, Metcalfe MS, Garcea G. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. Ann R Coll Surg Engl. 2014; 96(1):15-22.
23. Bicudo-Salomão A, Meireles MB, Caporossi C, Crotti PL, de Aguilar-Nascimento JE. Impacto do projeto acerto na morbi-mortalidade pós-operatória em um hospital universitário. Rev Col Bras Cir.2011;38(1):3-10.

# CAUSAS DE FRATURA DE COLO DE FÊMUR ENTRE A POPULAÇÃO IDOSA E ADULTO JOVEM - UMA REVISÃO DE LITERATURA

## *DIFFERENT CAUSES OF FRACTURE OF FEMORAL NECK BETWEEN THE ELDERLY AND OLD POPULATION YOUNG - A LITERATURE REVIEW*

***João Lucas B. Guimarães[1]; Sandro S. de Silos[2]***

Descritores: fratura de colo de fêmur; idoso; jovem.
*Keywords: femoral neck fracture; old man; young.*

**RESUMO**

**Introdução:** As fraturas no colo do fêmur são lesões frequentes observadas na população geral, especialmente em idosos, e representam importante problema de saúde pública, associado a elevado custo. Podem ocasionar desde pequena lesão até perda da capacidade de deambular e morte, o que torna fundamental a adequada abordagem terapêutica. **Objetivo:** Esclarecer as causas de fratura de colo fêmur nas diferentes populações, uma vez que essas fraturas têm elevado índice de morbimortalidade, além de gerarem altos custos ao Sistema de Saúde. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica com base em publicações datadas a partir do ano de 1999 à 2018. Foram selecionados 23 artigos da base de dados, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil), Revista Brasileira de Ortopedia (RBO) e Google Acadêmico. **Discussão:** A população idosa tem a queda como principal causa de fraturas de colo de fêmur, cujo fator de risco mais relevante é a osteoporose. Nos pacientes adultos jovens os argumentos para as fraturas de colo de fêmur são embasados nos traumas de alta energia. **Conclusão:** É possível observar que as principais causas de fraturas de colo de fêmur em idosos está relacionado a queda da própria altura cujo principal fator de risco é a osteoporose, já nos pacientes adultos jovens, o trauma de alta energia é visto como causa de maior relevância.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Fractures in the femoral neck are frequent lesions observed in the general population, especially in the elderly, and represent an important public health problem, associated with high costs. They can cause from small lesion until loss of the ability to

ambulate and death, which makes fundamental the appropriate therapeutic approach. Purpose: to clarify the causes of fracture of the femoral neck in the different populations, since these traumas have a high morbimortality index, besides generate high costs to the Health System.**Methods**: This is a bibliographical review based on publications dating from the year 1999 to 2018. We selected 23 articles from the database, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE / PubMed), Virtual Health Library (VHL Brazil), Brazilian Journal of Orthopedics (RBO) and Google Scholar**. Discussion:** The elderly population has the fall as the main cause of femoral neck fractures, the most important risk factor being osteoporosis. In young adult patients the arguments for femoral neck fractures are based on high energy traumas. **Conclusion:** It is possible to observe that the main causes of femoral neck fractures in the elderly is related to the fall of the height itself, the main risk factor being osteoporosis. In young adult patients, high energy trauma is seen as the cause of greater relevance.

## INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial da Saúde (OMS), com base legal na Política Nacional do Idoso e Estatuto do Idoso, e considerado indivíduo idoso todo e qualquer indivíduo com idade igual ou superior aos 60 anos de idade. Estudos revelam que no ano de 2050 estima-se que a população idosa esteja na casa dos 2 bilhões de pessoas, fato de extrema relevância a nível mundial. O processo de envelhecimento tem como base, causas externas, fatores biológicos, sociais, econômicos e doenças crônico-degenerativas que cursão com comprometimento das suas habilidades físicas e mentais comprometendo a sua independência na vida diária e capacidade de integração social[1,2].

As quedas fazem parte das causas externas e estão extremamente ligadas a redução da capacidade funcional do idoso, marcha instável e perda do equilíbrio, uma vez, que o comprometimento agudo dos mecanismos neurossensoriais e osteoarticulares evolvidos na manutenção da postura aumenta incidência de fraturas ósseas na população idosa, dentre elas as mais comuns as fraturas de fêmur para os quais a osteoporose é um importante fator de risco[1,2].

Os pacientes em idade adulto jovem, a incidência de fratura de quadril tem baixo índice de incidência quando comparado com pacientes idosos, porém quando presentes, em sua maioria está associado com traumas de ata energia a exemplos, acidentes automobilísticos, isso se deve ao grande impacto gerado nas extremidades proximais do

fêmur[3,4].

**Anatomia do Fêmur**

Fêmur, representa o maior osso do esqueleto humano. Na extremidade proximal do osso identificamos a cabeça do fêmur, que é um acidente anatômico com formato aproximado de 2/3 de uma esfera. O colo anatômico une os trocânteres, sustenta a cabeça e a une ao corpo, formando um ângulo entre o colo e a diáfise. O colo cirúrgico é a porção do fêmur que une o corpo a seu extremo superior, estando imediatamente abaixo dos trocânteres. O trocânter maior é uma volumosa projeção, aproximadamente retangular, a partir da junção do colo com o corpo, proporcionando fixação para músculos da região glútea[5,6].

O eixo do colo femoral forma com a diáfise 02 ângulos: â cervicodiafisário (plano frontal) no adulto é 130º à 137º e o â de anteverão (plano sagital) de 10 á 15º. O calcar femoral é uma placa vertical densa de osso que se estende da porção póstero medial da diáfise (abaixo do trocânter menor) até a face póstero lateral do trocânter maior. A cápsula articular do quadril é inserida anteriormente na linha intertrocantérica e posteriormente na metade medial do colo femoral. O anel arterial extra capsular (AAE) é formado anteriormente por ramo da artéria circunflexa lateral e posteriormente pela artéria circunflexa medial. O AAE emite ramos cervicais ascendentes (lateral, medial, anterior, posterior) formando as artérias do retináculo de Weitbrecht. O ramo ascendente lateral é o mais importante no suprimento da cabeça femoral. A artéria do ligamento redondo é um ramo da artéria circunflexa femoral medial[7].

A articulação do quadril, também denominada articulação coxofemoral, é uma juntura classificada como sinovial do tipo esférica, formada pela cabeça do fêmur e a cavidade do acetábulo. É constituída pelos seguintes componentes articulares, a membrana sinovial; o líquido sinovial; a orla fibrocartilaginosa do acetábulo (anel fibrocartilaginoso inserido na margem do acetábulo); o ligamento da cabeça do fêmur (feixe de fibras conjuntivas entre o ápice da fóvea da cabeça do fêmur e a incisura da cavidade do acetábulo); a cápsula articular (membrana conjuntiva fibrosa mais espessa nas regiões proximal e anterior da articulação do quadril e delgada e frouxa, posteriormente); o ligamento iliofemoral (um feixe conjuntivo espesso e resistente, situado anteriormente à articulação do quadril, entre a região do osso íleo até a extremidade proximal do fêmur); o ligamento pubofemoral (entre o ramo superior do osso púbis e a extremidade proximal do fêmur; estes se fundem com a cápsula articular e com a face profunda do feixe vertical do ligamento iliofemoral) e o ligamento isquiofemoral

(que consiste de um feixe de fibras conjuntivas com formato triangular, que segue da região do osso ísquio, distal e posteriormente ao acetábulo e funde-se com as fibras circulares da cápsula articular)[8].

## OBJETIVOS

Investigar as principais causas de fratura de colo de fêmur na população idosa e adultos jovens, com a finalidade de poder conscientizar os interessados pelo a assunto, a tomarem condutas corretas afim de reduzir sua incidência.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica com base em publicações, datadas a partir do ano de 1999 à 2018. Desta forma, a produção dessa revisão levou em consideração a busca pelas melhores informações, afim de produzir um conteúdo de qualidade aos presentes leitores.

A presente investigação foi sustentada através de uma revisão sistemática da literatura com a utilização das bases de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil), Revista Brasileira de Ortopedia (RBO) e Google Acadêmico.

A seleção dos artigos científicos apresentou os seguintes critérios; apresentar como objetivo principal de estudo, causas de fraturas de colo de fêmur em pacientes idosos e adultos jovens, e terem sido publicado a partir do ano de 1999.Foram encontradas 112 artigos e selecionados 23 artigos

Os procedimentos realizados para seleção e execução do trabalho foi divido em etapas, enumeradas a seguir: a primeira etapa, foi feito um levantamento dos artigos tendo como base o tema proposto, utilizando as palavras chaves: fratura de fêmur, fratura de quadril, fratura idoso, fratura em adulto jovem, queda; a segunda etapa houve uma seleção dos artigos excluindo os que não abordaram o tema proposto, artigos com deficiência na descrição metodológica para formação de um banco de dados. Os artigos foram agrupados de forma ordenada e cronológica conforme solicitado para a realização do trabalho.

Para a realização do trabalho foram usados alguns critérios de exclusão:

1) Artigos que não abordaram o tema proposto.

2) Trabalhos Científicos em idiomas que não os selecionados: inglês e português.

3) Artigos com deficiência na descrição metodológica.

## DISCUSSÃO

As fraturas no colo do fêmur podem ser classificadas de acordo com vários autores, como Garden: a) estágio I - fraturas incompletas ou impactadas em valgo; b) estágio II: fraturas sem desvio; c) estagio III - fraturas completas parcialmente desviadas (com desalinhamento entre as trabéculas ósseas do acetábulo e cabeça femoral); d) estágio IV - fraturas completas, totalmente desviadas (com alinhamento das trabéculas ósseas entre a cabeça femoral e o acetábulo[9,10.]

Existe outro tipo de classificação utilizada para fraturas de colo de fêmur, classificação de Pauwels: usada com menos frequência, destaca a importância da fratura vertical que possui um pior prognóstico e pode ser divididas em três subtipos: TIPO I – O traço de fratura está inclinado 30º em relação a horizontal; TIPO II – O traço de fratura está inclinado 50º em relação a horizontal; TIPO III – O traço de fratura está inclinado 70º em relação a horizontal[7.]

A cabeça do fêmur e o acetábulo do osso do quadril têm crescimentos independentes, de modo que o desenvolvimento de cada um deve ocorrer de forma congruente, condição essencial para que se tenha um quadril normal na idade adulta. Esse mecanismo recebe a influência de forças que atuam externamente nessas áreas, sendo as mais importantes o peso corporal e as forças de tensão dos músculos, cuja magnitude e direção devem interagir adequadamente. Qualquer alteração das forças de compressão ou incongruência articular levará a deformidades.[5,6]

A estrutura trabecular do fêmur proximal é formada por sistemas primários de compressão, que se desenvolvem a partir da ação do peso do corpo humano sobre a articulação do quadril, e linhas de força que atravessam a região do colo femoral e do trocanter maior devido à ação muscular sobre essas áreas. Todas se cruzam em ângulo reto, obtendo como resultado uma maior resistência a compressão e forças de cisalhamento. A articulação do quadril é uma sinovial, esferóide, composta pelo acetábulo e pela cabeça femoral, possuindo ampla mobilidade ao longo dos três eixos e muita estabilidade, assegurada pela íntima relação entre as superfícies ósseas, por uma resistente cápsula fibrosa, e pela ação dos poderosos grupos musculares que cruzam a articulação[5,6].

O processo de envelhecimento populacional, caracteriza- se por uma elevação do número de indivíduos adultos jovens e idosos em uma população em detrimento da redução de crianças e jovens. No início do século XXI as crianças que tinham idade que compreendiam entre zero à quatorze anos correspondiam a 30% da população total, ao

passo que indivíduos com 65 anos ou mais representavam 5%, tendo como base esses dados há uma previsão que para o ano de 2050 ambos os grupos terão representatividade em torno de 18%. Esses dados permitem inferir que; em um futuro próximo a população irá sofrer um processo de envelhecimento, necessitando de maiores condutas preventivas[11,12].

Analisando os trabalhos tidos como referência, observa-se que o processo de envelhecimento é encarado como uma perda progressiva e gradual das reservas funcionais do indivíduo. Como consequência, existem algumas alterações que podem ser citadas, a exemplos; as morfológicas, psicológicas, fisiológicas, bioquímicas, fato que contribui para maiores chances de o paciente adoecer, o que contribui para a elevação dos óbitos entre os pacientes idosos. Essas alterações fisiológicas que ocorrem no processo de envelhecimento, tornam os pacientes idosos mais vulnerável aos riscos ambientais, principalmente na vigência de afecções agudas ou crônicas, tendo como exemplo a queda. Esses riscos ambientais têm como principal agravante a queda de posição ortostática, que coloca as fraturas de colo de fêmur em idosos, um fato de grande relevância tanto pela sua frequência quanto pela sua gravidade, uma vez que elevam a dependência física e mortalidade em 50% no período de um ano[11, 12].

Tendo como base as alterações anatômicas que ocorrem com o avançar da idade, podemos revelar algumas alterações na composição e forma corporal. O processo de envelhecimento, leva a redução em aproximadamente 1 cm no que diz respeito a altura corporal a cada dez anos, iniciado a partir dos 40 anos de idade. Outras condições que fazer parte do processo de envelhecimento e contribuem para maior absorção do tecido ósseo, seria a redução da absorção de cálcio pela mucosa intestinal associado a diminuição da vitamina D absorvida pela pele.[11,12]

O osso fêmur quando sofre uma sobrecarga, está sujeito a estresse de pressão, arqueamento e cisalhamento quando recebe uma sobrecarga. Esse estresse é de suma importância para o desencadeamento de fraturas assim como diversos processo patológico. Visto isso, deve se considerar a sustentação do corpo quando se observam os estresses suportados pelo fêmur, principalmente pela característica geométrica da sua extremidade proximal. Outro fator de igual importância, é o estresse transmitido ao osso pela contração dos músculos do quadril, especialmente os abdutores. Com o aumento da expectativa de vida, a osteoporose vem como um dos maiores problemas de saúde pública, desta forma induziu maiores pesquisas científica e epidemiológica na tentativa de melhor sua prevenção, o que leva alguns autores a concluir; que a

osteoporose é a doença mais comum das doenças dos ossos, se tornando um assunto de grande importância no setor econômico. Para se atingir a quantidade de massa óssea, alguns fatores estão envolvidos; como por exemplo raça, sexo, exercício físico e nutrição[5,6].

Alguns autores especializados enfatizam que a Densidade Mineral Óssea (DMO), sendo um fator preditivo para fraturas e está relacionado com a idade do indivíduo, nem sempre se apresenta com coerência; indivíduos com DMO muito baixa não fraturam, ao passo que outros com DMO alta de colo do fêmur normal, fraturam. Diante dessa observação, conclui-se que somente o envelhecimento que traz inevitavelmente uma redução da massa óssea, não explica o fenômeno da epidemia das fraturas proximais no mundo ocidental. Estudo radiológicos sugerem que o eixo do quadril e o comprimento do colo do fêmur estão se tornando mais longos, o que se assemelha a um braço de uma alavanca, tornando-o mais susceptível a fratura nessa área[5,6].

A etiologia da queda é uma das principais causas de fraturas proximais do fêmur, acontecendo principalmente durante a prática de atividades diárias, resultado de fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos estão relacionados a incapacidade do próprio paciente em manter o equilíbrio pelo menos parcial, quando houver uma alteração do centro de gravidade a nível sacral. Tais fatores se deve principalmente a diminuição funcional em um ou mais sistema sensório-motores importante para o controle da postura corporal, doenças de carácter agudo ou crônico, transtornos de ordem cognitivos e comportamentais, atrofia muscular dos membros inferiores e uso de medicamentos que comprometam a estabilidade corporal. Já os fatores extrínsecos estão relacionados as circunstâncias ambientais. Estudos revelam que mais de 70% das quedas em pacientes idosos acontecem em casa, e o risco se eleva se o paciente mora só. Diante desse dado, é importante se ater para algumas recomendações como por exemplo; iluminação inadequada, presença de tapetes em áreas de transição dentro do ressinto, móveis baixo que se tornam obstáculos durante as atividades diárias, ausência de corrimãos em corredores e banheiros, calçados que promovam o desequilíbrio ao andar, maus-tratos e roupas excessivamente compridas, possibilitando o embaraço resultando em quedas[11,12].

Estudos revelam que as fraturas de colo de fêmur têm como base a presença da osteoporose como fator de risco, justificando a sua maior incidência em mulheres com idade igual ou acima dos 60 anos[1,2]. A osteoporose conceitualmente é definida como qualquer indivíduo seja homem ou mulher que tenha redução da massa óssea associada

a alteração fisiológica que ocorrem nos indivíduos a partir dos 35 anos, manifestando clinicamente após os 65 anos (população feminina), estando ele na menopausa ou andropausa. Nos últimos anos a osteoporose vem se tornando um importante assunto de estudo por várias especialidades médicas, uma vez que se tem maior compreensão das doenças ósseo-metabólica, com possibilidade de avaliar com maior precisão a densidade óssea, como por exemplo, exames de densitometria óssea[13].

No Brasil, as fraturas de colo femoral geram complicações sistêmicas, que somadas aos altos custos do tratamento da fratura, resultam em oneração ao Sistema Único de Saúde (SUS). Estatísticas revelam que cerca de 100 mil fraturas de quadril ocorrem anualmente no Brasil, segundo o Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Já os levantamentos internacionais revelam que 1,3 milhões de fraturas de quadril no ano de 1990, e que para o ano de 2050 esse valor pode chegar a 21 milhões com um risco de vida para 23,3% para as mulheres e 11,2% para os homens[14,15,]

A incidência de osteoporose associado a fraturas de quadril cresce em proporção geométrica e são as que proporcionam ao paciente maior morbidade e mortalidade. Osteoporose na população idosa era considerada como uma manifestação clínica da idade, contudo, nos últimos anos alguns conceitos foram mudados, um deles é o mecanismo de perda óssea na senilidade, que atualmente infere-se que essa perda se deve pelo aumento da absorção óssea. Do ponto de vista diagnóstico, há uma maior relevância na densidade óssea revelada pela densitometria óssea em detrimento dos exames radiológicos principalmente da coluna lombar e torácica, que verificam fraturas nesses segmentos. Desta forma, pode ser citado algumas medidas com o intuito de prevenir a redução da densidade óssea em pacientes idosos; dentre elas estimular a atividade física, com um programa de exercícios de carga gradual e progressiva tendo como principal benefício fortalecimento muscular e prevenção das quedas. Outra conduta a ser tomada para prevenção de osteoporose em idosos é; suplementação de cálcio e aconselhável para todos os pacientes idosos pois a ingestão diária de 400 a 800mg de cálcio proveniente da dieta é insuficiente para manter a homeostase do cálcio no organismo, como consequência dessa desregulação homeostática, há um déficit corporal de cálcio sendo necessário a retira de cálcio das reservas ósseas. Desta forma, quando se recomenda a suplementação com cálcio na dieta, o objetivo e reduzir a perda óssea[13].

Outra complicação relativamente frequente entre os pacientes idosos são as fraturas intracapsulares (colo do fêmur), tem como principal representante a necrose da

cabeça femoral, que é ocasionada pela restrição do fluxo sanguíneo das artérias circunflexas femorais (lateral e medial), e pela artéria da cabeça do fêmur ramo da artéria obturadora. Este evento depende de três fatores, deslocamento primário, do intervalo de tempo entre o deslocamento e a redução da fratura e por último da sua estabilização. A necrose da cabeça do fêmur pode variar significativamente a depender do tempo transcorrido, nas intervenções cirúrgicas dentro das 6 primeiras horas a taxa é de 10,5 %, no entanto, em períodos maiores que 24 horas esse valor pode chegar à 20,9 %, lembrando que essas complicações não ocorrem nas fraturas extracapsulares (transtrocantéricas)[9,10].

Segundo pesquisas as fraturas diafisárias tem uma prevalência de 3/10.000 habitantes, mantendo um crescimento contínuo. Devido à alguns fatores como por exemplo; mecanismo do trauma, frequência, alta morbimortalidade e aos altos gastos diretos e indiretamente, essas fraturas se tornam questão de saúde pública. Com base em estudos e estatísticas epidemiológica desse tipo de fratura, observa-se resultados diferentes baseados em faixas etárias distintas; a primeira são os acidente envolvendo os adultos jovens com faixa etária compreendida entre 15 e 40 anos, que estão associado a traumas de alta energia (trânsito, ferimentos por armas de fogo, quedas de grandes alturas), e a segunda faixa etária seria os idosos com idade superior a 60 anos envolvidos em acidentes de baixa energia (quedas de própria altura ou torções)[16,17].

As fraturas que envolvem a diáfise do fêmur em sua maioria estão relacionadas com pacientes adultos jovens, vítima de acidentes de alta energia, que em virtude da proximidade anatômica frequentemente há lesão de joelho e estruturas vizinhas[18,19]. Essas fraturas diafisárias do fêmur podem gerar algumas complicações, culminando até em morte para o paciente caso não socorridas adequadamente, dentre as complicações estão; sequestração sanguínea, lesão arterial, infecção, associação com outros traumas e fraturas. Diante desse fato, a intervenção para impedir as complicações torna-se tão importante quanto o tratamento das fraturas do fêmur[20,21].

No Brasil, estatisticamente o trauma é a terceira maior causa de óbito, ficando atrás somente das doenças cardiovasculares e neoplasias malignas, desses acidentes causados pelo trauma as principais vítimas são os pacientes adultos jovens, muito se deve pelo comportamento de risco entre os homens. Um estudo feito pelo Hospital Universitário de Curitiba, HUEC (Hospital Universitário Evangélico de Curitiba) apontou para pacientes adulto jovem, que possuem maior probabilidade de se envolver em acidentes de trânsito (carro e motocicletas) e violência interpessoal, sendo os acidentes

de trânsito a principal causa de internação. Os acidentes aos motociclistas acontecem com maior frequência por ter maior utilização nos grandes centros, e tem maior potencial de gravidade, uma vez que não possuem barreira de proteção, ao contrário dos carros. Já a violência interpessoal vem como a segunda maior causa de internação, e vem crescendo nos últimos anos, merecendo uma maior investigação uma vez que atinge uma parcela economicamente ativa da sociedade[22,23].

Essas lesões são geradas pela grande quantidade de energia cinética, que gera força de compressão, atingindo o joelho fletido, com o quadril também fletido e discretamente abduzido, no entanto por se tratar de energia, grande parte dessa energia é dissipada para estruturas adjacentes. A energia residual, ou seja, a energia secundária ao impacto, segue em direção ao quadril, onde causa um tipo específico de lesão, os traumas de baixa energia. Por esse motivo é importante uma avaliação cuidadosa em buse fratura de quadril, visto que frequentemente fraturas nessa região é negligenciada, principalmente quando se trata de fraturas de colo de fêmur[18,19].

A maioria das fraturas de colo de fêmur nos menores de 60 anos ocorre na população masculina, em especial os mais jovens, ocorrendo o inverso nos maiores de 60 anos, situação em que as mulheres predominam. Tais dados podem ter como explicação um maior comportamento risco entre os homens, em geral os jovens, enquanto que traumas em idosos podem predominar em mulheres uma vez que aumenta sua proporção em relação aos homens à medida em que a população envelhece. O processo de envelhecimento leva a um déficit motor, representado por menor velocidade, reflexos, força, agilidade, instabilidade, que por si só representa um importante fator de risco para quedas e atropelamentos entre idosos. É importante citar também a maior incidência de doenças crônicas e o uso de polifarmácia para o tratamento delas ocasionando um maior risco. A maior proporção de traumas não intencionais também pode ser explicada por uma menor exposição a fatores de risco para traumas intencionais.[1,2,12,13]

O principal trauma intencional encontrado seriam as agressões interpessoais em geral praticadas por alguém da família, mas é um dado que varia muito conforme a região e a condição socioeconômica do local. A denúncia sobre maus tratos ou a falta dela são fatores que também podem levar à divergência de dados sobre traumas e fraturas intencionais entre idosos, dificultando as estratégias de prevenção. Os não idosos, em especial os mais jovens, possuem maior tendência a se envolver em acidentes de trânsito e violência interpessoal. Os acidentes de trânsito são a principal

causa de procura por atendimento e de internação, representados por acidentes envolvendo motos e carros. Os atendimentos a motociclistas tendem a ser mais frequentes e as lesões tendem a ser mais graves porque não há uma barreira de proteção, como em automóveis, protegendo o motociclista. Esse é um problema a ser enfrentado no trauma em especial nos grandes centros em que há maior utilização de motos como meio de transporte e trabalho.[1,2,12,13]

## CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que as fraturas de colo de fêmur em jovens tendem a ser por traumas, violência externa e acidentes de trânsito; influenciados em grande parte pelo uso de álcool e drogas. Nos idosos as fraturas de colo de fêmur há maior incidência de traumas de origem não violenta em geral predispostas por uso de medicamentos ou doenças próprias da idade como distúrbios da marcha, diminuição da acuidade visual, auditiva e osteoporose.

Devido às diferenças entre a população idosa e não idosa, no que se refere ao mecanismo, tipo, gravidade e lesões associadas nas fraturas de colo fêmur, é importante o conhecimento do perfil de trauma da região onde ocorrem, de modo que possa ser realizado um planejamento mais eficiente tanto do atendimento, bem como da prevenção do trauma nas diferentes faixas etárias. Também é importante levar em consideração à atenção primária como principal elemento de prevenção a fraturas de baixa energia especialmente em idosos. A instituições primárias de saúde que são responsáveis pela prevenção, quando bem empregadas, reduzem as lesões femorais, os gastos públicos, morte e principalmente elevam a qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Soares DS, Mello LM, Silva AS, Martinez EZ, Nunes AA. Fraturas de fêmur em idosos no Brasil: análise espaço-temporal de 2008 a 2012. Cad. Saúde Pública. 2014; 30(12): 2669-2678.
2. Aguiar CF, Assis M. Perfil de mulheres idosas segundo a ocorrência de quedas: estudo de demanda no Núcleo de Atenção ao Idoso da UnATI/UERJ. Rev Bras Geriatr Gerontol 2009; 12:9-20.
3. Pires RES, Prata EF, Gibram AV, Santos LEN, Lourenço PRBT, Belloti JC. Anatomia radiográfica da região proximal do fêmur: correlação com a ocorrência de fraturas. Acta Ortop Bras. 2012; 20(2): 79-83.
4. Koval KJ , Zuckerman JD. Fraturas intertrocantéricas. In: Rockwood CA Jr, Green DP, Bucholz RW, eds. Rockwood e Green fraturas em adultos. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2006. p.1635-80.
5. Mourão AL, Vasconcellos HA. Geometria do fêmur proximal em ossos de brasileiros.

Acta Fisiat. 2001; 8(3): 113-119.
6. Cummings SR, Cauley AJ, Palermo L, Ross DP, Wasnich RD, Black D, et al. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences inrates of hip fracture.Osteoporos Int 1994; 4:226-9
7. Traumatologia e Ortopedia [homepage na internet]. Fraturas do fêmur proximal. [Acesso em:]. Disponível em: https://traumatologiaeortopedia.com/
8. DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2005.
9. Amarante CFS, Cardoso DB, Andrade FJS, Perdigão KM, Lemos LVM, Rodrigues M, et al. Fraturas do fêmur proximal em idosos. Rev Med Minas Gerais 2011; 21(2 Supl 4): S1-S113.
10. Sakaki MH, Oliveira AR, Coelho FF, Leme LEG, Suzuki I, Amatuzzi MM. Estudo da mortalidade na fratura do femur proximal em idosos. Acta Ortop Bras. 2004; 12(4):242-9.
11. Mesquita GV, Lima MALTA, Santos AMR, Alves ELM, Brito JNPO, Martins MCC. Morbimortalidade em idosos por fratura proximal do fêmur. Texto Contexto Enferm. 2009; 18(1): 67-73.
12. Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em um corte de idosos residentes na comunidade.Rev Saúde Pública 2002 Dez; 36(6):709-16.
13. Dourador EB. Osteoporose Senil. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43(6): 446-451.
14. Sansanovicz D, Baras FC, Silva RJC, Marin DM, Prota ECB, Vieira LA, et al. A qualidade de vida após a fratura do colo femoral nos idosos: um estudo comparativo entre fixação interna e artroplastias. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2016; 18(4): 210-3.
15. Machado AM, Braga ALF, Garcia MLB, Martins LC. Avaliação da qualidade de vida em idosos pós-fratura da extremidade proximal do fêmur. Arq Bras Ciênc Saúde. 2012;37(2):70-5.
16. Moraes FB, SIlva LL, Ferreira FV, Ferro AM, Rocha VL, Teixeira KS. Avaliação epidemiológica e radiológica das fraturas diafisárias do fêmur: estudo de 200 casos. Rev Bras Ortop. 2009; 44(3): 199-203.
17. Clark JD. Femur fractures: complications and treatments of traumatic femoral shaft fractures. JEMS. 2003;28(4);68-81.
18. Astur Neto N, Lins RAB, Kojima KE, Cunha BL, Hungria Neto JS, Mercadante MT, et al. Resultados do tratamento das fraturas da diáfise do fêmur ipsilaterais às do colo ou transtrocantérica. Acta Ortop Bras. 2010; 18(5): 255-60.
19. Canto RS, Santos Neto PR, Oliveira Filho OB, Guerra C, Amui AA, Canto FRT. Fratura ipsilateral do quadril e da diáfise femoral: estudo prospectivo. Rev Bras Ortop. 1994;29:379-84.
20. Borges AEA, Araújo KMB, Stolt LROG, Ferreira JJA. Caracterização das Fraturas do Fêmur em Pacientes de um Hospital de Emergência e Trauma em João Pessoa-PB no Período de 2008/2009. Rev Bras Ciências Saúde. 2012; 16(4): 507-516.
21. Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santilli C, Lazaretti-Castro M. Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde. J Bras Econ Saúde, 1(1):3-10,2009.
22. Broska Júnior CA, De Folchini AB, Ruediger RR. Estudo comparativo entre o trauma

em idosos e não idosos atendidos em um Hospital Universitário de Curitiba. Rev Col Bras Cir. 2013; 40(4): 281-286.

23. Marin MJS, Castilho NC, Myazato JM, Ribeiro PC, Candido DV. Características dos riscos para quedas entre idosos de uma unidade de saúde da família. REME rev min enferm. 2007;11(4): 369-74.

# A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO

## VITAMIN D DEFICIENCY DURING PREGNANCY

***Eiji Matsui[1]; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Sofrimento fetal; Vitamina D; Deficiência de Vitaminas; Pré-natal
Keywords – Fetal Distress; Vitamin D; Avitaminosis; Perinatal Care

**RESUMO**

**Introdução** – As duas últimas décadas tem presenciado uma discussão sobre a importância da vitamina D para os humanos, e principalmente durante a gestação. Esta discussão acontece em todo o mundo, principalmente em áreas mais ou menos expostas à luz solar. Trabalhos, primeiramente em animais, e depois em humanos apareceram relacionando complicações maternas e perinatais com a hipovitaminose D. **Objetivo** – Procurar entre ensaios clínicos recentes, se realmente é importante o nível materno de vitamina D para um bom resultado no parto, puerpério e no desenvolvimento de feto e recém-nato. Além disso propor ou não a complementação da vitamina no pré-natal. **Método** - Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores vitamina D, hipovitaminoses, gestação de alto risco, desenvolvimento fetal, diabetes gestacional. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 10 anos. **Resultados** – A revisão mostrou que foram realizadas várias pesquisas, sendo que em 2012 somente 76 ensaios clínicos haviam sido publicados com significado científico. Mesmo assim algumas doenças obstétricas podem estar relacionadas com a deficiência de vitamina D, assim como questões relacionadas com o bom desenvolvimento perinatal e pós-natal. **Conclusões** – No componente materno aumenta probabilidade de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. No componente perinatal relacionada com asfixia no parto, formação do esqueleto ósseo, distúrbios imunológicos e déficit comportamental. Extremamente importante sua reposição sempre que sua dosagem estiver baixa no pré-natal. Lembrar que a exposição ao sol é muito importante para um bom resultado na gestação.

**ABSTRACT**

**Introduction** - The last two decades have witnessed a discussion about the importance of vitamin D to humans, and especially during gestation. This discussion takes place all

[1] Aluno de Graduação em Medicina da UNIFESO
[2] Professor Titular em Medicina da UNIFESO

over the world, especially in areas more or less exposed to sunlight. First, in animals, and then in humans, they related maternal and perinatal complications with vitamin D deficiency. With these evaluations, vitamin D supplementation during prenatal care may be suggested. **Objective** - To seek among recent clinical trials, whether maternal vitamin D levels are really important for a good outcome in childbirth, puerperium, and the development of the fetus and newborn. In addition, whether or not to propose supplementation of the vitamin in prenatal care. **Method** - A search in the main search sites in Medicine, using as descriptors vitamin D, hypovitaminoses, high risk gestation, fetal development, gestational diabetes. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 20 years. **Results** - The review showed that lot of research was done, and in 2012 only 76 clinical trials had been published with scientific significance. Even so, some obstetric pathologies may be related to hypovitaminosis D, as well as issues with good perinatal development. **Conclusions** - In the maternal component increases the probability of pre-eclampsia and gestational diabetes. In the perinatal component related to asphyxia in childbirth, skeletal bone formation, immunological disorders and behavioral deficit. Extremely important your replacement whenever your dosage is low in prenatal. Remember that sun exposure is very important for a good result in gestation.

## INTRODUÇÃO

A deficiência e insuficiência de vitamina D é uma doença global questão de saúde que aflige mais de um bilhão de crianças e adultos em todo o mundo. As consequências da deficiência de vitamina D não podem ser subestimadas. [(1)] Além disso, a deficiência de vitamina D documentado como um problema freqüente em estudos de adultos, idosos e crianças em outros países.[(2)] O metabolismo da vitamina D durante a gravidez manifesta diferenças marcantes em comparação com o estado não grávido. O calcitriol aumenta 2 a 3 vezes nas primeiras semanas de gravidez enquanto a 25-hidroxivitamina D materna atravessa a barreira placentária e representa a principal pool de vitamina D no feto. Além disso, durante a gravidez, o receptor de vitamina D e enzimas metabólicas reguladoras são expressas na placenta e decídua, indicando uma ponto crítico potencial na imunomodulação na interface materno-fetal.[(3)]

A vitamina D também é um modulador versátil do sistema imunológico. sistema com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. As mulheres grávidas na Finlândia estudaram-se desde 1997 2004, e durante este período um aumento significativo de

ingestão média de vitamina D de 6 · 2 a 8 · 9 µg foi registrada.(4) Os artigos que buscam correlacionar a vitamina D e suas possíveis relações na gravidez e o desenvolvimento fetal. Ademais, muitos artigos também buscam evidenciar os benefícios da suplementação dessa vitamina tanto para a gestante como para o feto. Alguns estudos buscam correlacionar as associações entre o status pré-natal de vitamina D e o crescimento da prole, adiposidade e saúde metabólica. Conjuntamente, outros autores buscam correlacionar a deficiência da vitamina D com complicações da gravidez. A atuação da vitamina D durante a gestação tem sido motivo de constantes discussões nas últimas décadas. Sua deficiência parece ter reflexos importantes e bastantes complexos na saúde de mãe e filho. A gestante é identificada como alto risco para a deficiência de vitamina D com prevalência oscilando em torno de 20-40%. [5]

Para o ser humano, existem duas formas: uma exógena fornecida pela dieta sob a forma de vitamina $D_2$ e $D_3$(colecalciferol); e pela produção endógena. Pequena parte da Vitamina D é obtida pela dieta a partir de alimentos de origem animal (peixes e ovos) e cogumelos, que têm vitamina $D_3$, quanto de plantas (vitamina $D_2$/ Ergosterol). [1] Já a síntese de colecalciferol ($D_3$) ocorre na pele por ação dos raios ultravioleta B (UVB) na fotólise do 7-dehidrocolesterol em vitamina $D_3$. Para sua ativação tanto a vitamina $D_3$, quanto a $D_2$ passam por mais duas etapas de ativação, uma no fígado e outra no rim. A forma que dosamos na prática clínica é a 25-diidroxivitamina $D_3$ que é obtida após a hidroxilação hepática do colecalciferol pela 25-hidroxilase. Uma segunda hidroxilação ocorre no rim pela 1 alfa hidroxilase (enzima que é estimulada pelo hormônio PTH), sintetizando o calcitriol, que é a sua forma ativa. Por isso, é necessário um bom funcionamento do rim e fígado para ativação da vitamina D. [1,5]

A ação da Vitamina D extrapola as do metabolismo ósseo, que são mediados essencialmente pela vitamina ativa (calcitriol), tendo também efeitos sistêmicos, que em boa parte são mediados pela 25 OH vitamina D. Os efeitos calcêmicos resultam em elevação do cálcio e do fósforo na circulação, o calcitriol basicamente aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio no túbulo contorcido distal e faz feedback negativo com o PTH, reduzindo a fosfatúria. [1] Dentre os efeitos não calcêmicos temos a regulação do sistema imune, aumento da secreção pancreática de insulina e melhora da resistência periférica à insulina (controle da glicemia), redução da secreção renal de renina (diminuindo hipertensão e risco cardiovascular) e bloqueio da proliferação e maior diferenciação de alguns tipos celulares (diminuindo o risco para câncer de cólon, mama e próstata). A exposição suficiente à luz

solar ou radiação UVB é a de até 18UI/cm de 2 a 3 horas. Este processo transcorre em duas etapas: a primeira acontece nos estratos profundos da derme e consiste na foto conversão do 7-dehidrocolesterol em pré-vitamina D ou pré-calciferol. Na segunda etapa, há uma isomerização química dependendo da temperatura corporal, e a pré-vitamina D se transforma lenta e progressivamente em vitamina $D_3$ que tem alta afinidade pela proteína transportadora de vitamina D. Ao chegar à rede capilar cutânea, a vitamina D é transportada ao fígado, onde inicia sua transformação metabólica. [5]

Durante a gravidez, o organismo materno passa por inúmeras alterações fisiológicas, mas tais modificações também são suscetíveis a erros que podem prejudicar tanto a mãe como o concepto. Relacionado a esses problemas, alguns autores defendem a relação da vitamina D com a imunidade da gestante e algumas patologias gestacionais tais como a pré-eclâmpsia e a diabetes gestacional.[6]

A pré-eclâmpsia é um distúrbio da gravidez que geram inúmeros riscos para mãe e o bebê. Alguns autores sugerem que a deficiência de vitamina D favorece a formação anormal de vasos sanguíneos placentários que possivelmente estão relacionados com a gênese dessa patologia gestacional. [8] Alterações nos fatores circulantes derivados da placenta contribuem para a disfunção endotelial materna e, subjacente à pré-eclâmpsia. Acredita-se que as células endoteliais formadoras de colônia (ECFC-Endothelial colony forming cells), uma subpopulação de células progenitoras endoteliais (CEP), estejam envolvidas na angiogênese e no reparo endotelial. Acredita-se que a funções das ECFCs fetais seriam suprimidas pela exposição a fatores relacionados a vitamina D.

Logo níveis adequados de vitamina D na gestação são importantes para na placentação adequada. Assim, alguns estudos buscam possíveis evidencias que a suplementação de vitamina D seja capaz de reduzir o risco de pré-eclâmpsia e suas consequências maternas e fetais (baixo peso ao nascer, parto prematuro e sofrimento fetal). No entanto, outros estudos demonstram que o excesso de vitamina D pode ser ruim para saúde materna e fetal. [10]

A vitamina D tem sido considerado como um regulador significativo da imunidade inata e adaptativa, regulando proliferação celular, diferenciação e apoptose. O metabolismo dessa vitamina durante a gravidez apresenta diferenças marcantes quando em comparação com o estado não gestacional. [11] Durante a gravidez, o receptor de vitamina D e as enzimas metabólicas reguladoras são expressas na placenta e decídua, indicando um ponto crítico potencial na modulação imune na interface materno-fetal. Considerando esses efeitos imunobiológicos, a hipovitaminose D materna durante

gravidez tem sido associados a distúrbios relaciona os à gravidez. [1]

Os baixos níveis de vitamina D também se correlacionam com a pré-eclâmpsia. Além de causar sérios problemas para o feto, esta correlacionada ao peso placentário e a densidade vascular.[9] Estudos em mulheres com pré-eclâmpsia também têm demonstrado baixa excreção urinária de cálcio, níveis baixos de cálcio ionizado, níveis altos de PTH e níveis baixos de vitamina D.[5] No entanto, tambem existem estudos que não relacionam a pré-eclâmpsia e insuficiência de vitamina D, principalmente no primeiro trimestre gestacional. No entanto, as mulheres com vitamina D em níveis normais durante o terceiro trimestre e ambos no primeiro e terceiro trimestres tiveram um risco significativamente menor de pré-eclâmpsia. [12]

## OBJETIVOS

### Primário

Realizar uma revisão sobre a atuação da vitamina D durante a gestação e sua relação com as complicações na gestante e no feto.

### Secundários

Na possibilidade de encontrarmos relação direta nesta hipovitaminose, adotar medidas clínicas e medicamentosas na rotina obstétrica, e incorporá-las ao Protocolo da Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e periódicos CAPES, em artigos dos últimos 20 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: vitamina D; pré-natal; gestação de alto risco; ossificação e gravidez.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem a explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados, dando preferência aos estudos mais atualizados.

## RESULTADOS

A deficiência de vitamina D também parece estar a correlacionada com várias alterações fetais. Dentre elas, implicações no crescimento, no peso e na formação fetal podem ser encontradas a curto prazo. A vitamina D é necessária para o crescimento ósseo e a secreção normal de insulina e, devido essa associação, sugerem que a

hipovitamise D maternas possam levar a um prejuízo pré-natal e pós-natal. [6] dentre essas alterações, há comprovação de sofrimento fetal (asfixia) e aumento de risco de partos prematuros. [13]

A deficiência de vitamina D também prejudica o crescimento fetal com alteração de peso e tamanho. [1,6] Além disso, vale ressaltar que a vitamina D também é essencial para o adequado desenvolvimento fetal, pois está associada a: funções esqueléticas e não esqueléticas. [14]

O sofrimento fetal também pode ser produto de consequências gravídicas como a pré-eclâmpsia e a diabetes gestacional ambas, como já explicadas anteriormente, podem estar correlacionadas com a deficiência de vitamina D.[9] Embora outras condições especificas existentes também levem ao sofrimento fetal e não estejam relacionadas a deficiência de vitamina D (colestase intra-hepática da gravidez e doença periodontal).[9,13]

Dentre as funções esqueléticas fetais relacionadas a vitamina D, duas que merecem grande destaque são: a função neurológica e imunológica. O aumento no número de estudos abordando as complicações fetais revelam resultados ainda conflitantes sobre a associação entre os níveis de vitamina D na gravidez e os efeitos adversos para a saúde materna e fetal. [15] No entanto, tais alterações realmente necessitam de bastante estudos pois provocam danos irreversíveis e, até mesmo incapacitantes. Assim, é oportuno a realização de mais estudos relacionados a deficiência de vitamina D nas mães e seus filhos para que sejam implantadas estratégias na sua prevenção na gestação, com o intuito de evitar seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância, visando uma possível redução no desenvolvimento futuro de doenças crônicas na idade adulta. [1,6,15]

Os niveis reduzidos de vitamina D no inicio da tambem tem relação com alterações de peso ao nascer, o aumento do numero de casos de recem nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) e o crescimento pós-natal (tanto de peso como comprimento).As alterações pos-natais são encontradas principalmente durante o primeiro ano de vida da crianca. Embora um estado deficiente de vitamina D tenha influenciado o peso ao nascer, o risco para PIG e o crescimento neonatal, isso ainda é bastante controverso pois desempenhou um papel limitado na explicação das diferenças de etnia. [16]

Questionaram qual seriam os níveis de vitamina D relacionados ao sofrimento fetal. Com um estudo caso-controle a vitamina D foi dosada por radioimunoensaio, e ao

fim da gestação os resultados com baixos teores da vitamina foram comparados com casos de sofrimento fetal diagnosticados clinicamente e/ou por necessidade de uma cesariana. Os resultados mostraram (Tabela 1) valores significativamente mais baixos da vitamina D em pacientes que foram submetidas ao parto abdominal por sofrimento fetal. (n=53, 43.6±18 nmol/L), quando comparados com o grupo controle (n=120, 48.6±19 nmol/L, p=0.04).[13]

| Desfecho | VitD baixa | VitD normal | Valor de p |
|---|---|---|---|
| Parto prematuro | 13,7% | 5,1% | 0.06 |
| pH cordão < 7,15 | 21,1% | 10,3% | 0.06 |
| Asfixia ao nascer | 24,2% | 11,5% | 0.03 |

Tabela 1 – Relação entre níveis de vitamina D no início da gestação e sofrimento fetal ao fim da mesma. [13]

As consequências fetais são tão importantes que constantemente aparecem estudos trazendo consequências fetais relacionadas a vitamina D. Mahon et al tem sugerido que a deficiência de vitamina D pode influenciar o desenvolvimento femoral fetal a partir das 19 semanas de gestação. A insuficiência materna de vitamina D afeta o crescimento do fêmur fetal de maneiras semelhantes às observadas no raquitismo infantil.[16]

A vitamina D e a idade das gestantes foram significativamente associados aos defeitos do tubo neural.[17] A vitamina também pode afetar os cérebro, incluindo os seus efeitos na diferenciação celular, expressão de fatores neurotróficos, regulação das citocinas, síntese de neurotransmissores, sinalização de cálcio intracelular, atividade anti-oxidante e expressão de genes envolvidos na diferenciação, estrutura e metabolismo neuronal. Disfunção em qualquer um desses processos pode afetar adversamente o desenvolvimento. [18]

Eyles et al. [18] também relataram um interessante artigo onde abordam os efeitos da vitamina D sobre uma série de suas funções endócrinas conhecidas, tais como a regulação extracelular cálcio, citocinas inflamatórias mediadas e mediadas por agentes como os glicocorticoides. Mas também acrescentam um número de ações diretas mediadas por ela no cérebro como no desenvolvimento neuronal. A regulação inadequada de qualquer um destes processos pode prejudicar a viabilidade celular, sinalização celular ou conectividade.

Lykkedegn et al.[19] demonstra que impacto da vitamina D também pode estar relacionado a maturação pulmonar fetal e neonatal. A imaturidade pulmonar pode

ocasionar tanto a síndrome do desconforto respiratório (RDS) e displasia broncopulmonar (DBP) que são complicações importantes para o nascimento prematuro. Ainda correlacionado ao pulmão fetal, Devereux et al. publicou um estudo que as ingestões maternas de vitamina D e vitamina E durante a gravidez e como isso poderia gerar asma futuramente. [20]

O estado materno de vitamina D durante a gestação pode modular o sistema imunológico fetal desenvolvimento e susceptibilidade infantil a infecções. A vitamina D pode ser utilizada para predizer o nascimento prematuro associado a tal fato. [21] A deficiência da ingestão de vitamina D também tem recebido bastante destaque com dietas restritivas maternas. Gestantes que adotam uma dieta vegana ou vegetarianas aumentaram a incidência de casos de hipovitaminose D. No entanto, é demonstrado que, mesmo em tais dietas, o consumo adequado de vitaminas e micronutrientes não provocam deficiências de tais fatores. [22]

A deficiência de vitamina D também está relacionada com a diabetes mellitus gestacional, doença que também gera repercussões importantes tanto para o feto como para a gestante. O diabetes mellitus gestacional tem sérias consequências para o feto, como por exemplo, de macrossomia e parto cesáreo. Embora a sua base fisiopatológica não tenha sido completamente entendida, vários fatores de risco foram identificados e um deles é a vitamina D.[23]

Assim, é oportuno que sejam realizados mais estudos relacionados a deficiência de vitamina D nas gestantes para que sejam implantadas estratégias na sua prevenção na gestação. Por isso que alguns estudos buscam possíveis evidencias relacionadas a suplementação de vitamina D e a capacidade de reduzir o risco de complicações tanto materna como fetais.[24] Alguns ainda acrescentam que alguns desses efeitos podem ser ainda mais críticos durante a gravidez quando associados a baixos níveis de vitamina D.[25]

## DISCUSSÃO

Em relação a correlação da deficiência da vitamina D e as complicações maternas, tais como a pré-eclâmpsia e a diabetes mellitus gestacional; ainda possuem poucas explicações sobre o mecanismo fisiológico.[8,23] Estipula-se que os níveis séricos de vitamina D materna abaixo de 50 nmol/L estam relacionados ao aumento do risco de diabetes gestacional. [24,25] Em contrapartida, esses valores de hipovitaminose são comumente encontrados em gestantes com idade gestacional de 30 semanas sem que

haja a associação com o diabetes gestacional. [1-5,24,25] Em relação à pré-eclâmpsia, alguns estudos não demonstraram a associaão com insuficiência de vitamina D no primeiro trimestre gestacional. No entanto, as mulheres com vitamina D em níveis normais durante o terceiro trimestre e ambos no primeiro e terceiro trimestres tiveram um risco significativamente menor de pré-eclâmpsia. [1-5,8] Questiona-se se isso não esta relacionado à fatores etnicos ou a quanto a dificuldade na exatidão na dosagem da vitamina D. Os resultados mostraram que, em comparação com mulheres com níveis adequados de vitamina D, as mulheres com níveis deficientes de vitamina D tiveram bebês com baixo peso ao nascer e um risco maior de PIG. No entanto, esses neonatos nascidos de mães com deficiência de vitamina D apresentaram crescimento acelerado de peso e comprimento durante o primeiro ano de vida. Assim, embora um estado deficiente de vitamina D tenha influenciado o peso ao nascer, o risco para a pequeno para idade gestacional e o crescimento neonatal, ficou demonstrado que as etnias modificar muitos dos estudos apresentados. O mais interessante neste trabalho é que os autores continuaram acompanhando estas crianças até um ano de vida, e observaram que rever grupos se igualaram em peso e altura, permitindo a conclusão que com as medidas de puericultura de rotina (exposição à luz e complementos alimentares), estas deficiências intrauterinas desaparecem. [1-5, 16]

A vitamina D tem sido considerado como um regulador significativo da imunidade inata e adaptativa, regulando proliferação celular, diferenciação e apoptose. A deficiência de vitamina D também parece estar a correlacionada com várias alterações fetais. Dentre elas, implicações no crescimento, no peso e na formação fetal podem ser encontradas a curto prazo. A vitamina D é necessária para o crescimento ósseo e a secreção normal de insulina fetal. [11] A deficiência de vitamina D também prejudica o crescimento fetal com alteração de peso e tamanho.[6,11] Além disso, vale ressaltar que a vitamina D também é essencial para o adequado desenvolvimento fetal, pois está associada a: funções esqueléticas e não esqueléticas (neuronais e pulmonares).[17-20]

A deficiência de vitamina D também prejudica o crescimento fetal com alteração de peso e tamanho.[11,12] Entretanto há relatos antigos que não mostram relação direta entre baixo nível materno de vitamina D e desfecho fetal adverso. [27] Em contrapartida a esta ideia, a hipovitaminose D em 30 semanas de gestação é comum em mães, e não está associada a um risco crescimento fetal aumentado ou alteração do perfil secretor de insulina plasmática do cordão umbilical. [26] Neonatos nascidos de mães com deficiência de vitamina D apresentaram crescimento acelerado de peso e comprimento

durante o primeiro ano de vida. Embora um estado deficiente de vitamina D tenha influenciado o peso ao nascer, o risco para a pequeno para idade gestaciomal e o crescimento neonatal, desempenhou um papel limitado na explicação das diferenças de etnia. Mostraram que, em comparação com mulheres com níveis adequados de vitamina D, as mulheres com níveis deficientes de vitamina D tiveram bebês com baixo peso ao nascer. Neonatos nascidos de mães com deficiência de vitamina D apresentaram crescimento acelerado de peso e comprimento durante o primeiro ano de vida.[1-6,11,27]

Não está claro se a suplementação materna de vitamina D durante a gravidez e lactação melhora o crescimento fetal e infantil em regiões onde a deficiência de vitamina D é comum. Criancas que nasceram com restrição ao crescimento cujas mães tinham carência de vitamina D, foi demonstrado que a suplementação materna de vitamina D de meados da gravidez até nascimento ou até 6 meses após o parto não melhorou o crescimento fetal ou infantil. [27,29]

Comparando parâmetros de crescimento em recém-nascidos com as ingestões maternas de leite e vitamina D durante a gravidez, encontraram uma associação entre a ingestão de vitamina D durante a gravidez e peso ao nascer. Eles relatam a ingestão materna de vitamina D aumenta o peso ao nascer. A ingestão de leite e vitamina D durante a gravidez estão associados ao peso ao nascer do bebê, independentemente de outros fatores de risco. [30] Alguns estudos buscam possíveis evidencias que a vitamina D isoladamente é capaz de reduzir o risco de baixo peso ao nascer e do parto prematuro. No entanto, quando a vitamina D é associada ao cálcio, aumentam o risco de parto prematuro. [31] A vitamina D desempenha um papel importante no desenvolvimento do cérebro fetal, que é um dos primeiros órgãos fetais a se desenvolver. Resultados de estudos epidemiológicos investigando associações entre os níveis maternos de vitamina D durante a gravidez e o neurodesenvolvimento dos filhos é misto e bastante inconclusivo.[18,32] A vitamina D na gravidez foi associada à linguagem da prole e habilidades motoras em crianças pequenas. As associações persistiram na adolescência e os resultados não foram dependentes do tempo de exposição à vitamina D durante a gravidez. Há alguma evidênciaque o baixo nível de vitamina D na gravidez está associado à linguagem da prole e desenvolvimento motor, particularmente em crianças pequenas. [32] Projetos recentes que estudam um modelo com deficiência de vitamina D durante a gestação que pode ser relevante para a investigação de possíveis relações com o autismo.[33]

A insuficiência materna de vitamina D também tem consequências para a saúde

óssea do feto. Vafaei et al [34] revelou que a dose baixa de suplementação de vitamina D (1000 UI diárias) a partir do início da gravidez não poderia afetar o comprimento cabeça-nádega fetal e o comprimento do fêmur no primeiro trimestre, mas foi capaz de melhorar todas as características do fêmur e úmero, incluindo comprimento e diâmetro no segundo e terceiro trimestres. Como a prevalência de deficiência de vitamina D é alta entre mulheres grávidas, a suplementação de vitamina D é recomendada a partir da gravidez precoce, se não antes da concepção para melhorar as medidas ósseas do feto. Esse fato pode ser importante especialmente em sociedades que sofrem de nanismo ou osteoporose. Mais estudos são necessário elucidar o efeito da suplementação de vitamina D no crescimento ósseo fetal emdiferentes partes do mundo [16,34,35]

A síndrome do desconforto respiratório (SDRA) e a displasia broncopulmonar (DBP) como complicações importantes para o nascimento prematuro, e também estariam relacionadas com a carência de vitamina D. Evidências correlacionam o impacto da vitamina D no desenvolvimento pulmonar e na síntese de surfactantes em estudos animais. No entanto, tal fato ainda não foi considerado válido, devido à escassez de estudos em humanos. [36]

Comparando parâmetros de crescimento em recém-nascidos com as ingestões maternas de leite e vitamina D durante a gravidez, encontraram uma associação entre a ingestão de vitamina D durante a gravidez e peso ao nascer. Eles relatam a ingestão materna de vitamina D aumenta o peso ao nascer. A ingestão de leite e vitamina D durante a gravidez estão associados ao peso ao nascer do bebê, independentemente de outros fatores de risco. [30] Alguns estudos buscam possíveis evidencias que a vitamina D isoladamente é capaz de reduzir o risco de baixo peso ao nascer e do parto prematuro. No entanto, quando a vitamina D é associada ao cálcio, aumentam o risco de parto prematuro. [31]

Embora um estado deficiente de vitamina D tenha influenciado o peso ao nascer, o risco para a e o crescimento neonatal, outros fatores são indispensáveis para que as presenças destes não influenciem a relação da vitamina D com os aspectos já mencionados anteriormente. [29] Alguns fatores sociodemográficos também podem interferir na exposição ao sol, como o índice de massa corpórea diminuída. A deficiência de vitamina D é maior naqueles com pigmentação mais escura e entre pessoas com acesso limitado à luz solar, seja por meio de atividade limitada ao ar livre, tipo de roupa, práticas culturais ou uso completo de filtro solar ao ar livre. [12,29] Outro fator que assola as nações mais industrializadas é a obesidade, pois gestantes com um IMC superior a

30 têm maior risco de deficiência de vitamina D.[12,29,36] O tecido adiposo serve como um repositório de vitamina D que não entra na circulação. A hipovitaminose pode agravado pela exposição solar limitada e dietas ricas em calorias, mas pobres em nutrientes, múltiplos nutrientes podem ser deficientes, afetando tanto a mãe quanto o feto em desenvolvimento. Em outras áreas do mundo, a deficiência também é comum, refletindo novamente o estilo de vida da mulher, onde ela vive (ou seja, a latitude e se ela é uma moradora urbana ou mora em áreas mais rurais) e a época do ano. [1-6,36]

A deficiência de D é reconhecida como um problema global de saúde pública. Apesar do sol abundante, a deficiência na ingesta vitamina D é muito comum no meio Países do leste e africanos; e no sul da Ásia países. Diferentes modalidades de dose oral ou parenteral são testadas para o tratamento deficiência de vitamina D e isso é importante para se avaliar a suplementaçao de vitamina D. [3] Além disso, não devemos nos esquecer que as variações étnicas humanas também podem modificar os estudos relacionados a vitamina D. [3,26]

O consumo de vitamina D também tem recebido bastante destaque, pois trabalhos relacionados a dieta materna e efeitos protetores da suplementação materna com vitamina D parecem promover efeitos protetores tanto fetais como maternos.[22,30] A necessidade, segurança e eficácia da vitamina D eram controversas há algum tempo.[31], pois muitos autores demonstravam considerável heterogenicidade entre os estudos e para maioria dos desfechos havia evidências conflitantes, sendo consideradas insuficientes para apoiar recomendações clínicas definitivas para a suplementação de vitamina D na gravidez.[37] No momento, também são examinados se os suplementos orais com vitamina D isoladamente ou em combinação com o cálcio ou outras vitaminas e minerais dados a mulheres durante a gravidez podem melhorar a segurança dos testes e fornecer resultados promissores para saúde maternos e neonatais.[37,38]

As comprovações da carência da vitamina D como importante marcador de risco na gestação começam a aparecer na literatura, e isso impulsonou na busca de novos trabalhos que comprovem o benefício da suplementação de vitamina D.[38] Em suma, os trabalhos de suplementação de vitamina D podem ter os seguintes benefícios:

Em relação aos benefícios Maternos: A suplementação preserva a função placentária na corioamniotite experimental e esses efeitos podem ser mediados pelo aumento do crescimento vascular.[5]Em doses especificas, demonstrou que nenhum efeito adverso foi atribuído à suplementação de vitamina D nas doses estudadas e que a suplementação de vitamina D de 4.000 UI/dia para gestantes é segura e mais eficaz.[35]

Em relação aos benefícios fetais: A ingestão materna de vitamina D aumenta o peso ao nascer doses de 40 UI (1 µg) de ingestão materna de vitamina D correspondem ao aumento de 11 g aumento do peso ao nascer.[38] Além disso, vale salientar que a suplementação pode melhorar pelo menos parte do aumento risco de infecção fetais e neonatais. [35-37] Outras fontes, no entanto, sugerem prescrever uma dose baixa de vitamina D (1000 UI por dia) desde o início da gravidez, com possível incremento no comprimento e diâmetro dos ossos do feto e úmero do feto.[38] No entanto, a suplementação universal recomendada de vitamina D em mulheres grávidas para reduzir o risco o nascimento prematuro ainda é incipiente. [37] Não está claro se a suplementação materna de vitamina D durante a gravidez e a lactação melhora o crescimento fetal e infantil em regiões onde a deficiência de vitamina D é comum. [36] Não faltam fontes relacionando a suplementação de vitamina D na gravidez com a associação reduzidados de PIG e um crescimento infantil melhorado sem risco fetal ou neonatal de mortalidade ou anomalia congênita. Por isso, alguns autores justificam dose mais elevada de vitamina D isolada com doses de 2000 UI / dia ou menor durante a gravidez pode reduzir o risco de mortalidade fetal ou neonatal. [38]

Apesar da suplementação de vitamina D possa ser benéfica para aqueles com risco de deficiência de vitamina D, a necessidade, segurança e eficácia da suplementação de vitamina D durante a gravidez permanecem controversas.[38] No entanto, alguns autores concluíram que a suplementação de vitamina D de 4.000 UI / dia para gestantes é segura e mais eficaz para alcançar a suficiência todas as mulheres e seus recém-nascidos, independentemente da raça, contradizendo exigência média atual estimada que é comparativamente ineficaz para a obtenção de concentrações adequadas de vitamina D circulantes. [35] Logo, houve considerável heterogeneidade entre os estudos e para a maioria dos desfechos havia evidências conflitantes. Embora haja evidências modestas para apoiar uma relação entre o estado materno de vitamina D e o peso ao nascer da prole, massa óssea e cálcio sérico concentrações, esses achados foram limitados pela sua natureza observacional (peso ao nascer, massa óssea) ou de viés e baixa qualidade (concentrações de cálcio). Tal fato requer a necessidade de ensaios randomizados de alta qualidade. [40]

## CONCLUSÕES

É visível que a hipovitaminose D tem importância para estudo em relações a todos os aspectos fisiopatológicos apresentados anteriormente. No componente materno

aumenta a probabilidade de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. Ambas constituem patologias limitadoras do crescimento fetal e provocam repercussões desfavoráveis ao concepto. No componente perinatal estaria relacionada com asfixia no parto, formação do esqueleto ósseo, distúrbios imunológicos e déficit comportamental. Isso é algo extremamente importante, pois a história perinatal tem estreitas relações com o componente intrauterino.

O surgimento de novos estudos forneceu mais evidências sobre os efeitos da suplementação de vitamina D na gravidez. Dar à gestante suplementos de vitamina D pode reduzir o risco de pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e parto prematuro. No entanto, há relatos de aumento de partos prematuros quando associados com o cálcio. Em vista disso, os resultados precisam ser interpretados com cautela. Em todos os estudos, faltaram dados sobre os efeitos adversos. Além disso, as fontes sempre apresentam algum contraponto que desminta algo já apresentado e ainda são necessários métodos mais aguçados de estudo.

Com base nas evidências recentes, ainda não está claro se a suplementação com vitamina D deve fazer parte da rotina de cuidados pré-natais para todas as mulheres, para melhorar os resultados maternos e perinatais. Embora haja alguns indícios de que a suplementação de vitamina D possa reduzir complicações fetais, são necessários mais ensaios clínicos randomizados conduzidos com rigor metodológico para confirmar esses efeitos. No entanto, a recomendação de suplementação pode ser feita nos níveis seguros de dosagem, pois não causam efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Karras, S. N., Wagner, C. L., & Castracane, V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism.2018; 86, 112-123.
2. Gordon, C. M., DePeter, K. C., Feldman, H. A., Grace, E., & Emans, S. J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Archives of pediatrics & adolescent medicine.2004, 158(6), 531-537.
3. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.2017, 18(2), 153-165.
4. Lokki, A. I., Heikkinen-Eloranta, J., Öhman, H., Heinonen, S., Surcel, H. M., & Nielsen, H. S. Smoking during pregnancy reduces vitamin D levels in a Finnish birth register cohort. Public health nutrition.2019; 1-5.
5. Gustafsson, M. K., Romundstad, P. R., Stafne, S. N., Helvik, A. S., Stunes, A. K., Mørkved, S., ... & Syversen, U. Alterations in the vitamin D endocrine system during pregnancy: A longitudinal study of 855 healthy Norwegian women.2018; PloS one, 13(4), e0195041.

6. Urrutia-Pereira, M., & Solé, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. Revista Paulista de Pediatria.2015; 33(1), 104-113.
7. Tous, M., Villalobos, M., Iglesias, L., Fernández-Barrés, S., & Arija, V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. European journal of clinical nutrition.2019; 1.
8. Benachi, A., Baptiste, A., Taieb, J., Tsatsaris, V., Guibourdenche, J., Senat, M. V., ... & Haguet, M. C. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. Clinical Nutrition.2019.
9. Brodowski, L., Burlakov, J., Myerski, A. C., von Kaisenberg, C. S., Grundmann, M., Hubel, C. A., & von Versen-Höynck, F. Vitamin D prevents endothelial progenitor cell dysfunction induced by sera from women with preeclampsia or conditioned media from hypoxic placenta. PloS one.2014; 9(6), e98527.
10. Dror, D. K. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.2011; 23(6), 422-426.
11. Santamaria, C., Bi, W. G., Leduc, L., Tabatabaei, N., Jantchou, P., Luo, Z. C., ... & Wei, S. Q. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: A systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition.2018; 119(3), 310-319.
12. Farrant, H. J., Krishnaveni, G. V., Hill, J. C., Boucher, B. J., Fisher, D. J., Noonan, K., ... & Fall, C. H. (2009). Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. European journal of clinical nutrition.2009; 63(5), 646.
13. Lindqvist, P. G., Silva, A. T., Gustafsson, S. A., & Gidlöf, S. Maternal vitamin D deficiency and fetal distress/birth asphyxia: a population-based nested case–control study. BMJ open.2016; 6(9), e009733.
14. Lapillonne, A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. Medical hypotheses2010; 74(1), 71-75.
15. Prasad, D., Smita, K. S., & Nisha, S. Vitamin D in Pregnancy and its Correlation with Feto Maternal Outcome.2018; Age, 30(69), 31.
16. Mahon, P., Harvey, N., Crozier, S., Inskip, H., Robinson, S., Arden, N., ... & Godfrey, K. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. Journal of Bone and Mineral Research.2010; 25(1), 14-19.
17. Sirinoglu, H. A., Pakay, K., Aksoy, M., Bakırci, I. T., Ozkaya, E., & Sanverdi, I. Comparison of serum folate, 25-OH vitamin D, and calcium levels between pregnants with and without fetal anomaly of neural tube origin. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine2018; 31(11), 1490-1493.
18. Eyles, D., Burne, T., & McGrath, J. Vitamin D in fetal brain development. In Seminars in cell & developmental biology. Academic Press.2011; Vol. 22, No. 6, pp. 629-636.
19. Lykkedegn, S., Sorensen, G. L., Beck-Nielsen, S. S., & Christesen, H. T. (2015). The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.2015; 308(7), L587-L602.
20. Devereux, G., Craig, L., Seaton, A., & Turner, S. Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: A cohort study. Pediatric pulmonology.2019;

54(1), 11-19.
21. Moukarzel, S., Ozias, M., Kerling, E., Christifano, D., Wick, J., Colombo, J., & Carlson, S. Maternal Vitamin D Status and Infant Infection. Nutrients.2018; 10(2), 111.
22. Sebastiani, G., Herranz Barbero, A., Borrás-Novell, C., Alsina Casanova, M., Aldecoa-Bilbao, V., Andreu-Fernández, V., ... & García-Algar, O. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. Nutrients.2019; 11(3), 557.
23. Al-Ajlan, A., Al-Musharaf, S., Fouda, M. A., Krishnaswamy, S., Wani, K., Aljohani, N. J., ... & Alharbi, A. A. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. BMC pregnancy and childbirth. 2018; 18(1), 86.
24. Keller, A., Stougård, M., Frederiksen, P., Thorsteinsdottir, F., Vaag, A., Damm, P., ... & Heitmann, B. L. In utero exposure to extra vitamin D from food fortification and the risk of subsequent development of gestational diabetes: the D-tect study. Nutrition journal.2018; 17(1), 100.
25. Harvey, N. C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., Moon, R., ... & Bishop, N. J. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health technology assessment (Winchester, England).2014; 18(45), 1-190.
26. Leffelaar, E. R., Vrijkotte, T. G., & van Eijsden, M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. British Journal of Nutrition.2010; 104(1), 108-117.
27. Wang, H., Xiao, Y., Zhang, L., & Gao, Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018; 175, 146-150.
28. Matejek, T., Navratilova, M., Zaloudkova, L., Malakova, J., Maly, J., Skalova, S., & Palicka, V. Vitamin D status of very low birth weight infants at birth and the effects of generally recommended supplementation on their vitamin D levels at discharge. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, (just-accepted). 2019; 1-161.
29. Zhao, H. U., Lu, T. A. N. G., & Hui-Lan, X. U. Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. Iranian Journal of Public Health.2018; 47(12), 1785-1795.
30. Mannion, C. A., Gray-Donald, K., & Koski, K. G. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. Cmaj.2006; 174(9), 1273-1277.
31. De-Regil, L. M., Palacios, C., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews.2016; (1).
32. Janbek, J., Specht, I. O., & Heitmann, B. L. Associations between vitamin D status in pregnancy and offspring neurodevelopment: a systematic literature review. Nutrition reviews. 2019.
33. Ali, A., Cui, X., & Eyles, D. Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018; 175, 108-118.
34. Hollis, B. W., Johnson, D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., & Wagner, C. L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and

effectiveness. Journal of bone and mineral research. 2011; 26(10), 2341-2357.
35. Vafaei, H., Asadi, N., Kasraeian, M., Shahraki, H. R., Bazrafshan, K., & Namazi, N. Positive effect of low dose vitamin D supplementation on growth of fetal bones: A randomized prospective study. Bone, 2019.
36. Cookson, M. W., Ryan, S. L., Seedorf, G. J., Dodson, R. B., Abman, S. H., & Mandell, E. W. Antenatal Vitamin D Preserves Placental Vascular and Fetal Growth in Experimental Chorioamnionitis Due to Intra-amniotic Endotoxin Exposure. American journal of perinatology.2018; 35(13), 1260-1270.
37. Roth, D. E., Morris, S. K., Zlotkin, S., Gernand, A. D., Ahmed, T., Shanta, S. S., ... & Jahan, I. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. New England Journal of Medicine.2018; 379(6), 535-546.
38. Bi, W. G., Nuyt, A. M., Weiler, H., Leduc, L., Santamaria, C., & Wei, S. Q. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: A systematic review and meta-analysis. JAMA pediatrics. 2018; 172(7), 635-645.
39. Gokhale, S., & Gokhale, S. Effects of two high dose vitamin-D by parenteral route in treating vitamin-D deficiency: a prospective interventional study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018; 31(13), 1782-1786.
40. Hollis, B. W. Vitamin D status during pregnancy: The importance of getting it right. EBioMedicine.2019; 39, 23.

# UTILIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE ROBSON NAS INDICAÇÕES DE CESARIANA

*USE OF ROBSON CLASSIFICATION IN CESARIAN SECTION INDICATIONS*

***Paloma Pires[1]; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Cesárea; Gestação de alto risco; Trabalho de parto
*Keywords – Cesarean Section; Pregnancy, High-Risk; Labor, Obstetric*

**RESUMO**

**Introdução** - As taxas de cesariana em nosso país são assustadoras, principalmente se levarmos em conta que, assim como qualquer outra cirurgia, está associada a riscos de curto e longo prazo. Várias são as razões que contribuem para estes números. Em algumas (comodidade do obstetra, medo da paciente, a filosofia que a cesariana é " salvadora " em todas as situações, entre outras.) a tática deve ser educação para a saúde, ensino médico adequado e quebra de paradigmas com informações. **Objetivo:** valorizar a utilização da Classificação de Robson como forma de proporcionar diminuição das taxas de cesariana por razões técnicas. **Método:** pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores cesariana; saúde pública; saúde materna; classificação de Robson. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 10 anos. **Resultados:** cada vez mais se utiliza a classificação com finalidade de auditoria e propostas de protocolos de conduta. Alguns trabalhos, já com esta filosofia, mostram diminuição significativa das taxas após implantação das normas de conduta baseadas na classificação. O que pode-se perceber é que em alguns trabalhos existem variações relacionadas com as características de cada país, e com parâmetros epidemiológicos das pacientes. **Conclusões:** a classificação de Robson deve ser implantada em nossos protocolos, principalmente com a finalidade de avaliação de desempenho das equipes de saúde. No entanto, deve-se adequá-la ao padrão de nossa paciente e de nosso país.

**ABSTRACT**

**Background** - The rates of cesarean section in our country are frightening, especially if we take into account that, like any other surgery, it is associated with short and long term

[1]Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO
[2]Professor Titular em Medicina da UNIFESO

risks. There are a number of reasons for these numbers. In some (comfort of the obstetrician, fear of the patient, the philosophy that cesarean is "savior" in all situations among others) the tactic should be education for health, adequate medical education and breaking paradigms with information. **Aims:** Evaluates the use of the Robson Classification as a way to reduce the rate of cesarean sections for technical reasons. **Method:** search in the main search sites in Medicine, using as caesarean descriptors; public health; maternal health; Robson's classification. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years. **Results:** More and more the classification is used for audit purposes and proposals of protocols of conduct. Some studies, already with this philosophy, show a significant decrease of the rates after implementation of the rules of conduct based on the classification. What can be perceived is that in some studies there are variations related to the characteristics of each country, and with epidemiological parameters of the patients. **Conclusions:** Robson's classification should be implanted in our protocols, mainly for the purpose of evaluating the performance of health teams. But we must adapt it to the pattern of our patient and our country

## INTRODUÇÃO

Segundo Haddad & Cecatti, o Brasil representa um dos países com maiores índices de cesárea, tanto no setor público, quanto privado. Não existe um fator que isoladamente justifique esta preferência, porém o médico e o serviço de saúde são os fatores de maior relevância. Inúmeras evidências científicas já demonstraram os efeitos nocivos do parto abdominal não criterioso. Por esta razão, é necessária a conscientização dos médicos e demais profissionais de saúde a respeito desta crescente taxa e de suas possíveis consequências.[1]

Em 1985, na cidade de Fortaleza ( Brasil ), a OMS se reuniu para discutir o alarmante aumento das taxas de CS em todo o mundo. Com base nos dados e evidências disponíveis na época, os especialistas concluíram não haver dados que justifiquem qualquer região apresentar uma taxa de cesariana maior que 10–15%.[1]

A despeito de todas as divergências, preocupações e críticas recebidas nos últimos 30 anos, a taxa de cesariana permaneceu em ascensão ao redor do mundo. Este fato demonstrou uma importante necessidade de revisitar a taxa de cesariana recomendada, objetivando promover melhorias tanto na assistência obstétrica, quanto nas metodologias que avaliam as evidências de risco fetal.[1]

O sistema de classificação de Robson dos 10 grupos (TGCS) foi primeiramente descrito no ano de 2001[2], tornando-se um método popular na avaliação e investigação das taxas de partos abdominais. O objetivo principal, no entanto, era permitir que os médicos possuíssem uma linguagem em comum na discussão de assuntos como segurança, qualidade dos atendimentos e auditoria perinatal. As taxas de cesariana, por sua vez, seriam apenas o produto final desta classificação.[3]

O TGCS é endossado pela OMS e pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), sendo cada vez mais adotado pelos centros obstétricos como meio de relatar as taxas de cesariana.[3]

## OBJETIVOS

### Primário

Estudar a Classificação de Robson para as indicações de cesariana, valorizando sua aplicação em serviços de Obstetrícia

### Secundários

Propor que esta classificação seja incorporada ao protocolo da Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 10 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: *cesariana; operatória obstétrica; trabalho de parto; gestação a termo; cesárea; classificação de Robson.*

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem a explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados.

A Classificação de Robson é uma estratégia muito útil para que possamos continuar com as tentativas de diminuir as CS. Mas, este impacto no final da gestação se estende até períodos mais posteriores do desenvolvimento do recém-nato? Existem algumas diferenças sob o ponto de vista físico e emocional entre estas crianças com vias de parto diferentes?

Robson et al. apresentaram uma abordagem associada a este tema, na qual os partos cesarianos estariam relacionados ao desenvolvimento de determinadas morbidades na infância, como asma e obesidade. Foram utilizados dados do Estudo Longitudinal de Crianças Australianas (LSAC), com o objetivo de correlacionar o parto

CS e possíveis desfechos físicos e sócio-emocionais na faixa etária de 0-7 anos, considerando-se possíveis fatores de confusão.[4]

Robson et al. afirmaram que o método utilizado na comparação das taxas de cesarianas seja simples, prospectivo e com relevância universal, contendo variáveis epidemiológicas. O 10-Group Classification System (TGCS), por sua vez, apresenta estas características, sendo adequado na análise e comparação dos eventos perinatais.[5]

**O Quadro 1 apresenta a classificação de Robson original.[3]**

| GRUPO | DESCRIÇÃO |
|---|---|
| 1 | Nulípara, feto único, cefálica, ≥ 37 sem. parto espontâneo |
| 2A | Nulípara, feto único, cefálica, ≥ 37 sem., parto induzido |
| 2B | Nulípara, feto único, cefálica, ≥ 37 sem., cesárea prévia |
| 3 | Multípara, s/ cesárea prévia, cefálico, ≥ 37 sem. e parto espontâneo |
| 4A | Multípara, s/ cesárea prévia, único cefálico, ≥ 37 sem. em parto induzido |
| 4B | Multípara, s/ cesárea prévia, único cefálico, ≥ 37 sem. com CS antes do parto |
| 5 | Cesárea prévia, cefálico único com ≥ 37 semanas |
| 6 | Todas apresentação pélvicas |
| 7 | Múltiparas com pélvica e cesárea anterior |
| 8 | Gestações múltiplas incluindo com cesárea anterior |
| 9 | Apresentações anormais incluindo cesárea prévia |
| 10 | Todas gestações ≤ 36 semanas incluindo cesárea prévia |

Quadro 1 – Classificação de Robson para as indicações de cesariana. (Rossen et al.)

## RESULTADOS

Betran et al. analisaram dados de 97.095 mulheres em 8 países, objetivando avaliar se a classificação de Robson seria relevante na identificação dos grupos de mulheres que mais contribuem para as proporções elevadas de cesariana. Além disso, avaliaram também se o método forneceria informações que auxiliassem os portadores de saúde a empregarem medidas resolutivas, visando reduzir estas taxas. A taxa global de cesárea foi de 35,4%. Mulheres com gravidez cefálica única foram analisadas, e o grupo de gestações em cefálica com cesariana anterior foi o que mais contribuiu para a taxa geral de CS - 26,7% . O 2º e 3º maiores contribuintes para o taxa de CS foram do

Grupo 1 ou induzido ou com CS eletiva, que foram responsáveis por 18,3% e 15,3% de todos os partos abdominais, respectivamente.[6]

Yadav & Maitra na Índia, para examinar as taxas de cesariana com base no sistema de classificação dos dez grupos do Robson (TGCS), computaram todos os 40 086 partos vaginais e cesáreas realizados entre 2004 a 2013. Foi calculado o risco relativo para cada grupo com 95% de confiança, comparando com os grupos de partos normais. A cesariana nestes 10 anos foi de 25,17%. Grupos 1 e 3 representaram 60% da população obstétrica total. As maiores contribuições para o total de cesarianas são grupo 1 (37,62%) e grupo 5 (17,06%). Grupo 3, que foi o segundo maior grupo contribuiu com 15% para o total de cirurgias abdominais. Grupo 2 e grupo 4 apresentaram taxas de 47,28 e 34,74% respectivamente, embora o tamanho total do grupo fosse pequeno (n = 1375; 3,43%).[7]

Em outro ensaio significativo, Rossen et al. recolheram dados do Hospital Universitário de Stavanger (SUH), Noruega (2010–2011), *National Maternity Hospital* Dublin (NMH), Irlanda (2011) e do Banco de Dados Perinatais Esloveno (2007-2011). O estudo com 9848 mulheres em SUH, 9250 mulheres em NMH e 106 167 mulheres em SLO.[3]

Todas as mulheres foram classificados de acordo com o TGCS. As mortes perinatais incluíram todas as mortes intra-uterinas após 22 semanas de idade gestacional e dentro da primeira semana após o parto. Todos os dados foram apresentados com a finalidade de estatística descritiva, não havendo qualquer relevância estatística as comparações feitas entre possíveis grupos ou unidades de saúde ao decorrer do artigo.[3]

No Hospital da Universidade de Stavanger tem captação de aproximadamente 320 000 mulheres. Existe uma tradição de baixa intervenção obstétrica, incluindo para as mulheres com uma cesárea anterior, que foram encorajados a ter seu filho pela via vaginal.[3]

As populações continham 43%, 46% e 48% de nulíparas ( SUH, NMH e SLO). As taxas de cesárea foram de 13,6%, 21,4% e 17,4% respectivamente. A taxa mais alta de cesariana na Eslovênia aconteceu nos grupos 1 e 2a, observadas no SLO. O NMH apresenta a menor taxa de cesárea no grupo 3, e no SUH foi menor no grupo 5. A ruptura do útero foi diagnosticada em 0,02% (2/9848) mulheres em SUH, em nenhum caso em NMH e 0,04% (39/106 167) mulheres em SLO. A morte perinatal no SUH foi de 4,2 por 1000, em NMH 3,9 por 1000 e 5,0 por 1000 (540/108 070) em SLO. Mortes perinatais

entre os grupos 1 e 2 nos três serviços foram de 1,3 ‰, 1,4 ‰ e 1,2 ‰, entre os grupos 3 e 4 foram respectivamente de 0,1 ‰, 0,8 ‰ e 1,2 ‰ No grupo 5 foram de 5,5 ‰, 0 ‰ e 0,9 ‰ em SUH, NMH e SLO.[3]

Entre nós citamos trabalho de Ferreira et al. que avaliou a distribuição de mulheres segundo o sistema de classificação de 10 grupos do Robson (TGCS), correlacionando com a morbidade materna grave, por via de parto, em hospital terciário de referência, através estudo transversal retrospectivo com mulheres internadas no Hospital Feminino na Universidade de Campinas (Campinas, Brasil) no período compreendido entre janeiro de 2009 e julho de 2013.[8]

Estas pacientes foram agrupados de acordo com a TGCS e a necessidade de admissão ao sistema intensivo de cuidados. Os resultados apresentados: entre 12 771 mulheres, 5957 (46,6%) foram submetidas a uma cesariana, com taxas assim divididas:

- 3594 (28,1%) mulheres do grupo 1 (nulípara, única, cefálica, termo, parto espontâneo);
- 2328 (18,2%) no grupo 5 (≥1 cesárea anterior, gestação única, cefálica, termo);
- 2112 (16,5%) no grupo 3 (multípara excluindo cesárea anterior, única, cefálica, termo, parto espontâneo).[8]

Quando compararam com a internação na unidade intensiva, os autores encontraram numero significativamente maior no grupo 5 (1626 [27,3%]), seguido pelo grupo 2 ( 1049 [17,6%]). A conclusão dos autores é que cuidados intensivos foram mais comuns entre as mulheres submetidos a parto cesáreo do que entre aqueles que parto vaginal em os grupos 1-5, sendo estes dados considerados relevantes para as políticas de saúde pública.[8]

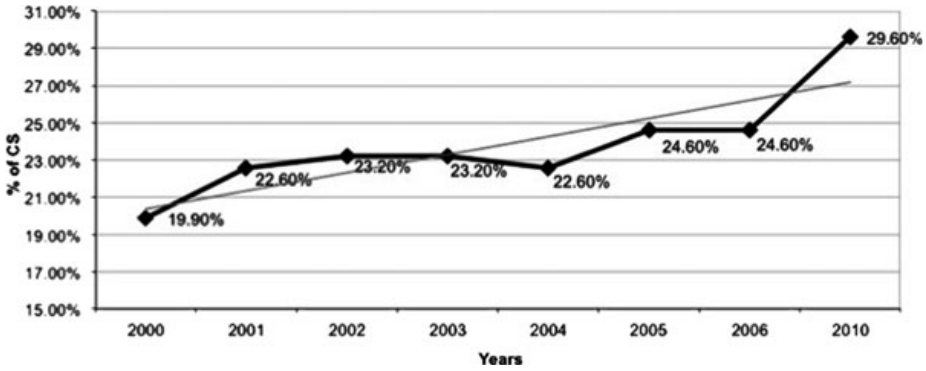
Torres et al. utilizaram dados do estudo Nascer Brasil, um coorte de base hospitalar realizado entre 2011/2012, para comparar a prevalência de cesarianas e possíveis consequências neonatais em dois modelos de atenção ao parto, em unidades de saúde privadas. 1664 puérperas e seus conceptos foram analisados, atendidos em 13 unidades hospitalares localizadas na Região Sudeste. Estas unidades foram classificadas em “típicas” ( modelo de atendimento padrão ) e “atípicas” ( Hospital Amigo da Criança que contava com apoio de equipes multidisciplinares colaborativas. ). A classificação de Robson, usada para avaliar a prevalência de cesarianas, demonstrou uma menor taxa de partos abdominais nos hospitais “atípicos” (47,8% vs. 90,8%, $p < 0,001$).[9]

Uma outra publicação de Shoemaker et al que no Canadá foram comparados dois grupos de pacientes submetidas a uma CS. O primeiro grupo ( 2009 – 2010 ) e um segundo entre 2012 e 2013. A diferença foi que neste segundo grupo foi aplicada a estratégia CARE (*CAesarean REduction*), que atuava nos grupos 1, 2a e 5 da Classificação de Robson. Consistia em orientar as pacientes em tentar um parto vaginal como melhor opção, admitir a indução do parto com 41 semanas de gestação, e principalmente, tentar um parto após uma cesariana na gestação prévia.[10]

Os resultados mostraram que no período onde esta intervenção foi implementada a taxa de cesariana foi de 30,3%, caindo para 26,4% ( diferença – 3,1% com $p<0.001$ ). Em contraste com o hospital que serviu de controle onde esta diferença não existiu comparando-se as duas épocas ( 28,1% e 28,2% ). Os autores concluem que houve uma redução das taxas de cesariana a partir do emprego da classificação de Robson como estratégia.[10]

Trabalho realizado na Ásia por Chong et al. que analisou as tendências de mudança das taxas de nascimentos por cesariana durante um período de 11 anos (2000-2010) usando o sistema de classificação *Robson Ten Group* (RTGCS). Neste período as pacientes foram classificadas de acordo com paridade, história obstétrica, gravidez múltipla, apresentação fetal, idade gestacional e modo de início do trabalho de parto. Os resultados mostraram um aumento cesarianas de 19,9 para 29,6 %. Mulheres multíparas com cesárea anterior (Grupo 5) foram as maiores contribuintes para este aumento, seguido por mulheres nulíparas com gravidez cefálica única a termo em trabalho de parto espontâneo (Grupo 1). Estes dois grupos contribuíram para 75% do aumento na taxa do parto abdominal. Os autores propuseram uma atuação focada no aumento do parto vaginal após cesárea, assim como em reduzir as CS em nulíparas com gravidez cefálica única a termo. O gráfico 1 é elucidativo em mostrar o aumento das taxas de cesariana no período estudado.[11]

**Gráfico 1 - Percentual de cesarianas realizadas em Hospital Universitário de Singapura em uma década. ( Chong et al. )**




As taxas de cirurgia cesariana estão aumentando em todo o mundo, mas os determinantes desse aumento, especialmente em países de baixa e média renda são controversos.

Vogel et al. estudaram os partos ocorridos em 287 instalações de 21 países que foram incluídas na Pesquisa Global da OMS sobre Saúde Materna e Perinatal (WHOGS; 2004-08) e a Pesquisa Multipaíses da OMS sobre os Recém-Nascidos e Maternos Saúde (WHOMCS; 2010–11). Foram utilizados dados dessas pesquisas para estabelecer a variação percentual média anual (AAPC) das taxas de cesariana em cada um destes países, que foram agrupaos de acordo com seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).[12]

Foi relatado o tamanho relativo e  a taxa de cesárea em cada grupo de Robson. A taxa de cesárea demonstrou uma elevação global entre ambos os inquéritos (de 26,4% na WHOGS para 31,2% no WHOMCS, p = 0,003) e em todos os países, com exceção do Japão. As taxas de cesariana demonstraram aumento em diversos grupos da classificação de Robson e em todas as categorias envolvendo IDH.  A proporção de mulheres submetidas a pelo menos uma cesariana demonstrou aumento nos países com IDH inferiores.[12]

Mulheres que foram submetidas a cesariana previamente são um importante determinante no aumento das taxas de CS em países com IDH aceitável. Dessa forma, a redução dessas cesarianas primárias influenciaria diretamente na redução da taxa geral de parto abdominal. Uma opção seria mais tentativas de indução do parto, por exemplo.[12]

Em outra aplicação da classificação de Robson, Triunfo et al.em hospital italiano de nível terciário, examinaram 17.886 partos em seis períodos:1998, 1999, 2004, 2005, 2010, 2011. Como resultados encontraram, entre 1998 e 2011, uma elevação dos partos abdominais de 38,7 para 43,7 por 100 nascimentos (p <0,001) assim como houve uma redução significativa do parto vaginal (59,7 vs. 53,7%; p <0,001).[13]

Em mulheres multíparas com uma cesariana prévia (Grupo 5), repetiu-se a opção pelo parto cirúrgico, com aumento discreto de taxa de cesariana (15,4 vs. 16,2%; p <0,001). Mulheres nulíparas com cefálica única em gravidez a termo em trabalho de parto espontâneo ou induzido proporcionaram também uma elevação da taxa de cesariana: Grupo 1, 3,3 vs.4,7%; p <0,001; Grupo 2, 3,6 vs. 4,5%; p <0,001.[13]

Os autores concluíram que a utilização da classificação de Robson permite uma melhor identificação dos grupos que mais contribuem para o incremento nas taxas de CS, permitindo iniciativas que visam melhorar a gestão do trabalho em mulheres nulíparas e promover o parto vaginal após cesárea, reduzindo estes aumentos no futuro.[13]

As mesmas conclusões foram observadas no Canadá por Kelly et al. A contribuição relativa de cada grupo para a taxa geral de cesarianas, o tamanho relativo do grupo e a taxa local foram calculadas para British Columbia, Alberta, Ontário, Nova Escócia, Terra Nova e Labrador pelo período de quatro anos a partir de 2007–2008 a 2010–2011.[14]

Os resultados mostraram que nas cinco províncias (representando aproximadamente 64% nascidos no Canadá), o grupo com maior contribuição relativa para cesarianas foi o de mulheres com pelo menos uma cirurgia anterior, a termo, gestação única, e apresentação cefálica (Grupo 5 de Robson). Com exceção de Ontário, a taxa para este grupo reduziu ao longo dos 4 anos. Em Alberta foi evidenciado um percentual de 76,1% e 89,9% em Terra Nova e Labrador, respondendo por um total de 11,3%, entre 2010 e 2011. O segundo maior grupo foram nulíparas com gestação única a termo, apresentação cefálica, com parto induzido ou cesariana antes do trabalho de parto (Grupo 2), com variação das taxas de 34,4% em Nova Escócia para 44,6% na Colúmbia Britânica (representando 13,1% de todos partos). O terceiro grupo mais prevalente foi o Grupo 1(início espontâneo de trabalho de parto ) com valores de 14,5% a 20,3% em 2010 a 2011 (representando 23,6% do total). Neste trabalho novamente foi proposta a utilização da classificação de Robson com a finalidade de que políticas públicas possam ser aplicadas de forma a reduzir os índices de CS.[14]

Uma outra aplicação da classificação de Robson foi feita por Jayot & Nizard na França. Através de estudo retrospectivo dos nascidos vivos de 2002, 2007 e 2012, os autores registraram 2162, 2105 e 2380 partos com taxas de cesarianas de 23,2%, 24,9% e 30,4%, respectivamente. No grupo 1 diminuição de 36,3% para 27,4% da população total, mas as taxas de SC neste grupo aumentaram de 14,1% para 19,5% (P <0,05). O

grupo 2 aumentou de 6,7% para 14,2%, mas com taxa de cesariana estável . A indução do parto e do amadurecimento cervical neste grupo apresentou um acréscimo de 91 em 2002 para 240 em 2012. No mesmo período, a patologia materna subiram de 11% para 33%. Presença de cicatriz uterina prévia permaneceu a principal fonte de CS (quase 30% do total em 2012).[15]

Outro trabalho que utilizou a classificação de Robson para comparar as indicações de cesariana em um período de tempo foi realizado na Itália por Ciriello et al. Os autores utilizaram um um hospital universitário com padronização e protocolos inalterados de atendimento. A análise de partos consecutivas entre dois triênios com intervalo de 10 anos. A classificação de Robson de CS foi utilizada e a análise foi focada em fatores que afetam as classes 1 e 2 de Robson combinadas(termo, única, cefálica e nulíparas) e classe 5 (com cesariana anterior).[16]

Os resultados mostraram um total de 8237 partos no 1º período, e 8420 no segundo. A cesariana aumentou de 12,5 para 18% (p <0,001). Algumas variáveis independentes foram associadas à cesariana, incluindo o índice de massa corpóreea (odds ratio [OR]: 1,08; IC95%: 1,06-1,1) e idade materna (OR: 1,06; IC95%: 1,05-1,08). Houve uma aumento de 34 para 46%, p <0,001,no Grupo 5 da classificação de Robson principalmente devido a um aumento da cirurgia eletiva (39 vs 67,5%; p <0,001). Na análise multivariada, o índice de massa corpórea (OR: 1,06 IC 95%: 1,02-1,1) e mais de uma cesárea anterior (OR: 18,7; IC95%: 9,6–36,4) foram as variáveis predominantes.[16]

Os autores puderam concluir que as variáveis, como peso materno e idade são fatores independentes associados ao aumento da realização de partos abdominais em nulíparas comtrabalho de parto espontâneo ou induzido a termo.[16]

Em nosso país alguns trabalhos foram apresentados coma utilização da classificação de Robson. Nakamura-Pereira et al. que analisaram as taxas de cesariana no Brasil segundo a fonte de pagamento do parto (público ou privado) usando esta classificação. Foi utilizada uma amostra nacional de 23.940 mulheres. Estes dados foram obtidos a partir do estudo “Nascimento no Brasil” de 2011-2012. As mulheres foram categorizadas em grupos referentes a Classificação de Robson, sendo relatado o tamanho relativo de cada grupo, a proporção de CS realizadas em cada um e suas contribuições, tanto relativas, quanto absolutas, para a taxa global.[17]

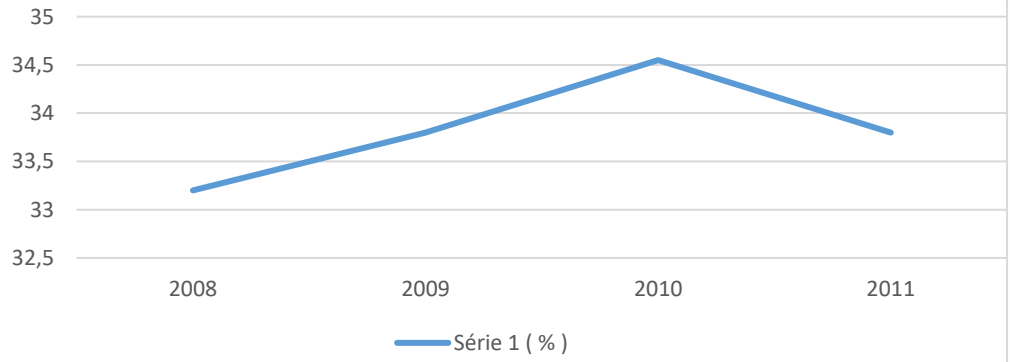
Os resultados mostraram: taxa global de cesarianas no Brasil de 51,9% (42,9% no público e 87,9% no setor privado de saúde). O grupo 2 (nulípara, termo, cefálico com parto induzido ou cesáreo antes do parto) foi o de maior impacto nas taxas de CS no

Brasil, tanto a nível de setor público, quanto privado no Brasil. Mais de 70% das cirurgias realizadas no país foram representadas pelos grupos 5 (multípara, termo, apresentação cefálica e cesárea anterior) e 10 (prematuro cefálico). Na quase totalidade dos grupos de Robson as mulheres de alto risco tiveram significativamente maiores taxas em comparação com mulheres de baixo risco.[17]

Os autores concluíram que deve haver uma redução de cesarianas em nulíparas, particularmente naquelas submetidas a cirurgias eletivas, assim como um maior estímulo ao parto vaginal se faz necessário nos casos onde foi realizada CS prévia. Para tal, políticas públicas devem ser implementadas e incentivadas.[17]

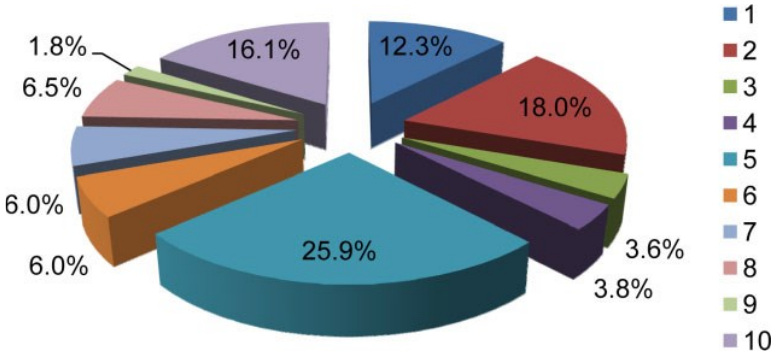
A validade da utilização da classificação de Robson vem sendo discutida ao longo do tempo. Tan et al. em trabalho realizado em Singapura, aplicaram a classificação entre 2008 e 2011, com a finalidade de sensibilizar as equipes de saúde em diminuir a taxas de cesariana, que no inicio da série era de 33%. O gráfico 3 mostra que a diminuição foi pouca significativa (33–33,5%).[18]

Gráfico 3 - Taxas de cesariana entre 2008 e 2011 em hospital de referência em Singapura ( Tan et al. )




Quando ao autores computaram o percentual de CS por cada grupo da classificação de Robson, observaram que as indicações permaneceram iguais durante o período estudado, e são apresentadas no gráfico 4. As indicacões mais frequentes foram em pacientes com cesariana anterior a termo, seguidas pela pacientes com parto induzido. Portanto podemos observar que nesta amostra a classificação em nada impactou os resultados.[18]

**Gráfico 4 – Distribuição das CS pela classificação de Robson ( Tan et al. )**




## DISCUSSÃO

As taxas de parto abdominal permanecem em constante ascenção ao longo do mundo desenvolvido. O primeiro ponto da discussão geral consiste em estabelecer os grupos mais submetidos a parto abdominal. Dessa forma, Brennan et al. objetivou desevidenciar as diferenças em populações e práticas obstétricas, identificando variações nas taxas de cesariana em diversas instituições. Foram examinados dados de nove coortes institucionais (total, 47.402 operações ) de nove países diferentes utilizando-se o Sistema de classificação de Robson baseado em quatro características de cada gravidez, ou seja, única / múltipla, nuliparidade / multiparidade, multiparidade com cicatriz de SC, início de trabalho espontâneo / induzido e termo (37 semanas de gestação).[19]

Foram evidenciadas taxas globais correlacionadas com as taxas de cesariana em primíparas com gestação única, cefálica, em trabalho espontâneo. ($r = 0,992$; $p < 0,001$). Entretanto, as taxas associadas a parto induzido foram semelhantes. Os autores admitiram estas diferenças como fatores epidemiológicos que não foram levados em conta, e que podem permitir uma atuação direta das equipes de saúde de cada país.[19]

Outro ponto a ser discutido consiste no estabelecimento de uma classificação que pudesse ser empregada rotineiramente nos serviços de saúde, visto que segundo as análises de Farine et al., um sistema de classificação das indicações de cesariana permite que seja realizada uma reflexão e investigação tanto a nível local, quanto regional e nacional, visando estabelecer melhores práticas de assistência médica. A classificação de Robson é amplamente utilizada no Reino Unido, Irlanda, e Escandinávia e em outros centros ao redor do mundo,assim como no Canadá. Uma meta-análise comparando diferentes classificações relacionadas ao parto CS chegou a conclusão que a classificação de Robson de 10 grupos é ideal. A modificação dos critérios de Robson é proposta para o uso canadense (Quadro 2). Esta modificação objetiva reagrupar as

mulheres alocadas nos grupos 5 a 10, que fazem cesariana após início espontâneo do trabalho de parto, após a indução do parto, ou antes do trabalho de parto.[20]

**Quadro 2 – Classificação de Robson com modificação canadense. (Farine et al).**

| GRUPO | DESCRIÇÃO |
|---|---|
| 1 | Nulípara, único,cefálica, >37 sem. e espontâneo |
| 2ª | Nulipara, único, cefálica, > 37 sem. induzido |
| 3 | Multípara, sem cesárea, único, cefálico, ≥ 37 sem. parto espontâneo |
| 4ª | Multípara, sem cesárea, único, cefálico, ≥ 37 sem. em parto induzido |
| 4B | Multípara, sem cesárea, único, cefálico, ≥ 37 sem. com CS antes parto |
| 5 | Cesárea prévia, cefálico único com ≥ 37 semanas |
| | A – parto espontâneo B – parto induzido C – cesariana antes |
| 6 | Todas as apresentações pélvicas |
| 7 | Todas as múltiparas com pélvica e cesárea anterior |
| | A – parto espontâneo B – parto induzido C – cesariana antes |
| 8 | Todas gestações múltiplas incluindo com cesárea anterior |
| | A – parto espontâneo B – parto induzido C – cesariana antes parto |
| 9 | Todas as apresentações anormais incluindo cesárea prévia |
| | A – parto espontânea B – parto induzido C – cesariana antes |
| 10 | Todas gestações ≤ 36 semanas incluindo cesárea prévia |
| | A – parto espontâneo B – parto induzido C – cesariana antes |

Na discussão deste trabalho importante é o trabalho de Betran et al. que questiona a eficácia ou não da adoção da Classificação de Robson como instrumento de inquérito e medidas protocolares. As taxas de CS são uma das barreiras para uma melhor compreensão dessa tendência. A classificação de 10 grupos do Robson é baseada em parâmetros obstétricos simples (paridade, cesárea anterior, idade gestacional, início do trabalho de parto, apresentação fetal e número de fetos) e não envolve suas indicações. Os autores realizaram uma revisão sistemática para sintetizar a vivência dos usuários na utilização desta classificação e propor possíveis adaptações ao método. Foram pesquisadas quatro bases de dados eletrônicos, que evidenciaram como principais vantagens a simplicidade e confiabilidade do TGCS. No entanto, assim como apresentado em trabalhos previamente citados, evidenciou-se a ausência de dados e definições a respeito de variáveis centrais.[21]

Com a finalidade de promover melhoras à Classificação e consequente

possibilidade do seu emprego para uso local, foram propostas várias subdivisões em cada um dos 10 grupos, visando reduzir as heterogeneidades. As maiores sugestões foram destinadas ao grupo 5.[21]

Foi concluído pelos autores que é válido o emprego da classificação de Robson, porém devendo haver uma individualização de acordo com o país onde será aplicada.[21]

Ao final desta revisão, decidimos aceitar as propostas de Haddad & Cecatti em Campinas, que com a finalidade de diminuir as taxas de cesariana, e lançando mão da classificação de Robson como parâmetro avaliador, destacam a utilização de protocolos e fluxogramas baseados em evidências como alternativa na diminuição das taxas de CS. Entre elas podemos citar: reduzir o efeito da primeira cesárea, indução de parto e parto vaginal após CS, uma segunda opinião antes de realizar o parto abdominal, conduta expectante e respeito à fisiologia do parto vaginal, entre outras medidas.[1]

## CONCLUSÕES

A Classificação de Robson é uma estratégia excelente para avaliar as taxas brutas de cesariana de um Serviço. Portanto, a criação de fluxogramas e protocolos, individualizados para cada serviço de saúde, com base nos dados obtidos pelo TGCS é uma alternativa que visa reduzir as taxas globais de CS.

## REFERÊNCIAS

1. Haddad SEM, Cecatti JG. Estratégias dirigidas aos profissionais para a redução das cesáreas desnecessárias no Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011;33(5):252-6.
2. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 179–194.
3. Rossen J, Lucovnik M, Eggebø,TM, Tul N, Murphy M, Vistad I et al. A method to assess obstetric outcomes using the 10-Group Classification System: a quantitative descriptive study. BMJ Open 2017;7:e016192. doi:10.1136/bmjopen-2017-016192
4. Robson SJ, Vally H, Abdel-Latif ME, Yu M, Westrupp E. Childhood Health and Developmental Outcomes After Cesarean Birth in an Australian Cohort. Pediatrics. 2015 Nov;136(5): 285-93. www.pediatrics.org/cgi /doi/10.1542/peds.2015-1400
5. Robson C, Murphy M, Byrne F. Quality assurance: The 10-Group Classification System (Robson classification), induction of labor, and cesarean delivery. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015 Oct;131 (Suppl 1): 523–527.
6. Betran AP, Gulmezoglu AM, Robson M, Merialdi M, Souza JP, Wojdyla D et al. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health in Latin America: classifying caesarean sections. Reproductive Health 2009, 6:18 doi:10.1186/1742-4755-6-18.
7. Yadav RG, Maitra N. Examining Cesarean Delivery Rates Using the Robson's Ten-group Classification. N. J Obstet Gynecol India. 2016 Oct; 66(Suppl 1): 1-6.
8. Ferreira EC, Pacagnella RC, Costa ML, Cecatti JG. The Robson ten-group

classification system for appraising deliveries at a tertiary referral hospital in Brazil. International J of Gynecol and Obstet.2015;129: 236–239.
9. Torres JA, Domingues RMSM, Sandall J, Hartz Z, Gama SGN, Filha MMT, et at. Cesariana e resultados neonatais em hospitais privados no Brasil: estudo comparativo de dois diferentes modelos de atenção perinatal. Cad. Saúde Pública. 2014;30 (suppl 1): 220-231.
10. Shoemaker ES, Bourgeault IL, Cameron C, Graham ID, Hutton EK. Results of implementation of a hospital-based strategy to reduce cesarean delivery among low-risk women in Canada. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Nov;139(2):239-244.
11. Chong C, Su LL, Biswas A. Changing trends of cesarean section births by the Robson Ten Group Classification in a tertiary teaching hospital. Acta Obst Gynec Scand 2012;91:1422–1427.
12. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, et al. Use of the Robson classifi cation to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. Lancet Glob Health. 2015 May;3: 260-270.
13. Triunfo S, Ferrazzani S, Lanzone A, Scambia G.Identification of obstetric targets for reducing cesarean section rate using the Robson Ten Group Classification in a tertiary level hospital Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.2015;189:91–95.
14. Kelly S, Sprague A, Fell DB, Murphy P, Aelicks N et al. Examining Caesarean Section Rates in Canada Using the Robson Classification System. J Obstet Gynaecol Can 2013;35(3):206–214.
15. Jayott A, Nizardi J. Evolution of cesarean categories in a modified Robson classification in a single center from 2002 to 2012 due to high rate of maternal pathology. J Obstet. Gynaecol. Res. 2016;42(6): 48–654.
16. Ciriello E, Locatelli A, Incerti M, Ghidini A, Andreani M et al. Comparative analysis of cesarean delivery rates over a 10-year period in a single Institution using 10-class classification. J Maternal-Fetal Neon Med. 2012; 25(12): 2717–2720.
17. Nakamura-Pereira M, Leal MC, Moreira ME, Domingues RMSM, Torres JA, Dias MAB et al. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role ofsource of payment for childbirth. Reprod Health 2016;13(Suppl 3):128.
18. Tan JKH, Tan EL, Kanagalingan D, Tan LK. Rational dissection of a high institutional cesarean section rate: An analysis using the Robson Ten Group Classification System. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Apr;41(4):534-9.
19. Brennan DJ, Robson MS, Murphy M, O'Herlihy C. Comparative analysis of international cesarean delivery rates using 10-group classification identifies significant variation in spontaneous labor. Am J Obstet Gynecol.2009;201:308.e1-8.
20. Farine D, Sheperd D, Robson M, Gagnon R, Hudon L,Basso M et al. Classification of Caesarean Sections in Canada:The Modified Robson Criteria. J Obstet Gynaecol Can 2012;34(10):976–979.
21. Betran AP, Vindevoghel N, Souza JP, Imezogtlu MG, Torloni R. A Systematic Review of the Robson Classification for Caesarean Section: What Works, Doesn't Work and How to Improve It. PLOS ONE.2014; 9( 6 ):e97769

# CONSEQUÊNCIAS DA SUBSTITUIÇÃO DO LOPINAVIR/RITONAVIR NA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SOBRE O PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES EM TERESÓPOLIS-RJ.

*CONSEQUENCES OF THE REPLACEMENT OF LOPINAVIR / RITONAVIR IN ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE LIPID PROFILE OF PATIENTS IN TERESÓPOLIS-RJ.*

***Eduardo S. de Mattos[1]; Walter Tavares[2]; Maria F.S.M Jorge[3]***

Descritores: Receptores de HIV; Dislipidemia; Lopinavir; Ritonavir
*Keywords: Receptors,HIV ; Dyslipidemias; Lopinavir; Ritonavir*

**RESUMO**

**Introdução**: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua consequência, a Aids, constitui-se na maior epidemia da atualidade, estimando-se que em 2017 havia 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids no mundo. A infecção e a doença podem ser controladas com o emprego de fármacos antirretrovirais, entre os quais a combinação lopinavir/ritonavir. Tal medicação foi suspensa pelo Ministério da Saúde em 2017 porque estudos realizados no exterior indicavam que o emprego da associação podia causar alterações no perfil lipídico e aumentar o risco cardiovascular. **Objetivos:** comprovar se os níveis lipídicos se reduzem com a suspensão da medicação com lopinavir/ritonavir. **Métodos:** neste estudo retrospectivo observacional avaliamos os índices do perfil lipídico de 32 pacientes soropositivos para HIV atendidos na cidade de Teresópolis, RJ, antes e depois da retirada da associação lopinavir/ritonavir. O estudo foi realizado com a revisão dos prontuários de pacientes em acompanhamento na Secretaria de Saúde de Teresópolis. **Conclusão:** o estudo mostrou que após a retirada da associação lopinavir/ritonavir ocorreu redução dos níveis de derivados lipídicos no sangue dos pacientes, comprovando a melhora no perfil lipídico e consequente redução do risco cardiovascular dos enfermos.

**ABSTRACT**

**Background**: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and its consequence, AIDS,

[1]Acadêmico no Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos
[2]Professor no Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos
[3]Professora no Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

is the largest epidemic today, with an estimated 36.9 million people living with HIV / AIDS in the world by 2017. Infection and disease can be controlled with the use of antiretroviral drugs, including the combination lopinavir / ritonavir. Such medication was suspended by the Ministry of Health in 2017 because studies conducted abroad indicated that the use of the association could cause changes in lipid profile and increase cardiovascular risk. **Aims**: to see if lipid levels are reduced by discontinuation of lopinavir / ritonavir. **Methods**: in this retrospective observational study, we evaluated the lipid profile indexes of 32 seropositive HIV patients treated in the city of Teresópolis, RJ, before and after withdrawal of the lopinavir / ritonavir combination. The study was carried out with the review of patient charts in the Teresópolis Health Department. **Conclusion**: the study showed that after the withdrawal of the lopinavir / ritonavir combination there was a reduction in the levels of lipid derivatives in the blood of the patients, proving the improvement in the lipid profile and consequent reduction of the cardiovascular risk of the patients.

## INTRODUÇÂO

O vírus do HIV começou a ser transmitido inicialmente para humanos a partir de primatas na África, sendo os caçadores, provavelmente os primeiros contactantes com o vírus da imunodeficiência símia.[1]Estudos demonstram que a epidemia teve início na República Democrática do Congo.[2] Sendo o primeiro caso de infecção por HIV documentado em 1959. No ano de 1983 foi descoberto que o HIV causava Aids.[3]A transmissão do HIV-1 era feita por macacos, enquanto a do HIV-2 era feita por macacos *sootymangabey*.O HIV-1 apresenta quatro grupos, sendo os grupos M, N e O transmitidos por chimpanzés, enquanto o grupo P por gorilas. O grupo M, o qual apresenta nove subgrupos: A – D, F – H, J e K, é o grande responsável pela atual pandemia, a qual teve início há aproximadamente 100 anos. O subgrupo C apresenta um predomínio nas regiões da Índia e África, sendo responsável no ano de 2007 por cerca de 48% dos casos de infecção por HIV-1 mundialmente. O subgrupo B possui predomínio nas Américas, Europa Ocidental e Austrália. O HIV-2 apresenta um quadro clínico semelhante ao causado pelo HIV-1, contudo, sua transmissibilidade é menor ea imunodeficiência progride mais lentamente.[1]

No Brasil, foram notificados 194.217 casos de infecção pelo HIV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) de 2007 até junho 2017, sendo na região Sudeste o maior número de notificações, com 96.439 (49,7%) e a região Centro-Oeste

com o menor número de notificações, com 12.931(6,7%). Nesse mesmo período de tempo, levando em consideração o sexo, o Sinan recebeu 131.969 (67,9%) das notificações dos casos em homens, enquanto que nas mulheres foi de 62.198 (32,1%). Quando se avalia a faixa etária dos pacientes infectados, no mesmo período de tempo, verifica-se que a maioria dos casos de infecção por HIV ocorrem em pacientes entre 20 e 34 anos, correspondente a 52,5%.[4]Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, atualmente existem cerca de 36.9 milhões de pessoas vivendo com HIV em 2017. Além disso, em 2017, 1,8 milhões de pessoas se infectaram recentemente com HIV. Também no ano de 2017, estima-se que 75% dos pacientes sabiam que eram portadores do vírus HIV, porcentagem que no ano de 2015 era de 67%.[5]

A transmissão do HIV-1 ocorre através da inoculação percutânea do vírus, relações sexuais através do contato das mucosas e pela exposição materno-infantil. A transmissão do vírus HIV de 1997 até 2009 teve uma redução 21%, avaliando os novos casos de pessoas infectadas pelo vírus. Contudo, essa redução não foi uniforme mundialmente, devido ao fato dos comportamentos de risco e formas de transmissão. Como exemplo prático dessa irregularidade na queda de novas transmissões, pode-se citar a Europa Oriental e Ásia Central, regiões onde a prevalência do HIV-1 triplicou de 2001 a 2009,devido a epidemias localizadas relacionadas com o trabalho sexual, uso de drogas injetáveis e relações homossexuais entre homens.[6] No Brasil, de 2007 a 2017, em pacientes maiores que 13 anos de idade, avaliando exposição, 48,9% dos homens adquiriram o vírus através de relações homossexuais e 37,6% através de relações heterossexuais, enquanto que nas mulheres 96,8% adquiriu através de exposição heterossexual.[4] Vale ressaltar que a transmissão pode aumentar quando somada certos fatores, como úlceras genitais e o estágio da doença do parceiro.[6]

Para controle da epidemia de HIV é importante o controle da transmissão do vírus através de relações heterossexuais. Uma opção para que seja alcançada essa redução na transmissão é a abstinência sexual e a relação sexual entre duas pessoas, as quais tenham conhecimento de serem soronegativas. Porém tais opções podem ser difíceis para muitos indivíduos por diversos motivos. Para ajudar a resolver essa situação foram criados os preservativos masculinos e femininos que são acessíveis e comprovadamente eficazes.[7] Outra forma de prevenção é a circuncisão masculina.[1,7]Além disso, também existe como medida de proteção a terapia antirretroviral (TARV) que pode ser usada pré-exposição ou pós-exposição.[7]

Durante a década de 1990 foram desenvolvidos os primeiros fármacos

antirretrovirais, incluindo os inibidores de protease, o que provocou o aumento da sobrevida dos pacientes portadores do vírus.[8,1]No Brasil, em 1991, tem inicio o processo para a aquisição e distribuição gratuita dos antirretrovirais.[9]A TARV além de aumentar a sobrevida dos portadores de HIV-1 também se mostrou eficaz em reduzir a contagem viral nas secreções genitais, fato que ajudou na redução da transmissão através de relações sexuais.[10]

Atualmente, no Brasil, a recomendação é de que a TARV seja iniciada o mais precoce possível, logo após o diagnóstico, independente do estágio clínico, imunológico e/ou da contagem de LT-CD4 +. Tal recomendação é baseada no fato de que a TARV apresenta benefícios para as pessoas que vivem com o vírus HIV, como diminuição da morbimortalidade; da transmissão; da coinfecção por tuberculose, que é uma importante cauda infecciosa de óbitos em pacientes soropositivos para HIV no Brasil e no mundo; além de disponibilizar para os pacientes, opções de tratamento mais toleráveis e práticas. Vale ressaltar que assim que a TARV for iniciada ela não deve ser interrompida, para não prejudicar o andamento do tratamento e se alcançar melhores resultados.[11]

A TARV deve sempre ser iniciada de forma combinada, contendo três antirretrovirais no esquema. Esse esquema deve conter dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)/Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos(ITRNt) associados a outro antirretroviral de uma classe diferente, como Inibidores de Protease (IP), Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN) e Inibidor de Integrase (INI).

O Ministério da Saúde brasileiro, preconiza que o esquema inicial preferencial éseja composto pela associação de da lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) como representantes das classes do ITRN/ITRNt associados ao dolutegravir (DTG) que é um INI.[11] Contudo, até o ano de 2017, o esquema preconizado não era esse, sendo retirado do esquema inicial o lopinavir/ritonavir que pertence a classe dos IP devidoa sua exclusão dos principais protocolos internacionais devido a alguns fatores, como toxicidade e efeitos adversos, sendo o principal deles o aumento do risco cardiovascular em seus usuários. Além de também causar efeitos gastrointestinais e possuir uma posologia complexa comparado aos outros medicamentos que compõe o TARV.[12]

Os efeitos colaterais do lopinavir/ritonavir incluem anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR, torsades de pointes), hepatotoxicidade, pancreatite, dislipidemia e diarreia. Sendo em que alguns pacientes podem apresentar Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, rash e

aumento do risco de doença renal crônica.[11]

O aumento do risco cardiovascular promovido pelos lopinavir/ritonavir (IP) se deve ao fato dele estimular a produção de triglicerídeos e lipídios plasmáticos, além de também alterar o perfil do colesterol. Com isso, o paciente acaba por desenvolver dislipidemia. A dislipidemia, consequente da alteração do perfil lipídico, pode acarretar estresse e processos inflamatórios no miocárdio, podendo causar disfunção cardíaca, além de aumentar o risco de infarto agudo do miocárdio.[13]

## OBJETIVOS

### Primário

Avaliar a relação entre o uso de Lopinavir/ritonavir e o aumento do risco cardiovascular em pacientes soropositivos para HIV no município de Teresópolis-RJ.

### Secundários

- Selecionar pacientes soropositivos para HIV em tratamento na Secretaria de Saúde de Teresópolis-RJ.
- Separar os que faziam uso do Lopinavir/ritonavir.
- Avaliar o perfil lipídico antes da retirada do Lopinavir/ritonavir através de exames prévios no prontuário.
- Avaliar o perfil lipídico após a retirada do Lopinavir/ritonavir através de exames prévios no prontuário.
- Analisar os dados colhidos.
- Verificar se existe relação entre a retirada do Lopinavir/ritonavir e a diminuição do risco cardiovascular.

## MÉTODOS

O estudo será feito no campo retrospectivo com pacientes previamente diagnosticados como portadores do vírus HIV; moradores do município de Teresópolis – RJ; que faziam uso de lopinavir/ritonavir como parte do esquema de tratamento e foi substituído a partir de 2017 como previsto na Nota Informativa nº 059, de 2017/DIAHV/SVS/MS; que apresentam exames laboratoriais contendo perfil lipídico de antes da troca e de depois da troca; que fazem acompanhamento médico regular na Secretaria de Saúde Municipal. Tais critérios supracitados foram utilizados para inclusão da população de pesquisa.

Será feita uma revisão de 32 prontuários, de uma população previamente selecionada, para avaliação do perfil lipídico, através dos níveis de triglicerídeos (valor

desejável para adultos maior que 20 anos: menor que 150 mg/dl) e colesterol total (valor desejado para adultos maior que 20 anos: menor que 200mg/dl), levando em consideração os valores estabelecidos como desejável pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Tais níveis séricos foram avaliados através de resultados laboratoriais preexistentes, antes e depois da troca do lopinavir/ritonavir. Idade dos pacientes não foi utilizada como critério de inclusão e tiveram pacientes com idade variando de 21 a 78 anos. De todos os prontuários revisados foram utilizados como critérios de exclusão os pacientes que abandonaram o tratamento e aqueles que possuíam exames prévios, mas não tinham exames laboratoriais após a substituição. Após colher as informações nos prontuários foi feita uma tabela com intuito de organizar e facilitar a comparação entre os dados colhidos. A análise foi feita de forma comparativa, observando os valores do perfil lipídico antes e depois da retirada do lopinavir/ritonavir.

A revisão bibliográfica foi realizada nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS e Biblioteca Cochrane, em artigos dos últimos 12 anos, em língua inglesa e portuguesa. Foram utilizados como descritores: Receptores de HIV; Dislipidemia; Lopinavir; Ritonavir.

O projeto por ser uma revisão de prontuários, está de acordo com as Resoluções 466/12 e o Termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados está assinado conforme necessário. Foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Educacional Serra dos Órgãos, CAAE: 03197318.2.0000.5247.

## RESULTADOS

Ao comparar os dados colhidos organizados em tabela (Tabela 1), observa-se que dos 32 prontuários analisados, antes da retirada do lopinavir/ritonavir, 13 (40,6%) pacientes apresentavam os níveis de colesterol total e triglicerídeos elevados, dois (6,2%) pacientes apresentavam somente níveis de colesterol total elevados, 12 (37,5%) pacientes apresentavam somente triglicerídeos elevados e cinco (15,6%) apresentavam os níveis de colesterol total e triglicerídeos normais. Após a retirada do medicamento20 (62,5%) pacientes apresentaram redução dos níveis de colesterol total e de triglicerídeos, cinco (15,6%) pacientes apresentaram redução nos níveis de colesterol total e aumento dos níveis de triglicerídeos, quatro (12,5%) pacientes apresentaram aumentos dos níveis de colesterol total e de triglicerídeos e três (9,4%) pacientes apresentaram aumento nos níveis de colesterol total e redução dos níveis de triglicerídeos. Analisando as alterações dos níveis de colesterol total e triglicerídeos

separadamente, obteve-se que 25 (78,1%) pacientes tiveram redução dos níveis de colesterol total, sete (21,9%)pacientes tiveram aumento nos níveis de colesterol total, 23 (71,9%) tiveram redução dos níveis de triglicerídeos e nove (28,1%) pacientes tiveram aumento nos níveis de triglicerídeos.

O paciente que apresentou maior redução do nível de triglicerídeos de forma isolada obteve uma redução de 71,4%, enquanto que o paciente com a maior redução do nível de colesterol total isolada obteve uma redução de 40,5%. Já o paciente com maior aumento do nível de triglicerídeos isolado obteve um acréscimo de 62,1 %, enquanto que o paciente com maior aumento do nível de colesterol total isolado obteve um acréscimo de 43%.

Do total dos pacientes analisados existiam 14 (43,7%) que apresentavam valores de triglicerídeos e colesterol total acima do desejável para adultos acima de 20 anos. Dessa amostragem, cinco (35,7%) pacientes apresentaram o os níveis de colesterol total e triglicerídeo desejáveis, não sendo mais classificados como dislipidêmicos.

**Tabela 1: Dados colhidos dos 32 prontuários.**

| NP | INI | I | S | DS | VPLAT | DUEAT | VPLDT | DUEDT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1248 | CRLP | 78 | F | 11/07/17 | CT:247 mg/dl TG:237 mg/dl | 05/06/17 | CT: 190 mg/dl TG: 146 mg/dl | 28/05/18 |
| 931 | CSS | 38 | F | 31/07/17 | CT: 221 mg/dl TG: 161 mg/dl | 25/09/14 | CT: 156 mg/dl TG: 145 mg/dl | 26/06/18 |
| 1009 | BEAM | 39 | M | | CT: 159 mg/dl TG:202 mg/dl | 12/02/16 | CT:133 mg/dl TG:106 mg/dl | 06/12/17 |
| 830 | AMVH | 25 | M | 10/07/17 | CT: 120 mg/dl TG:175 mg/dl | 13/05/16 | CT:119 mg/dl TG:118 mg/dl | 21/11/117 |
| 675 | AGS | 55 | M | 29/05/17 | CT:188 mg/dl TG:474 mg/dl | 21/11/16 | CT:159 mg/dl TG:202 mg/dl | 28/08/17 |
| 816 | ACCL | 43 | M | 11/07/17 | CT:258 mg/dl TG:423 mg/dl | 28/09/16 | CT:206 mg/dl TG:233 mg/dl | 24/08/17 |
| 397 | AMSM | 50 | F | 11/07/17 | CT:228 mg/dl TG:81 mg/dl | 20/07/16 | CT:216 mg/dl TG:214 mg/dl | 02/05/18 |
| 342 | AO | 60 | F | 11/07/17 | CT:291 mg/dl TG:326 mg/dl | 30/03/17 | CT:173 mg/dl TG:134 mg/dl | 12/04/18 |
| 514 | EOP | 57 | F | 11/07/17 | CT: 224 mg/dl TG:152 mg/dl | 24/02/17 | CT:159 mg/dl TG:161 mg/dl | 19/04/18 |
| 673 | ECL | 54 | M | 12/07/17 | CT:190 mg/dl TG:307 mg/dl | 05/09/16 | CT:184 mg/dl TG:338 mg/dl | 25/06/18 |
| 612 | ESC | 41 | F | 12/07/17 | CT:108 mg/dl TG:176 mg/dl | 14/02/17 | CT:192 mg/dl TG:77 mg/dl | 28/06/18 |
| 1181 | ECR | 72 | M | 12/07/17 | CT:198 mg/dl TG:242 mg/dl | 02/05/18 | CT:161 mg/dl TG:91 mg/dl | 13/03/18 |
| 845 | GMM | 54 | M | 25/07/17 | CT:224 mg/dl | 07/01/17 | CT:164 mg/dl | 26/10/17 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | TG:146 mg/dl | | TG:102 mg/dl | |
| 274 | KRD | 40 | F | 20/07/17 | CT:209 mg/dl<br>TG:329 mg/dl | 23/09/16 | CT:249 mg/dl<br>TG:164 mg/dl | 24/11/17 |
| 1228 | JRCAS | 21 | F | 18/07/17 | CT:176 mg/dl<br>TG:187 mg/dl | 17/10/17 | CT:163 mg/dl<br>TG:144 mg/dl | 24/04/18 |
| 981 | JCSN | 63 | M | 18/07/17 | CT:174 mg/dl<br>TG:188 mg/dl | 25/08/16 | CT:126 mg/dl<br>TG:92 mg/dl | 05/12/17 |
| 468 | JMA | 62 | M | 10/07/17 | CT:202 mg/dl<br>TG:189 mg/dl | 20/10/16 | CT:216 mg/dl<br>TG:240 mg/dl | 04/06/18 |
| 890 | LMCV | 48 | F | 26/07417 | CT:195 mg/dl<br>TG:133 mg/dl | 06/06/16 | CT:188 mg/dl<br>TG:128 mg/dl | 31/07/18 |
| 444 | LVVR | 28 | F | 10/07/17 | CT:188 mg/dl<br>TG:70 mg/dl | 10/07/17 | CT:182 mg/dl<br>TG:54 mg/dl | 07/06/18 |
| 1081 | LPS | 43 | M | 31/07/17 | CT:170 mg/dl<br>TG:273 mg/dl | 20/02/17 | CT:190 mg/dl<br>TG:393 mg/dl | 17/07/18 |
| 247 | LHS | 53 | M | 31/07/17 | CT:183 mg/dl<br>TG:190 mg/dl | 23/07/17 | CT:162 mg/dl<br>TG:101 mg/dl | 01/08/18 |

Tabela elaborada por Mattos ED.

NP: número do prontuário do paciente; IN: iniciais do nome do paciente; I: idade do paciente;S: sexo do paciente;DS: data da substituição do lopinavir/ritonavir do esquema terapêutico do paciente;VPLAT: valores do perfil lipídico antes da troca do lopinavir/ritonavir;DUEAT: data do último exame laboratorial do paciente antes da troca do lopinavir/ritonavir;VPLDT: valores do perfil lipídico depois da troca do lopinavir/ritonavir;DUEDT: data do último exame laboratorial do paciente depois da troca do lopinavir/ritonavir; M: sexo masculino; F: sexo feminino; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos.

## DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde promoveu em 2017 a substituição do lopionavir/ritonavir da TARV devido a suas implicações no risco cardiovascular, além de outros efeitos colaterais. Além disso, sua posologia mais complexa que os demais antirretrovirais e sua toxicidade também foram levados em consideração.[12]

No Cambodia foi realizado um estudo transversal e retrospectivo o qual tinha como objetivo de avaliar os efeitos metabólicos e o risco cardiovascular de pacientes soropositivos para HIV, de nacionalidade própria do país e que estavam em tratamento antirretroviral com lopinavir/ritonavir. Tais pacientes foram observados por um período mínimo de 1 ano, sendo foram avaliados fatores de risco, glicose e perfil lipídico em jejum e uma coleta de dados retrospectiva do paciente. A pesquisa teve 115 participantes, com idade média de 40,9 anos, sendo 69,2% homens. O tempo médio de uso do lopinavir/ritonavir foi de 3,8 anos. Do total dos inscritos, 40 (34,8%) tinham hipercolesterolemia (colesterol maior que 2,40 g/ l). A conclusão da pesquisa cambojana foi de que os pacientes infectados pelo vírus HIV em uso regular de lopinavir/ritonavir como esquema de tratamento apresentavam uma alta prevalência de dislipidemia.[14]

Outro estudo realizado em um hospital na França objetivou verificar o risco

eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, em pacientes soropositivos para HIV em tratamento antirretroviral com as principais classes de medicamentos utilizadas. Para isso foi conduzido um estudo de caso-controle associado ao banco de dados do hospital francês sobre o HIV. No estudo o número de casos (n = 289) foi baseado em pacientes que apresentaram prospectivamente o primeiro infarto do miocárdio definitivo ou provável, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006. O resultado desse trabalho especificamente em relação aos inibidores de protease foi de que sua exposição cumulativa, exceto o saquinavir, foi associado a um aumento significativo do risco de infarto do miocárdio para amprenavir/fosamprenavir com ou sem ritonavir(OR, 1,53; IC95%, 1,21-1,94 por ano) e lopinavir com ritonavir (1,33; 1,09-1,61 por ano). Assim, conclui-se que a associação de lopinavir/ritonavir apresenta um aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares, especialmente para infarto do miocárdio.[15]

ARTEMIS foi um estudo randomizado, aberto, fase III, com duração de 192 semanas. O objetivo avaliar a resposta ao tratamento de pacientes adultos portadores de HIV-1 sem tratamento prévio com diferentes esquemas de terapia medicamentosa, sendo feita em dose única diária, comparando darunavir/ritonavir com lopinavir/ritonavir. Avaliando no resultado da pesquisa somente alteração de perfil lipídico, verifica-se que usuários de lopinavir/ritonavir apresentaram um aumento médio maior dos níveis de colesterol total e triglicerídeos quando comparado ao darunavir/ritonavir.[16]

Outro estudo avaliou o risco de infarto do miocárdio em pacientes soropositivos para HIV em tratamento com antirretrovirais. Foram avaliados 13 medicamentos presentes na Coleta de Dados sobre Eventos Adversos Estudo sobre as drogas anti-HIV (D: A: D). Nesse estudo os modelões de regressão de Pisson foram ajustados para fatores de risco cardiovascular, coorte, ano-calendário e uso de outros medicamentos anti-HIV. Dessa forma ele verificou a associação entre o risco de infarto do miocárdio cumulativo(por ano) ou recente (atual ou nos últimos seis meses) com o uso de antirretrovirais em 130 000 pessoas-anos de exposição. Com isso, esses verificaram que entre todos os medicamentos analisados, somente alguns promoviam um aumento no risco cardiovascular, especialmente para infarto agudo do miocárdio em seus usuários, sendo um deles o lopinavir/ritonavir.[17]

Uma análise de dados coletados de 23.437 pacientes infectados pelo vírus HIV até o ano de 2005 avaliou as taxas de infarto do miocárdio e associou com o uso de antirretrovirais das classes inibidores de protease ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos. Foi concluído que a exposição aumentada aos inibidores da protease,

classe do lopinavir/ritonavir, promove um aumento no risco de infarto agudo do miocárdio em seus usuários, que pode ser explicada em partes pela dislipidemia.[18]

A classe dos inibidores de protease, no geral, possui como efeito colateral a elevação dos níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos. Dessa classe, o ritonavir parece ser o que causa maior impacto nos níveis do perfil lipídico do paciente, tanto em esquema combinado com outros inibidores de protease quanto sozinho. No período de agosto 1996 a janeiro de 2002, foi feita uma avaliação de 679 pacientes soropositivos para o vírus HIV que ainda não tinham iniciado nenhum esquema de tratamento, a qual se observou um aumento de 22% nos níveis de triglicerídeos e 24% nos níveis de colesterol total, em um período de um ano de uso dessa classe de antirretroviral. O esquema lopinavir/ritonavir apesar de eficaz quando se precisava fazer uma combinação de dois inibidores de protease, provoca um aumento significativo nos níveis de triglicerídeos.[19]

Como foi demostrado nos estudos anteriores, os inibidores de protease, em especial o lopinavir/ritonavir que é o foco desse estudo, apresenta a propriedade de alterar o perfil lipídico em seus pacientes, em certos casos elevações bem significativas. Esse aumento lipídico gera um quadro de dislipidemia, que isoladamente, provoca aumento do risco cardiovascular do usuário, podendo levar a infarto do miocárdio.

Essa pesquisa foi feita revisando prontuários de pacientes soropositivos para HIV que faziam uso do lopinavir/ritonavir em seu esquema de tratamento e foi substituído devido orientações do Ministério da Saúde. Foi observado de início que dos 32 prontuários analisados somente cinco (15,6%) apresentavam níveis de colesterol e triglicerídeos desejáveis para adultos a cima de 20 anos, enquanto faziam o uso de lopinavir/ritonavir. Contudo, não foi levado em consideração fatores que poderiam favorecer a diminuição ou ao aumento do perfil lipídico, como atividades físicas regulares, alimentação, perfil lipídico antes do início do uso do lopinavir/ritonavir e comorbidades associadas. Além disso, existem pacientes que o último exame possui data maior que um ano antes da troca, fato que pode interferir nos resultados, uma vez que os exames recentes poderiam estar menos alterados. Com isso, não tem como precisar o real impacto do lopinavir/ritonavir no aumento do perfil lipídio dos pacientes de fato a alteração do perfil lipídico de seus usuários. Porém, se analisarmos somente os dados laboratoriais sem levar em consideração os fatores já citados que poderiam alterar o perfil lipídico, observa-se que existe uma associação significativa, que não pode ser ignorada, entre o lopinavir/ritonavir, uma vez que 28 (84,3%) dos usuários

apresentavam alterações no perfil lipídico.

Um ponto importante a ser analisado para analisarmos as consequências da retirada do lopinavir/ritonavir é o fato de que após sua substituição, 20 (62,5%) pacientes apresentaram redução dos níveis de colesterol total e triglicerídeos. Para analisarmos essa redução, não foi levada em consideração fatores que poderiam favorecer a diminuição ou ao aumento do perfil lipídico, como atividades físicas regulares, alimentação, perfil lipídico antes do início do uso do lopinavir/ritonavir e comorbidades associadas. Assim, analisando todos os artigos citados acima mais essa pesquisa de revisão de prontuários, fica evidente uma associação entre o uso do lopinavir/ritonavir e aumento do perfil lipídico, com consequente aumento do risco cardiovascular. Por tanto, a retirada desse antirretroviral da TARV foi benéfica ao portador do vírus HIV, por provocar uma diminuição no seu perfil lipídico, com consequente redução do risco cardiovascular.

Além disso, é importante ressaltar que apesar do estudo demonstrar uma relação entre a diminuição dos índices do perfil lipídico, com consequente redução do risco cardiovascular, é preciso realizar novos estudos com uma amostragem maior e com um controle maior dos exames pré e pós-uso do lopinavir/ritonavir. Ademais, também é preciso correlacionar outros dados do paciente, como estilo de alimentação, comorbidades associadas e exercícios físicos. Assim, o estudo poderá mostrar com maior realidade a capacidade do lopinavir/ritonavir em alterar o perfil lipídico e o risco cardiovascular de seus usuários.

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados e da discussão, ficou evidente a relação entre o uso do antirretroviral lopinavir/ritonavir com a elevação dos níveis de triglicerídeos e colesterol total, com consequente impacto no risco cardiovascular. Assim, sua retirada da TARV foi benéfica, uma vez que se analisando somente sua retirada, os pacientes apresentaram redução nos índices do perfil lipídico, com consequente redução do risco cardiovascular.

Contudo, como dito na discussão, é preciso novos estudos para se demostrar a real capacidade do lopinavir/ritonavir em alterar o perfil lipídico e o risco cardiovascular de seus usuários.

## REFERÊNCIAS

1. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis,

treatment, and prevention. Lancet. 2014; 384(9939): 258-71.
2. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations.Science. 2014; 346(6205): 56-61.
3. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat RevDisPrimers. 2015; 1(1): 1-22.
4. BRASIL. Minsitério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. HIV AIDS 2017.BolEpidemiol. 2016/2017; 1(1): 1-64.
5. UNAIDS [homepage na internet]. Live life positively—know your HIV status. 2018. [Acesso em:07 de dezembro de 2018]. Disponível em: https://knowyourstatus.unaids.org/
6. Shaw GM, Hunter E. HIV Transmission. Cold Spring HarbPerspect Med. 2012; 2: 1-23.
7. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet. 2006; 368(9534): 489-504.
8. Riddell J. 2018 IAS-USA Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy for HIV: Building on Decades of Progress. JAMA. 2018; 320(4): 347-349.
9. BRASIL. Departamento de vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. [homepage na internet]. História da Aids - 1991. [Acesso em: 07 de dezembro de 2018]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/historia-da-aids-1991
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011; 365(6): 493-505.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e Hepatites Virais. Nota informativa nº 059, de 2017/DIAHV/SVS/MS. Ministério da Saúde: 2017.
13. Reyskens KM, Fisher TL, Schisler JC, O'Connor WG, Rogers AB, Willis MS, et al. Cardio-metabolic effectsof HIV protease inhibitors (lopinavir/ritonavir). PLoS One. 2013; 8(9): e73347.
14. Limsreng S, Marcy O, Ly S, Ouk V, Chanroeurn H, Thavary S, et al. Dyslipidemias and Elevated Cardiovascular Risk on Lopinavir-Based Antiretroviral Therapy in Cambodia. PLoS One. 2016; 11(8): 1-13.
15. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. Arch Intern Med. 2010; 170(14): 1228-38.
16. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. HIV

Med. 2013; 14(1): 49-59.
17. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis. 2010; 201(3): 318-30.
18. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2007; 356(17): 1723-35.
19. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. Drugs. 2006; 66(15): 1971-87.

# NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

NEUROFIBROMATOSISTYPE 1 AND CLINICALMANIFESTATIONS

***Glória Schitini[1]; Andreia Moreira[2]***

Descritores –Neurofibromatosetipo 1, manifestações clinicas.
Keywords –Neurofibromatosis type 1, clinical manifestations.

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO**: a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença de origem genética autossômica dominante que afeta diversos órgãos e tecidos, e tem como características básicas para o seu diagnóstico a presença de manhas café com leite, efélides, neurofibromas, glioma ótico, lesão óssea e historia familiar. **OBJETIVO**: realizar revisão bibliográfica não sistemática, enfatizando as formas de apresentação clinica, e a prevalência de determinadas manifestações na Neurofibromatose tipo 1. **MÉTODOS**: foi realizada revisão bibliográfica de literatura não sistematizada utilizando os descritores ‘‘neurofibromatose tipo-1’’ e ‘‘manifestações clínicas ‘’. Foram analisados 19 artigos, e após análise dos mesmos, foram escolhidos 16 artigos. **RESULTADOS**: As manifestações mais comuns e características são aquelas usadas para o diagnóstico da doença, e as mais fidedignas, quase 100% dos pacientes apresentam manchas café com leite e nódulos de Lish. **CONCLUSÃO**: de maneira simples conclui-se a importância do diagnóstico precoce para menor morbimortalidade do paciente, e por isso a importância do medico generalista saber reconhecer as lesões principais dessa doença.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION**-Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a disease of autosomal dominant genetic origin that has organs and tissues, effelids, neurofibromas, glioma optic, bone lesion and family history. **OBJECTIVE**: To bring the main indications about the disease, as the main clinical and similar manifestations of NF-1, to make an early diagnosis and refer the patient to reduce the morbimortality of the disease. **METHODS**: it was used in literature review of non-systematized literature using the descriptors "neurofibromatosis type-1" and "clinical manifestations". There were 19 articles, and after their systematic analysis, 15 articles were selected. **RESULTS**: As more common and more advanced

[1] Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO
[2] Professor Titular em Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

manifestations for the diagnosis of the disease, such as the most famous, almost 100% of the patients present coffee milk spots and Lish nodules. **CONCLUSION**: in a simple way the early diagnostic importance for the lower morbidity and mortality of the patient, and because of this importance of the general practitioner is known as the main disease of the disease.

## INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose (NF) é uma doença de origem genética autossômica dominante que pode ser divida em três grandes grupos: a: neurofibromatose tipo 1 (NF1): a mais comum, neurofibromatose tipo 2 (NF2) e schwannomatose: a mais rara. [1]

A NF 1 ou também conhecida como doença de Von Recklinghausen (em homenagem ao patologista alemão que descreveu a doença pela primeira vez) geralmente é herdada por um dos pais, apesar de cinquenta por cento não estar relacionada a herança familiar. O gene da NF1 sofre uma mutação no cromossomo 17, que leva a alteração da estrutura original da proteína neurofibromina. Essa proteína leva a inativação da Ras-GTP, o que resulta em excesso de sinais mitogênicos para a proliferação celular favorecendo o aparecimento de lesões neoplásicas. O gene em questão possui uma taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que explica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes. [1]

Estima-se que a prevalência da NF-1 seja de 1:2.000 a 1:7.800 nascidos vivos, caracterizando-a como uma das doenças genéticas de herança autossômica dominante mais frequentes. Ela acomete ambos os sexos em igual prevalência. A apresentação clinica é muito variável e afeta diversos orgãos e sistemas. Ela pode aparecer ao nascimento, porém é mais comum manifestar-se na puberdade ou na gestação. As principais características clínicas da NF1 são as manchas café-com-leite (MCL), os neurofibromas dérmicos e plexiformes, as falsas efélides axilares e/ou inguinais e os nódulos de Lisch. [1]

Duas variantes de evolução da NF merecem uma atenção especial. A NF segmentar os indivíduos apresentam características de NF1 em apenas uma única parte de seu corpo, como membros ou uma porção do tórax. A outra forma de expressão da NF é a que confere um fenótipo da síndrome de Noonan e é menos comum (aproximadamente 12 %). As características incluem hipertelorismo ocular, fendas palpebrais inclinadas para baixo, pescoço alado, orelhas de baixa implantação e uma estenose pulmonar.[1]

## OBJETIVOS

Realizar revisão bibliográfica não sistemática, enfatizando as formas de apresentação clinica, e a prevalência de determinadas manifestações na Neurofibromatose tipo 1.

## MÉTODOS

O trabalho consta de uma revisão bibliográfica não sistemàtica onde foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo, Cochrane Library, a partir dos descritores "Neurofibromatose tipo 1" e "manifestações clinicas" . Foram selecionados 16 artigos, na língua portuguesa e inglesa, do ano de 2000 a 2018 para constar na publicação, além do livro "Neurofibromatose do tipo 1 Clínica, genética e terapêutica" do Professor Geller.

## RESULTADOS

O diagnóstico da NF1 baseia-se nos critérios estabelecidos pelos *National Institutes of Health* (NIH) em 1987 e atualizados em 1997, depende de um exame clínico cuidadoso do paciente, de seus pais e irmãos e de uma história familiar.

Quadro 1: Diagnóstico da NF-1

| |
|---|
| 1. Seis ou mais manchas café-com-leite: ≥ 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade, ou ≥ 15 mm em pacientes na pós-puberdade |
| 2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme |
| 3.Efélides nas regiões axilares ou inguinais |
| 4.Glioma óptico |
| 5.Dois ou mais nódulos de Lisch |
| 6.Uma lesão óssea característica, como: displasia do osso esfenóide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudoartroses |
| 7.Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaz os critérios do NIH |

Neurofibrimatosis. NHI Consensus Statement

Dois ou mais dos critérios são necessários para o diagnóstico; NF1: neurofibromatose tipo 1;*National Institutes of Health* (NIH).

Didaticamente, dividiremos as manifestações clinicas, de acordo com a parte do sistema acometido.

**Manifestações cutâneas:**

As manchas café-com-leite costumam iniciar o quadro, percebidas ao nascimento ou até aos três anos de idade. Estão presentes em até 99% dos acometidos pela doença. É importante ressaltar, que elas podem ser encontradas em pessoas sadias, porém

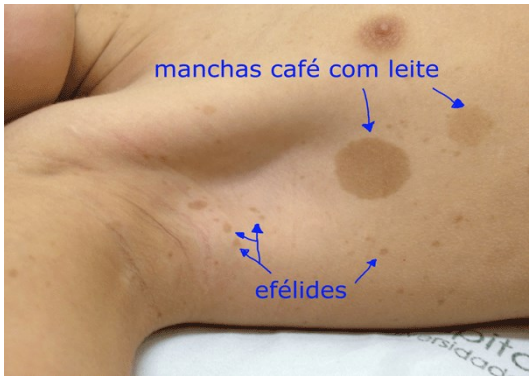
quando em grande quantidade, maiores que 6, deve alertar para o diagnóstico. O termo café com leite descreve sua coloração – amarronzada, acastanhada; são manchas de diversos tamanhos e formatos, hiperpigmentadas, devido ao aumento da melanina. Em pessoas melanodérmicas elas podem ser vistas com o auxilio de lâmpada de Wood (ultravioleta de 360 nn)[1.]

As características das manchas são > que 0,5 cm em pré-puberes ou 1,5 cm em pós-puberes e em número maior ou igual a 6 máculas, elas tornam-se escurecidas ao serem expostas ao sol, por isso a importância de usar protetor solar. [2]

As efélides são também conhecidas como sinal de Crowe, geralmente surgem nos primeiros 5 anos de vida. Em torno de 70% apresentaram efélides axilares, enquanto 50% terão inguinais. Vale salientar que as efélides axilares são patognomônicas da NF-1. [2]

As efélides estão presentes em áreas não expostas ao sol e não sofrem nenhum tipo de alteração de cor quando expostas aos raios solares. Geralmente elas apresentam de 1 a 3 mm de diâmetro.[2]

**Figura 1: Manchas café com leite.**




Fonte : Associação mineira de apoio a pessoas com neurofibromatose (AMANF) [14.]

Os tumores cutâneos desenvolvem-se geralmente na puberdade, em qualquer região da pele. São de tamanhos variáveis, flácidos pela palpação, frequentemente depressíveis, apresentando uma espécie de anel herniário da base. Eles podem chegar a medir muitos centímetros, trazendo comprometimento estético ao paciente, desfiguramento e estresse psicossocial. [1]

Os tumores cutâneos estão presentes em quase todos os pacientes com NF-1 na idade adulta, e pode variar em numero em pouco até milhares. Geralmente são lesões assintomáticas, mas alguns se queixam de prurido e dor, devido a histamina produzida pelos mastócitos nas lesões. Histopatologicamente são compostos de fibras colágenas frouxas, com algumas fibras nervosas.[3]

As variações hormonais podem modular o crescimento dos neurofibromas, pode-se observar que acontece aumento no numero e tamanho durante a puberdade e gravidez. Devem-se fazer a retirada das lesões, quando possível. [3]

**Manifestações tumorais:**

Os gliomas (tumores de células gliais que nutrem os neurônios), principalmente os gliomas ópticos são comuns na NF1. Eles se manifestam como uma massa focal no nervo ótico ou como uma ampliação difusa ao longo do segmento, são frequentemente bilaterais e envolvem o quiasma óptico podendo estender-se para regiões do encéfalo. Geralmente são assintomáticos, mas qualquer alteração na visão, como diminuição da acuidade visual, estrabismo, dor, anormalidades pupilares (como proptose) e até menos disfunção hipotalâmica devemos pesquisa-lo. Por isso vemos a importância da criança com Nf1 ser acompanhada pelo neurologista e oftalmologista. Os exames recomendados incluem: acuidade visual, campo visual e visão para cores (o ultimo até os 10 anos).[3]

É importante salientar a ocorrência de glioma ocorre junto com a puberdade precoce, que acontece em cerca de 30 a 40% dos casos. Provavelmente, devido ao fato do tumor ocorrer próximo do hipotálamo, cuja compreensão leva a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. No caso de tumores estáveis recomenda acompanhamento com ressonância magnética com intervalo anual. O tratamento só deve ser feito em casos de gliomas sintomáticos ou em expansão. Em pacientes jovens o melhor método é a quimioterapia, porém radioterapia e cirurgia para tumor localizado em nervo óptico, são outras opções.[3]

**Neurofibroma Plexiforme:**

É o tumor da bainha dos nervos periféricos benignos que envolvem múltiplos fascículos nervosos, ou ramos nervosos maiores. São formados por proliferação de células de Schawn, fibroblastos, células perineurais e mastócitos. Sua localização mais comum é no tronco, seguindo pela cabeça e pescoço, e extremidades. Frequentemente afeta os nervos cranianos V (trigêmeo), IX (nervo glossofaríngeo) e X (nervo vago). A prevalência estima-se em 16 a 40% dos pacientes com NF-1. É um tumor altamente vascularizado, localmente invasivo responsável por significativa morbidade (dor, desfiguração e alteração hormonal), e mortalidade pela propensão ao crescer afetando tecidos normais e hemorragia no interior da massa tumoral.[2]

Eles podem ser superficiais, nodular ou profundo, geralmente existe hiperpigmentação ou hipertricose, hipertrofia do osso adjacente no local e quando

palpado tem a sensação de saco de barbante, pode haver prurido. Os tumores não relacionados a doença são bem organizados e encapsulados, enquanto os relacionados a NF-1 tem crescimento irregular, aumento de reticulina e colágeno. A imunohistoquimica tem sido utilizadapara diferenciá-lo de outros tumores, eles são positivos para o proteína S-100. [3]

Sua localização mais comum é no tronco (43 %), seguido pela cabeça e pescoço (42%) e extremidades. Cerca de 5 % dos portadores, podem apresentar um neurofibroma plexiforme desconfigurante. Os encontrados na face pode cobrir parte do rosto prejudicando a respiração e fonação. No abdômen pode interferir nas funções intestinais, sexuais e urinárias, os do membro pode restringir a mobilidade. Assim dependendo onde o tumor se encontra (em tórax, no crânio, no canal medular) vai trazer prejuízo para o funcionamento dos órgãos.[3]

Existe risco de 2 a 5% dos neurofibromas se tornarem maligno, podendo metastizar para pulmão, cérebro e fígado. Por isso devem-se realizar biópsias em vários locais. Na histopatologia ele encontra-se com células fusiformes, onduladas, atípicas. O tumor maligno da bainha do nervo periférico é o tumor maligno mais comum, deve-se realizar a excisão completa do tumor quando possível. [2]

O neurofibroma plexiforme não é sensível a radioterapia, e é de difícil ressecção cirúrgica pelo fato do tumor não seguir um único tecido e ser muito vascularizado. Tende a recidivar quando não for totalmente removido, então sua remoção deve levar em conta benefícios e riscos, devendo ser cuidadosamente acompanhado.[2]

**Alteração oftalmológica:**

O Nódulo de Lish é a manifestação oftalmológica mais comum, resultam da proliferação melanocítica e fibroblástica. São identificados como nódulos lisos, bem definidos, gelatinosos, com formato de abóboda, localizados na íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom. [1]

Ele pode variar em numeração, e pode apresentar-se pequeno, visíveis somente através da lâmpada de fenda ou grandes visíveis a olho nu. Sua histopatologia mostra que são hamartomas melanociticos, não levam a qualquer complicação oftalmológica. Ele surge na infância e está presente em praticamente todos os adultos, não causa nenhum sintoma ou complicação para o paciente. [3]

Figura 2: Nódulo de Lish

Fonte: Revista brasileira de oftalmologia`15

**Alterações ósseas**

Os membros superiores e inferiores são acometidos em 38,1% dos casos, sendo que essas alterações incluem afilamento da cortical dos ossos longos por compressão de neurofibromas, lesões osteolíticas solitárias ou múltiplas, hemorragias subperiostal como consequência de fraca aderência periostal no osso pela displasia do periósteo e como resposta ao traumatismo, transtornos do crescimento, arqueamento e pseudo-artrose. [4]

A pseudo-artrose geralmente está limitada a um local, sendo o osso mais acometido a tíbia, seguido pelo rádio e fêmur. Normalmente torna-se evidente no primeiro ano de vida, e as fraturas podem ocorrer já com dois anos de idade. Deve-se pesquisar instabilidade óssea, e o tratamento varia desde acompanhamento por imagem em casos mais brandos ate amputação em casos graves [4]

A escoliose está presente em 10 a 60 % dos casos, podendo variar desde manifestações leves até formas graves. Acredita-se ser secundária à displasia mesodérmica. Ela pode ser escoliose não distrófica ou distróficas, as características da última são: vértebras em erosão, costelas recuadas, massa paravertebral de tecidos moles e um desvio curto com alargamento apical. [3]

A cifoescoliose ocorre em cerca de 10% a 40% dos pacientes com NF, com predominância da cifose sobre a escoliose. Tem como característica típica angulação aguda e de segmento curto. Vários autores elegem que a cifose é a causa mais comum de paraplegia em pacientes com deformidade da coluna vertebral. A paraplegia se deve ao aumento da flexura espinhal que causa alongamento do canal vertebral e deformação plástica do cordão medular.[3]

A erosão na parede posterior do corpo vertebral também é um achado comum na NF1, causada por ectasia da dura-máter, que leva ao alargamento do canal medular e compressão na parede posterior do corpo vertebral. [4]

Comprometimento da coluna cervical é mais raro e pode levar a dor a mobilização do pescoço e déficit neurológico, mas a maioria é assintomática, por isso recomenda-se, um raio x antero posterior e lateral no momento do diagnóstico inicial. As indicações cirúrgicas são para compressão de medula ou subluxação rotatória atlantoaxial. [3]

**Quadro 2: Manifestações ortopédicas**

| |
|---|
| Cifose 10 a 40% |
| Pseudo-artroses 5% |
| Transtornos de crescimento ósseos |
| Escoliose 20 a 60% |

Mauro Geller – livro ``Neurofibromatose: Clínica, genética e Teurapêutica.`` [3]

**Complicações cardiovasculares**

Pacientes com neurofibromatose tipo 1 (em até 27%), apresentam-se com anomalia cardiovascular congênita, correspondendo, em 50% dos casos, a estenose da artéria pulmonar. É comum a existência de pressão alta, que pode se desenvolver em qualquer idade. Na maioria dos casos, a hipertensão é "essencial", mas uma displasia vascular pode ocorrer, produzindo uma estenose da artéria renal. Coarctação da aorta e outras lesões vasculares podem estar associadas, e o feocromocitoma pode ser uma causa de hipertensão grave nesses pacientes. Outras manifestações cardiovasculares são: estenose arterial, aneurisma e fístulas arteriovenosas, envolvendo a aorta abdominal e seus ramos [5]

**Complicações endócrinas**

A complicação endócrina mais comum é a baixa estatura, presente em mais ou menos 33 % dos doentes. A etiologia não está clara, mas a um menor pico de crescimento durante a puberdade. [3]

**Anomalias neurológicas e comportamentais**

A NF-1 é a doença monogênica que mais comumente causa dificuldade de aprendizagem. A incidência da desordem de aprendizado em crianças com NF-1 é quatro vezes maior do que na população em geral, estimando-se uma prevalência de 25 a 60%. É ainda de causa desconhecida, deve-se pesquisar com ressonância magnética (RNM) de encéfalo, na busca de lesões estruturais.[6]

Nestas crianças constatam-se maior frequência atraso do desenvolvimento, dificuldades de linguagem e de aprendizagem (em, pelo menos, 50% dos indivíduos), alterações na percepção visuo-espacial, dificuldades no controle motor, dificuldades na planificação e execução de tarefas, déficit de atenção e hiperatividade e espectro

autista.[6]

Os problemas motores, que incluem hipotonia, retardo motor e diminuição da coordenação são as queixas mais relatadas pelos pais.[6]

Há um maior risco de epilepsia, cerca de 5 %, com características variadas e inespecíficas. A maioria é benigna e o eletroencefalograma de rotina pode ser normal.[6]

No estudo do encéfalo por RNM, 50 a 75% das pessoas com NF1 apresenta alterações designadas *unidentified bright objects* (UBOs) ou *focal áreas of sign alintensity* (FASI), representadas por "hiperintensidades T2" ou "áreas focais de intensidade de sinal", que são as alterações mais comum. [7]

A macrocefalia é relativamente comum, presente em 30% dos indivíduos com NF1. Geralmente não tem causa identificável, embora alguns casos surjam como consequência de hidrocefalia e/ou tumores.[7]

**Aspectos obstétricos**

É constatado que há maior risco de abortamento em mulheres portadoras de NF-1. Encontram-se alterações ultrassonográficas em fetos, como: menor comprimento de ossos longos, malformações dos membros e micrognatia.

O diagnóstico pré-natal deve ser ofertado a gestante portadora, por meio da biópsia do vilocorial com 12 semanas de gestação [3]

## DISCUSSÃO

Um estudo realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, avaliou 141 pacientes com neurofibromatose do tipo1. Eles foram submetidos a radiografia de tórax em póstero-anterior, e 39% apresentaram alterações. Observaram-se, então, alterações em arcos costais (irregularidades e deformidades) em 28 (19,8%) dos pacientes, peito escavado em 17 (12%), alargamento do mediastino posterior em 10 (7,1%). [8] O estudo demostrou que é comum alterações ao raio-x, mostrando a sua importância como método complementar para os pacientes. Além disso, que a presença de massas no mediastino posterior, associada às alterações ósseas indicam ser um achado consistente para se considerar como critério diagnóstico da doença.

Segundo o trabalho realizado no Centro de Referência em Neurofibromatose no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 183 pacientes foram atendidos, e foram avaliados pela frequência e das manifestações clinicas e complicações associadas a NF-1. Os resultados encontrados foram que as MCL foram o achado mais comum (97,2%), seguido das falsas efélides axilares e/ou inguinais

(87,6%), nódulos de Lisch (78,6%), neurofibromas cutâneos (74,3%) e neurofibromas plexiformes (34,1%). O glioma óptico foi encontrado em 6,3% dos pacientes e displasia da tíbia e do esfenóide em 3,5% e 2,7% respectivamente.[9]

Os problemas clínicos associados mais frequentes foram: assimetrias corporais (59%), cefaleia crônica (55,5%), dificuldades de aprendizagem (54,3%) e do crescimento (32,9%), proptose ocular (12,9%), hipertensão arterial (11,0%), convulsões (10,2%), malignização de neurofibromas plexiformes (5,2%). Entre as manifestações ortopédicas a escoliose distrófica foi identificada em 2,9% dos pacientes, enquanto 27,2% apresentavam escoliose idiopática. A macrocrania foi observada em 54% dos pacientes, e baixa estatura em 60% deles (Figura 1). O fenótipo de Noonan foi encontrado em 1,6%.[9]

O Professor Mauro Geller em seu livro intitulado "Neurofibromatose do tipo 1: clinica, genética e terapêutica" mostra em ordem decrescente de prevalência, as seguintes manifestações clinicas:

**Quadro 3: manifestações clínicas mais comuns**

| |
|---|
| Manchas café com leite 99 % |
| Efélides exilares 64 a 84% e efélides inguinais 55% |
| Nódulos de Lish 75- 100 % |
| Neurofibromas cutâneos 85- 94 % |
| Neurofibromas plexifomes : 16-40 % |
| Alterações ósseas: 5% |
| Gliomaóptico : 2 a 5 % |

Mauro Geller - livro "Neurofibromatose tipo1, clinica, genética e terapêutica'[3]

Os pacientes devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar: devem ser avaliados por oftalmologista e neurologista pelo menos uma vez ao ano. O neurologista deve avaliar o desenvolvimento da linguagem e aprendizagem do paciente. Deve ser realizado exame físico completo com anotações de peso, altura, perímetro cefálico, pressão arterial e teste audiológico. Atualmente, não há um tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF1, exceto a detecção precoce de complicações tratáveis. É importante ressaltar a importância do aconselhamento genético, pois há risco de o paciente transmitir o gene para alguém de sua prole é de 50%, O diagnóstico molecular com testes genéticos está disponível e permite a identificação da mutação em cerca de 95% dos casos de NF1.[10]

## CONCLUSÃO

As manifestações clínicas da NF-1 são diversificadas, afetando diversos sistemas, sendo as mais prevalentes as MCL, seguido das falsas efélides axilares e/ou inguinais, nódulos de Lisch, neurofibromas cutâneos e neurofibromas plexiformes. Por isso a importância de reconhecer essas lesões e suspeitar do diagnóstico para poder encaminhar as crianças para os especialistas. É importante a portador ter seguimento por uma equipe multidisciplinar para acompanhamento dos sinais e sintomas, e intervir de maneira precoce caso necessário, acarretando menos prejuízos e morbidades para os portadores de NF-1.

**REFERÊNCIAS**


1. Espig AF, Slomp AA, Campagnolo AQ, Rockenbach DM, Silva BD, Pomblum VJ. Neurofibromatose Tipo 1: Atualização. RevBrasClin Med. 2008; 6: 243-249.
2. Darrigo Junior LG, Bonalumi Filho A, D`Alessandro DS, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. Rev Paul Pediatr. 2008; 26(2): 176-82.
3. NF, Geller M, Bonahami AF, et.al. Neurofibromatose clínica, genética e terapêutica. Diagnóstico clínico e laboratorial.1Edição. Editora Guanabara KOOGAN SA. 2004
4. 4. Muniz MP, Souza AS, Criado DAB, Ferraz Filho JRL, Brandão RM, Cardoso LV, et al. Neurofibromatose tipo 1: aspectos radiológicos do tórax. Radiol Bras. 2010; 43(3): 167–170.
5. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. RevAssocMed Bras. 2009; 55(4): 394-9.
6. Muniz MP, Ferraz Filho JRL, Souza AS, Zanusso SH, Bertelli ECP, Bertollo EMG. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. Rev Imagem 2006; 28(2): 87–96.
7. Moraes FS, Santos WEM, Salomão GH. Neurofibromatose tipo I. RevBras Oftalmol. 2013; 72(2): 128-31.
8. Rosa MLRBC Neurofibromatose Tipo 1: Revisão geral a propósito de um caso raro de apresentação a nível abdominal e membros inferiores. Lisboa; 2015-2016. 37 p.
9. Batista PB, Bertollo EMG, Costa DS, Eliam L, Cunha KSG, Chunha-Melo JR, et al. Neurofibromatosis: part 2 – clinical management. ArqNeuropsiquiatr. 2015; 73(6): 531-543.
10. Leonard Jr, Ferner Re, Thomas N, Gutmann Dh.Cervical cord Compression from Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis 1. j neurolneurosurgpsychiatry 2007;78: 1404-1406.
11. Curi CL, Herzog G, Sebastiá R. Manifestações órbito-palpebrais da neurofibromatose tipo 1: Revisão de 16 casos. ArqBras Oftalmol. 2004; 67: 429-32.
12. Antônio JR, Goloni-BertolloEM, Trídico LA. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. AnBrasDermatol. 2013; 88(3): 329-43.
13. campistol j. sindromesneurocutâneas. em: campitol k. neurologia para pediatras 1ª.edmarid: pananericana 2011: 357-68.
14. Figura 1: Associação mineira de apoio as pessoas com neurofibromatose (amanf) 2002

15. Figura 2 : Souza Moraes, euláliowei ka, Salomão Gustavo, revista brasileira de oftalmologia, vol 72, abril de 2013
16. Von Recklinghausen fd. über die Multiplenfibrome der Haut und Ihrebeziehungzu Den Multiplenneuromen. Festschriftfür Rudolf Virchow. Berlin: August Hirschwald, 1882.

# O PROTOCOLO ERAS NA CISTECTOMIA RADICAL - UMA REVISÃO DE LITERATURA

*THE ERAS PROTOCOL AND THE RADICAL CYSTECTOMY – A BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

***Daniel.Berg[1];Renato.G.Barbosa[2]***

Descritores: Protocolo ERAS, Urologia, Cistectomia, Recuperação aprimorada
Keywords: ERAS Protocol, Urology, Cystectomy, Enhanced Recovery

**RESUMO**

**Introdução**: ERAS é a sigla de Enhanced Recovery After Surgery, termo que compreende uma série de cuidados perioperatórios baseados em evidências, realizados por uma equipe multiprofissional, destinados ao paciente cirúrgico durante os períodos pré-operatório, perioperatório e pós-operatório. A aplicação dessas medidas tem como objetivo abreviar o período de internação, diminuir as complicações e morbidade pós-operatória e melhorar a recuperação e a qualidade de vida do paciente. A cistectomia radical está associada a longos períodos de internação, altos custos, consideráveis taxas de infecção do sitio cirúrgico, náuseas e vômitos e altas taxas de readmissão. A adoção das medidas do protocolo ERAS na cistectomia radical pode promover resultados, como redução da sintomatologia no pós-operatório (náuseas, vômitos e dor), retorno precoce da função intestinal, melhora na cicatrização de feridas e diminuição do tempo de internação hospitalar. **Objetivo**: o objetivo deste trabalho é analisar a eficácia da aplicação do protocolo ERAS na cistectomia radical através da revisão de trabalhos publicados sobre o assunto nos últimos 15 anos. **Metodologia**: Trata-se de uma revisão bibliográfica, com base em publicações datadas entre 2003 e 2018. Foram selecionados 18 artigos da base de dados do Pubmed, com buscas com as palavras chaves: ERAS, urologia, Cistectomia, Recuperação Aprimorada. **Discussão**: Os autores concordam que há benefícios no uso do protocolo ERAS, na redução no tempo de internação, na redução do íleo pós-operatório, taxas de complicações pós-operatórias na cistectomia radical. **Conclusão**: É possível observar que a os autores concordam sobre a eficácia do uso do protocolo ERAS, contudo é necessária uma mudança estrutural de conhecimentos e a renovação de conceitos, a introdução do protocolo
é um processo gradual.

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO
[2] Docente do curso de Graduação em Medicina UNIFESO

**ABSTRACT**

**Introduction**: ERAS is the acronym for Enhanced Recovery After Surgery, a term that includes a series of evidence-based perioperative care performed by a multiprofessional team for the surgical patient during the preoperative, perioperative and postoperative periods. The application of these measures aims to shorten the period of hospitalization, reduce postoperative complications and morbidity, and improve patient recovery and quality of life. Radical cystectomy is associated with long hospitalization periods, high costs, considerable rates of surgical site infection, nausea and vomiting and high readmission rates. The adoption of ERAS measures in radical cystectomy can promote results, such as reduction of postoperative symptoms (nausea, vomiting and pain), early return of bowel function, improvement in wound healing and shortening hospitalization time talar. **Objective:** The objective of this study is to analyze the efficacy of the ERAS protocol in radical cystectomy by reviewing published papers about the patient in the last 10 years. **Methodology:** This is a bibliographical review, based on publications dated between 2003 and 2018. Articles were selected from the Pubmed database, with searches with the key words: ERAS, urology, cystectomy, Enhanced Recovery. **Discussion**: The authors agree that there are benefits in the use of the ERAS protocol, reduction in length of hospital stay, postoperative ileus, rates of postoperative complications in radical cystectomy. **Conclusion**: It is possible to observe that the great majority of authors agree on the efficacy of protocol use ERAS, however, a structural change of knowledge and a renewal of concepts is required, the introduction of the protocol is a gradual process.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o cuidado perioperatório tem sido questionado. Muitas condutas têm mostrado obsoletas, quando revisadas, sob o clivo da Medicina Baseada em Evidências. Surge a partir daí os Protocolos Multimodais (fast track ou enhanced recovery protocols) de assistência o paciente cirúrgico que, em última análise objetivara aperfeiçoar a recuperação pós-operatória pelo emprego das melhores práticas de medicina perioperatória. Um grande número de estudos comparativos passou a permear a literatura médica, demonstrando resultados satisfatórios com o emprego de Protocolos Multimodais, com impacto na diminuição do tempo de internação hospitalar (sem incremento na readmissão), nas complicações pós-operatórias e mortalidade.

ERAS é a sigla de Enhnaced Recovery After Surgery, termo que compreende uma

série de cuidados baseados em evidências, realizados por uma equipe multiprofissional, destinados ao paciente cirúrgico durante os períodos de pré-operatório, perioperatório e pós-operatório. A aplicação dessas medidas tem como objetivo abreviar o período de internação, diminuir as complicações e morbidade pós-operatoria e melhorar a recuperação e qualidade de vida do paciente. No Brasil, o protocolo ERAS é chamado de projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória), construído de modo a adaptar-se a realidade epidemiológica da América Latina.

O protocolo ERAS foi introduzido em 1990 em vários hospitais para melhorar a qualidade de atendimento dos seus pacientes. A sociedade ERAS realiza programas de implementação estruturados que estão em uso em mais de 20 países.

Por consequência o uso do protocolo ERAS requer a colaboração de uma equipe multidisciplinar de cirurgiões, anestesistas, enfermeiro, fisioterapeutas e nutricionistas. [1, 2]

**Cistectomia Radical**

A cistectomia radical permanece como a opção de escolha para tumor de bexiga com invasão da camada muscular. Confirmado a invasão muscular após a ressecção transuretral, a cistectomia deve ser realizada o mais breve possível. O procedimento padrão consiste em linfadenectomia pélvica bilateral associada à cistoprostatovesiculectomia, no homem, e à exenteração pélvica anterior, na mulher, o que inclui útero, tubas uterinas, ovários, bexiga, uretra e parede vaginal anterior. O objetivo é realizar uma ampla ressecção, incluindo toda a gordura perivesical e tecidos adjacentes, para se obter margens cirúrgicas negativas linfadenectomia recomendada consiste na remoção de todos os linfonodos situados na porção distal das artérias ilíacas comuns, hipogástricas, obturadoras e ilíacas externas, o que resulta em 10 a 14 linfonodos.[3]

**Protocolo ERAS na cistectomia radical**

A importância da implementação de protocolos como o ERAS para as cirurgias urológicas de grande porte, como a cistectomia radical se deve ao fato dela representar um desafio cirúrgico significativo na urologia, apesar da padronização da técnica cirúrgica, melhora da anestesia e protocolos de cuidados perioperatórios, a morbidade após a cistectomia radical aberta com dissecção bilateral de linfonodos pélvicos e derivação urinária com reconstrução de bexiga beira 30-64 %.Estando associada a longos períodos de internação, altos custos, consideráveis taxas de infecção cirúrgico, náuseas e vômitos no pós-operatório (que podem chegar a 80 %) e taxas de readmissão

de até 35 % dos pacientes. A adoção das medidas do protocolo ERAS pode promover resultados interessantes, como redução da sintomatologia no pós-operatório (náuseas vômitos e dor), retorno precoce da função intestinal, melhora na cicatrização de feridas e diminuição do tempo de internação hospitalar. Os pacientes submetidos a cistectomia tem vários fatores de risco como desnutrição, idade avançada, redução do apetite, náuseas, dor, quimioterapia, comorbidades. Assim, estima-se que 23% a 87 % dos pacientes são desnutridos. Por consequência, ocorrem mais complicações e mortalidade após a cistectomia. No Brasil, o atraso para o diagnóstico e por isso a doença está geralmente mais avançada, tornado a cirurgia mais complexa. [4,5]

## OBJETIVOS

Apresentar os conceitos mais atuais referentes à cistectomia radical com a aplicação do protocolo ERAS, que compreende uma série de cuidados baseado em evidências, realizados por uma equipe multiprofissional, destinados ao paciente cirúrgico durante os períodos de pré-operatório, perioperatório e pós-operatório. A aplicação dessas medidas tem como objetivo abreviar o período de internação, diminuir as complicações e morbidade pós-operatória e melhorar a recuperação e qualidade de vida do paciente.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseado em artigos científicos datados de 2003 a 2018, no idioma inglês, sobre A aplicação do protocolo ERAS na cistectomia radical. O levantamento bibliográfico foi realizado no banco de dados Pubmed, utilizando os descritores: "ERAS Protocol", "Urology ERAS", "Cystectomy", "Enhanced Recovery". Nas buscas no Pubmed foram encontrados 135 artigos filtrados de 2001 a 2018. Foram analisados em relação ao título e sua relevância perante o tema abordado, sendo lidos 22 artigos selecionados, e utilizado 18 artigos na confecção do trabalho.

## RESULTADOS

Este estudo retrospectivo de viabilidade, realizado por Beata Persson e equipe, comparou os resultados com pacientes em um grupo controle histórico. O grupo de estudo (ERAS) consistiu de 31 pacientes consecutivos submetidos a cistectomia radical e desvio urinário durante 1 ano de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2011. O grupo controle (pré- ERAS) compreendeu 39 pacientes consecutivos operados durante 2010.

O seguimento foi de 30 dias. Não houve diferenças demográficas significativas entre os dois grupos, e não houve diferenças nas complicações classificadas de Clavien III ou acima, ou no tempo total de permanência. O grupo ERAS teve estatisticamente menor tempo médio para a primeira passagem de fezes e estatisticamente significativamente menor frequência de readmissão do que o grupo pré- ERAS. O número de pacientes foi pequeno e o estudo não foi randomizado. Além disso, o uso de controles históricos inevitavelmente introduziu diferentes tipos de preconceitos.[6]

Foi realizada por Di Rollo uma pesquisa sistemática de banco de dados e bibliografias, concluindo que o protocolo ERAS reduziu o tempo de internação hospitalar após cirurgias urológicas de grande porte, sem aumentar a morbimortalidade.[7]

De outubro de 2014 a julho de 2016, Lin T estudou pacientes com câncer de bexiga programado para tratamento curativo em 25 centros chineses que foram aleatoriamente designados para o grupo ERAS ou Tratamento Convencional. O desfecho analisado foi a taxa de complicações em 30 dias. Concluiu-se que O ERAS é melhor que o protocolo convencional em termos de evacuação, tolerância a dieta fluida e ao retorno da deambulação.[8]

Quarenta pacientes consecutivos foram submetidos à cistectomia radical e desvio urinário por Pruthi com intenção curativa de 2001 a 2002. Nenhum paciente apresentou qualquer complicação tardia envolvendo problemas com intolerância alimentar ou outra disfunção gastrointestinal.[9]

Na análise retrospectiva de Casasn Frances 138 pacientes consecutivos submetidos à cistectomia radical com derivação ileal de Bricker ou Studer (97 pacientes para o tratamento convencional e 41 pacientes para o ERAS). A necessidade de inserção de sonda nasogástrica foi menor no grupo ERAS, bem como a necessidade de nutrição parenteral total. Concluiu-se que o programa ERAS diminuiu o intervencionismo no paciente sem aumentar a morbidade e mortalidade. [10]

Em uma revisão sistemática da literatura e uma meta-análise comparando a eficácia do protocolo ERAS versus o tratamento padrão nos resultados perioperatórios após a cistectomia, Tyson Chang demonstraram um menor tempo de internação, um retorno mais rápido da função intestinal no grupo ERAS. Não houve diferença para as taxas gerais de readmissão, embora uma análise estratificada tenha mostrado uma taxa de readmissão menor de 30 dias no grupo ERAS. O protocolo ERAS reduz o tempo de internação e a taxa de complicações após a cistectomia. [11]

De maio de 2012 a julho de 2013 foi realizado por Daneshmand um protocolo

perioperatório que foi aplicado em 126 pacientes consecutivos submetidos à cistectomia radical aberta e desvio urinário. Os resultados foram comprados com aqueles em controles combinados no banco de dados de câncer de bexiga. Um total de 110 pacientes com idade mediana de 69 anos foi incluído na análise, dos quais 68 % foram submetidos a desvio urinário continente. A taxa de readmissão de 30 dias foi de 21 %. Pacientes com 75 anos ou mais tiveram um maior tempo de internação em relação a pacientes mais jovens. [12]

Cento e sessenta e nove casos com média de idade de 71 anos foram incluídos no estudo de Dajadalat. Todos os pacientes consecutivos submetidos à cistectomia radical aberta com protocolo ERAS de 2012 a 2014 foram incluídos. Todos os pacientes foram acompanhados de perto, e as complicações em até 30 dias, readmissão e sala de emergência foram registradas prospectivamente. As taxas de complicações maiores e menores de 90 dias forma 24,3 % no grupo ERAS e 53,9 % no tratamento padrão. As complicações mais comuns foram infecciosas e gastrointestinais. [13]

Em um estudo 27 pacientes foram submetidos à cistectomia radical por Free Sk no estudo 12 pacientes foram prospectivamente randomizados para seguir um protocolo ERAS e 15 pacientes seguiram uma terapia padrão. Os pacientes que seguiram o ERAS tiveram um tempo de internação significativamente mais curto, tempo de flatulência e evacuação também mais curto do que os pacientes submetidos à terapia padrão. Nenhuma complicação maior foi relatada[14.]

No estudo comparativo de Arumainavgam com um total de 112 pacientes consecutivos, 56 antes do protocolo ERAS e 56 desde a introdução do ERAS. Foram analisados como desfecho o tempo de permanência hospitalar total e o intervalo entre a cirurgia e a alta. Observou que com a introdução do protocolo ERAS ocorre uma redução significativa da permanência hospitalar, sem efeito deletério sobre a morbimortalidade.[15]

Um total de 71 pacientes, com média de idade de 74 anos, foram submetidos a cirurgia radical para câncer de bexiga e foram avaliados por resultados e complicações e efeito da recuperação da função intestinal. Os pacientes retomaram a função intestinal normal em menor tempo e uma baixa incidência de íleo pós-operatório após a cistectomia.[16]

Trezentos e sessenta e dois pacientes consecutivos foram submetidos à cistectomia radical e desvio urinário com intenção curativa (2001 a 2008) por Pruthi. Cada um deles passou por um plano de cuidados perioperatórios. A aplicação do protocolo ERAS nesses pacientes submetidos a cistectomia radical e desvio urinário,

reduziu morbidade e melhorou a recuperação.[17]

124 pacientes submetidos à cistectomia radical. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A (n=72) inclui pacientes cuja cirurgia foi realizada antes da introdução do protocolo ERAS; e o grupo B (n=52) inclui pacientes que foram tratados seguindo os itens incluídos no protocolo ERAS que a introdução do protocolo ERAS na cistectomia radical diminui tempo de permanência hospitalar, diminui tempo de permanência de terapia intensiva e a necessidade de fluidos e transfusão de hemoderivados. [18]

## DISCUSSÃO

O protocolo ERAS mudou condutas dos cirurgiões. Ele protege os pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Muitos dogmas e conduta foram mudados, melhorando os resultados clínicos pós-operatórios. Verdades incontestáveis foram quebradas com base científica comprovada. Inicialmente, os princípios do protocolo ERAS foram aplicados em cirurgias colorretais, o que contribuiu para um grande número de estudos dentro do contexto dessa especialidade. Outras especialidades vêm adotando esses conceitos e há uma constante atualização à medida que as pesquisas vêm se desenvolvendo. As Condutas implementadas pelo protocolo ERAS são.

No pré-operatório: Aconselhamento e educação do paciente, parar fumo e álcool pelo menos por quatro semanas, não realizar preparo intestinal de rotina, profilaxia antimicrobiana e preparação da pele, jejum reduzido. Permitir líquidos até 2 horas e sólidos até 6 h antes da indução da anestesia, aporte de carboidratos (líquidos adocicados) e suplementos nutricionais, não usar medicação ansiolítica ou sedativa. [1,2]

No intraoperatório: Aquecimento corporal, da preferência à cirurgia laparoscópica, manutenção de O2 inspirada alto 80 %, analgesia epidural tem um papel fundamental na redução da resposta ao estresse cirúrgico, melhorando a analgesia e acelerando a recuperação funcional e com drogas de metabolismo rápido, que permitam acordar rapidamente PCA, Incisão transversal em algumas situações, não usar sonda nasogástrica. Contudo, se usar, mantenha apenas no intraoperatório, balanço hídrico rigoroso. Boa hidratação para manter diurese, sondagem vesical de rotina, nenhum ou evitar o uso de drenos. [1,2]

No Pós-Operatório: Fluidos orais precoces, comida oral precoce, Mobilização precoce, Analgesia oral, Profilaxia para trombose de rotina com enoxaparina 40 MG SC, evitar opiáceos, laxantes pós-operatórios, uso de goma de mascar e picolé no pós-

operatório para estimular trânsito intestinal, profilaxia com antiemético de rotina, tratamento, tratamento na UTI com insulina em diabetes severo. [4,5]

Alguns aspectos a serem destacados:

Preparo Intestinal – O programa ERAS não realiza preparo intestinal anterógrado ou retrógrado. Pode-se usar laxante na tarde anterior à operação. Pacientes submetidos à cistectomia radical e a ressecção intestinal acima da reflexão peritoneal não devem fazer preparo intestinal. Desta forma, a preparação intestinal não melhora o peristaltismo. As diretrizes do ERAS para a cistectomia radical recomendam que a preparação intestinal pode ser omitida com segurança. Todavia, não se deve comer vegetais nas 24 horas que antecedem a cirurgia, pela baixa digestão das fibras. [19]

Ansiolíticos - Ansiolíticos antes da cirurgia prejudicam a locomoção, o comer e beber no pós-operatório dos pacientes. Portanto, sedativos de ação prolongada devem ser evitados. Os pacientes não devem receber medicamentos que causem sedação de longo prazo, a partir da meia noite da cirurgia. Todavia, os de curta duração administrados facilitam a inserção de cateteres peridurais. [20]

Jejum Pré-Operatório - Uma dieta com alto teor calórico, à base de proteína é oferecida pelo menos três vezes no dia anterior à cirurgia. Entretanto, na manhã da operação, todos os pacientes recebem líquidos e bebidas hipercalóricas até 2 horas antes da cirurgia. A duração do jejum pré-operatório deve ser de 2 h para líquidos e 6 h para sólidos. Os pacientes devem receber carboidratos no pré-operatório. Ele melhora a sensibilidade à insulina no perioperatório, além de ajudar a manter a massa corporal magra e a força muscular. Os pacientes com refluxo gastroesofágico, obesidade, diabetes podem ter atraso no esvaziamento gástrico. Assim, mais evidências são necessárias para recomendações de jejum para esses pacientes. Os estudos apontaram que a redução do jejum pré-operatório aumenta o conforto do paciente. Além disso, reduz a sede, a ansiedade e favorece a recuperação mais rápida. [20]

Redução da resistência insulínica - Um dos principais objetivos do protocolo ERAS é a redução da resistência insulínica perioperatória. A resistência à insulina após a cirurgia é proporcional à magnitude da cirurgia e à perda de sangue. Por isso, estudos de cistectomia usam carga de carboidratos líquidos 2 horas antes da cirurgia para reduzir a resistência à insulina no pós-operatório. [21]

Volemia – Os pacientes devem ser mantidos em regime de normovolemia durante a cirurgia de grande porte. Os desfechos são melhores do que aqueles com regime excessivo ou restritivo de líquidos intravenosos. Desta maneira, a hidratação mostrou

reduzir a incidência de íleo através da manutenção da perfusão esplâncnica. [22]

Opióides – Os opióides de ação prolongada devem ser evitados na anestesia. Os pacientes devem receber analgesia epidural no pré-operatório, contendo anestestésico local em combinação com dose baixa de opióide. A demanda geral pós-operatória de drogas analgésicas é significativamente menor no grupo ERAS. [23]

PONV – A náusea e vômito aumentam a dor pós-operatória, deiscência e hematoma. Mais ainda, elas são mais estressantes que a dor. Os fatores de risco incluem ser mulher, não fumante, história de enjôo e uso de pós-operatório de opióides. A náusea e vômito é um efeito colateral bem conhecido de alguns medicamentos como opióides ou neostigmina. Assim, eles devem ser evitados, se possível. Por esta razão, os indíviduos com pelo menos duas destes devem usar profilaxia com dexametasona no início ou antagonistas do receptor de serotonina no final do procedimento cirúrgico. Os antieméticos podem ser indicados no pré, intra e pós-operatório. A prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório é fundamental na cirurgia urológica laparoscópica. Desta maneira, na nefrectomia laparoscópica, os antie-eméticos podem ser iniciados no pré-operatório com adesivo de escopalamina, dexamatesona e ondasetrona e escopalamina no pós-operatório. [24]

Íleo Pós-Operatório - O íleo é importante complicação após cistectomia e desvio urinário. A goma de mascara pode ajudar a reverter o íleo pós-operatório. Da mesma maneira, a recuperação intestinal é estimulada pela alimentação precoce. A cirurgia robótica retorna mais rápido a função intestinal comparada com a cistectomia aberta. A prevenção do íleo envolve uma soma de benefícios dos elementos ERAS. Estes são analgesia perioperatória peridural, otimização da fluidoterapi aintra-operatória, abordagem minimamente invasiva à cirurgia, remoção precoce da sonda nasogástrica com ingestão oral e mobilização precoce. Além disso, outras medidas promovem o peristatilsmo intetsinal e a prevenção do íleo é o uso de goma de mascar e de alvimopan. O íleo pós-operatório é importante complicação após cistectomia e desvio urinário. A goma de mascara pode ajudar a reverter o íleo pós-operatório. Da mesma maneira, a recuperação intestinal é estimulada pela alimentação precoce. Os mecanismos propostos para o íleo pós-operatório após cistectomia são sobrecarga de líquidos, alterações eletrolíticas, manipulação intestinal e uso de opióides. Além disso, a presença de urina no campo operatório durante a cistectomia pode retardar a motilidade intestinal.[25]

Uso de dreno abdominal – A drenagem não deve ser usada após cirurgias não

complicadas. Ela não diminui o risco ou a gravidade da fístula entérica. Os drenos não são indicados após a ressecção acima da reflexão peritoneal. [25]

Uso de sonda nasogástrica - A sonda nasogástrica colocada no perioperatório deve ser removida logo após o termino da operação. A sonda nasogástrica não deve ser usada no pós-operatório de cirurgia abdominal. A sonda nasogástrica deve ser inserida se desenvolver íleo. A remoção precoce da sonda nasogástrica reduz a morbidade, o tempo de recuperação intestinal e de internação hospitalar. Assim sendo, a descompressão nasogástrica deve ser evitada devido à ocorrência de febre, atelectasia, pneumonia. [25]

Mobilização Precoce no Pós-Operatório - O repouso prolongado causa alterações respiratórias, músculo-esquelético e neuropsicológicas. As condições primárias que devem ser cumpridas antes da mobilização são as seguintes: o aumento da motivação do paciente o alívio da dor pós-operatória e a prevenção da intolerância ortostática. A implementação da mobilização precoce dos pacientes após cistectomia, juntamente com outros elementos perioperatórios do protocolo ERAS, reduz o tempo de internação e a freqüência de readmissão. A implementação da mobilização precoce dos pacientes após cistectomia, juntamente com outros elementos peri operatórios do protocolo ERAS, reduz o tempo de internação e a freqüência de readmissão. Por isso, deve-se encorajar a mobilização precoce pós-operatória para evitar o desconforto do paciente (dor e íleo), mantendo sua independência o máximo possível. Baseado nesta conduta os pacientes devem estar fora da cama 2 h no dia da cirurgia e 6 h por dia até a alta hospitalar. [28]

Liberação Precoce do Jejum pós-operatório – A quantidade de alimentos consumidos à quantidade de alimentos oferecidos no 3º dia de pós-operatório foi significativamente maior no grupo ERAS. A diretriz da sociedade ERAS para cuidados perioperatórios após cistectomia sugerem que a dieta normal deve ser restabelecida o mais rápido possível. [25]

Temperatura – A manutenção de normotermia com manta térmica deve ser usada rotineiramente. Sua manutenção durante a cirurgia previne alto consumo de oxigênio, infecção da ferida, sangramento e dor. [25]

A cistectomia radical continua a ser a terapia padrão-ouro para o tratamento do carcinoma urotelial invasivo do músculo, mas é acompanhada por taxas significativas de complicações perioperatórias e readmissão. Os protocolos de recuperação aprimorados visam aplicar os princípios de cuidado baseados em evidências para melhorar a morbidade desse procedimento, permitindo melhor tolerância e recuperação da

cistectomia radical. Múltiplas séries de pacientes demonstraram a capacidade de melhorar a recuperação pós-cirurgia (ERAS) para melhorar os resultados entre pacientes submetidos à cistectomia radical através da diminuição da incidência de complicações gastrointestinais e diminuição do tempo de internação sem aumento de readmissões ou morbidade geral. Oportunidades permanecem para a adoção dos princípios ERAS estabelecidas. O protocolo ERAS na cistectomia reduziu as complicações e a quantidade de tempo que os pacientes passam no hospital. [26]

Mesmo com os avanços no atendimento médico perioperatório, no manejo anestésico e nas ténicas cirúrgicas, a cistectomia radical constinua a estar associada a uma alta taxa de morbidade, bem como a um prolongado período de internação hospitalar. Nos últimos anos, tem havido grande interesse em identificar estratégias multimodais e interdisciplinares que ajudem a acelerar a convalesça pós-operatória, reduzindo a variação no cuidado perioperatório de pacientes submetidos a cirurgias complexas. O protocolo ERAS tenta avaliar e incorporar evidências científicas para modificar o maior número possível de fatores que contribuem para a morbidade da cistectomia radical, e aperfeiçoamento de como os pacientes são tratados antes e depois da cirurgia. [26]

## CONCLUSÃO

O protocolo ERAS reduziu o tempo de internação, o íleo e as taxas de complicações após a cistectomia. Além disso, as readmissões e os custos também foram reduzidos. Contudo, é necessária uma mudança estrutural de conhecimentos e renovação de novos conceitos.

A introdução do protocolo ERAS é um processo gradual. Na fase inicial deve ser instituída educação continuada com todas as especialidades e avaliação continua dos resultados. Desta maneira, eles combinados com estudos apresentados nas reuniões multidisciplinares regulares influenciam atitudes positivas e aceleram a adoção de mudanças.

## REFERÊNCIAS

1. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):292-298. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567343.

2. Ljungqvist O. ERAS. Enhanced recovery after surgery:moving evidence-based perioperative care to practice. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 Jul; 38 (5):559-66.Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567343.

3. Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. UrolClin North Am. 2005 May; 32(2):187. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862616
4. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. Eur Urol. 2016 Jul; 70(1): 176–187. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC5514421/
5. Cerantola Y, Valerio M, Persson B. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(®)) society recommendations. Clin Nutr. 2013 Dec;32(6):879-87. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24189391
6. Persson B, Carringer M, Andrén O, Andersson SO, Carlsson J, Ljungqvist O. Initial experiences with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in open radical cystectomy. Scand J Urol. 2015;49(4):302-7 .Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660105
7. Di Rollo D, Mohammed A, Rawlinson A, Douglas-Moore J, Beatty. Enhanced recovery protocols in urological surgery: a systematic review. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih .gov/pubmed/26068632
8. Lin T, Li K, Liu H, Xue X et al. Enhanced recovery after surgery for radical cystectomy with ileal urinary diversion: a multi-institutional, randomized, controlled trial from the Chinese bladder cancer consortium. World J Urol. 2018 Jan;36(1):41-50. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080948
9. Pruthi RS, Chun J, Richman M. Reducing time to oral diet and hospital discharge in patients undergoing radical cystectomy using a perioperative care plan. Urology. 2003 Oct;62(4):661-5; discussion 665-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550438
10. Casans-Francés R, Roberto-Alcácer AT, García-Lecina AC. Impact of an enhanced recovery after surgery programme in radical cystectomy. A cohort-comparative study. Rev EspAnestesiol Reanim. 2017 Jun-Jul;64(6). Disponivel em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214097
11. Tyson MD, Chang SS. Enhanced Recovery Pathways Versus Standard Care After Cystectomy: A Meta-analysis of the Effect on Perioperative Outcomes. Eur Urol. 2016. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297680
12. Daneshmand S, Ahmadi H, Schuckman AK. Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol. 2014 Jul;192(1):50-5.Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518775
13. Djaladat H, Katebian B, Bazargani ST. 90-Day complication rate in patients undergoing radical cystectomy with enhanced recovery protocol: a prospective cohort study. World J Urol. 2017 Jun;35(6):907-911.Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734131
14. Frees SK, Aning J, Black P. A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. World J Urol. 2018 Feb;36(2):215-220. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29116394

15. Arumainayagam N, McGrath J, Jefferson KP. Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. BJU Int. 2008 Mar;101(6):698-701. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/18190646
16. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi. Multimodal perioperative plan for radical cystectomy and intestinal urinary diversion. Effect on recovery of intestinal function and occurrence of complications. Urology. 2007 Jun;69(6):1107-11.Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572196
17. Pruthi RS, Nielsen M, Smith A, Nix J. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg. 2010 Jan;210(1):93-9. Disponível em em https://www.ncbi.nlm.nih .gov/pubmed/20123338
18. Uña Orejón R, Mateo Torres E, HuercioMartínez. Application of ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) and laparoscopic surgery in the management of patients with bladder cancer. ArchEsp Urol. 2018 Mar;71(2):178-186. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29521264
19. A Rawlinson, P Kang. A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery. Ann R Col Surg Engl.2011 Nov;93(8):583-588.Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566681/
20. Pedziwatr M, Marvrikis Judenes. Current status of enhanced recovery after surgery ERAS protocol in gastrointetsinal surgery. Med Oncl.2018;35(6):95.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943369/
21. Fujikuni B, Tanabe K, Tokumoto N, Suzuku T. Enhanced recovery program is safe and improves postoperative insulin resistance in gastrectomy. World J Gastrointest Surg.2016 May 27; 8(5): 382–388. Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872067/
22. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. Korean J Anesthesiol. 2019 2019 Mar 6. doi: 10.4097. Disponível em:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30841029
23. Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways. Br J Anaesth. 2018 Feb;120(2):376-383. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406186
24. Turi S, Gemma M, Braga M. Epidural analgesia vs systemic opioids in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. Int J Colorectal Dis. 2019 Mar 29. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927065
25. Feldheiser A, Aziz O, Baldin G. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Mar; 60(3): 289–334. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061107/
26. Azhar A, Bochner B, Catto James. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcome, Key Elements, and research needs. Euro Uro.206;70(1)176-187. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514421/
27. Vukovic N, Dinic L. Enhanced Recovery after Surgery Protocols in Major Urologic Surgery. Front med (Lausanne). 2018.5-93. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900414/

# GÊMEOS MONOZIGÓTICOS CONCORDANTES PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: RELATO DE CASO

*MONOZYGOTIC TWINS CONCORDANT FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER: CASE REPORT*

***Marianne C. Rodrigues[1]; Andréia de S. S. Moreira[2]***

Descritores: autismo; genética; gêmeos; diagnóstico
*Keywords: autismo; genetics, twins; diagnosis*

**RESUMO**

**Introdução:** O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio caracterizado pelo comprometimento da comunicação e interação social de etiologia desconhecida. **Objetivos:** O objetivo do presente trabalho é o relato de um caso de gêmeos monozigóticos que apresentam o diagnóstico de TEA. É discutido a importância dos fatores genéticos, gestacionais e perinatais na avaliação de pacientes com tal transtorno a fim de esclarecer os possíveis fatores que poderiam contribuir para o desenvolvimento deste padrão de comportamento em crianças, os quais ainda permanecem incertos até os tempos atuais. **Métodos:** Relato de Caso. Os gêmeos foram observados em seu ambiente domiciliar, escolar e terapêutico para a construção de um relato mais completo dos quadros. Os pais assinaram um termo de consentimento para a publicação do relato. Para a revisão bibliográfica foram utilizados os bancos de dados dos sites de busca: *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a partir dos termos: gêmeos, autismo, genética, genes, diagnóstico e tratamento. **Discussão:** Os gêmeos apresentam alguns fatores que parecem estar relacionados ao aparecimento do TEA segundo vários estudos, como o fato de terem nascido pré-termo, terem sido gestados em uma gravidez considerada de alto-risco e de apresentarem um membro na família acometido por um quadro semelhante ao deles. **Conclusão:** Estudos adicionais são necessários para demonstrar a real relação entre a prematuridade e o TEA, além de estudos com gêmeos comparando fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento do quadro. O pediatra deve estar apto a reconhecer

[1] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. mariannecardosorodrigues@gmail.com
[2] Professora-doutora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

quadros sugestivos de TEA precocemente.


## ABSTRACT

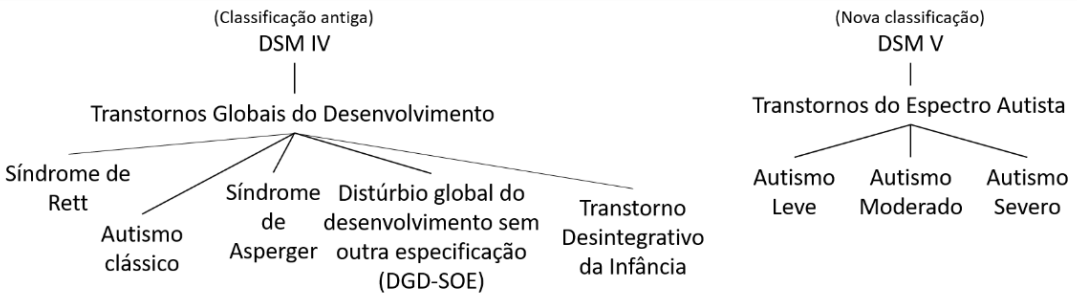
**Background:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a disorder characterized by communication and social interaction deficit with no identified etiology. **Aims:** This case report intends to describe monozygotic twins which both have the ASD diagnosis. It is discussed the importance of genetic, gestational and perinatal factors in these patients' evaluation in order to enlighten the possible factors involved with the development of this behavior pattern in children, which still are uncertain even nowadays. **Methods:** These twins were observed in their domicile, school and therapeutic center in order to construct a more accurate report about their clinical conditions. The parents have signed a permission term for this report publication. For the research it was used data from search engines, such as: National Center of Biotechnology Information (NCBI), PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), based on the following terms: twins, autism, genetics, genes, diagnosis and treatment. **Discussion:** The twins present some factors which seem to be related to the ASD development in many studies, these factors include the fact they were born prematurely, their pregnancy was high risk and the fact they have a family member affected by a similar behavior pattern. **Conclusions:** More studies are needed to make explicit the real connection between prematurity and ASD, apart from more studies involving twins comparing genetic and environmental factors related to the development of this condition. The pediatrician must be able to recognize suggestive ADS condition early.


## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio caracterizado por um comprometimento qualitativo nas áreas de comunicação e interação social além da adoção de comportamentos ou interesses com padrões repetitivos e restritos[1]. O TEA atualmente, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) V, inclui três classificações diferentes[2]:

- Autismo Severo;
- Autismo Moderado;
- Autismo Leve.

**Figura 1: Atualização na Classificação do TEA**




Fonte da Figura 1: Autoria própria.

A estimativa atual para a proporção entre os sexos masculino:feminino é de 4:1[1]. O TEA apresenta uma prevalência de 2,73 para cada 1000 dos alunos matriculados nas escolas no município de Teresópolis-RJ segundo as estatísticas de 2017[3]. De acordo com o *Center of Deseases Control and Prevention* (CDC) a prevalência estimada para o TEA nos Estados Unidos é de 11,3 para cada 1000 indivíduos[1].

Estudos reforçam a importância do fator genético para a concordância de casos familiares de TEA. O risco estimado para a ocorrência do transtorno é de cerca de 3 a 8% maior em famílias que já tenham algum caso de TEA[4], entre irmãos a taxa de concordância é de 2 a 19%[1]. Estudos envolvendo gêmeos monozigóticos demonstraram uma taxa de concordância de 60 a 90% para o diagnóstico de TEA, enquanto essa taxa entre gêmeos heterozigóticos foi de 0 a 30%[5]. Além do fator da hereditariedade, foi descrita uma mutação genética chamada “de novo” que seria responsável por 15 a 25% dos casos de TEA e uma pequena parcela dos casos seria devido a fatores ambientais[6]. As etiologias genéticas do TEA podem ser divididas em: Anormalidades Cromossomiais Citogeneticamente Visíveis, Variações no Número de Cópias e Desordens de Gene Único[5].

Muitas anormalidades citogenéticas e genes relacionados com a suscetibilidade para o transtorno tem sido descritos envolvendo quase todos os cromossomos. Acredita-se que a maioria dos genes relacionados ao TEA estaria relacionada ao funcionamento e desenvolvimento cerebral[5].

O chamado “Autismo sindrômico” ou “Autismo complexo” refere-se aos casos em que há pelo menos um fator dismórfico/malformação ou comprometimento intelectual severo. Já o chamado “Autismo não-sindrômico” ou “Autismo simples” refere-se desde os casos com comprometimento intelectual moderado até os casos com faculdades cognitivas normais e sem outros sinais e sintomas (exceto a ocorrência de convulsões). Estudos revelaram mutações raras e anteriormente desconhecidas além de Variações no Número de Cópias relacionadas ao Autismo não-sindrômico. Alguns autores sugerem

que o Autismo Sindrômico estaria mais relacionado a mutações acidentais se comparados aos casos de Autismo não-sindrômico, visto que o Autismo Sindrômico está associado a uma menor taxa de recorrência familiar[5].

## OBJETIVOS

Este trabalho respalda-se em uma revisão bibliográfica sobre as atuais descobertas a respeito dos aspectos genéticos envolvidos no Transtorno do Espectro Autista. O objetivo é relatar um caso de concordância para o diagnóstico do TEA entre gêmeos monozigóticos a fim de reforçar a marcante contribuição do fator genético na etiologia do transtorno.

## MÉTODOS

Antes da realização da coleta de dados para a confecção do relato foi realizada uma revisão bibliográfica através de bancos de dados de sites como: *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a partir dos termos: gêmeos, autismo, genética, genes, diagnóstico e tratamento. Foram também revisados capítulos sobre o tema em livros-textos de literatura médica.

Os responsáveis pelos casos-índice assinaram um termo de consentimento para a publicação do relato. O projeto do presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, esta aprovação está respaldada pelo CAAE de número 07244818.5.0000.5247.

Para a realização deste relato de caso os gêmeos foram acompanhados em diversos momentos e cenários, incluindo principalmente suas rotinas terapêuticas no Núcleo Terapêutico aonde realizam sessões de fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia, psicomotricidade e musicoterapia na cidade de Teresópolis – RJ, bem como o acompanhamento da rotina domiciliar das crianças com os seus familiares. Com relação às informações da história clínica foram ouvidos os relatos oferecidos pelos pais dos meninos, assim como vistas as cadernetas de vacinação da criança com o intuito de enriquecer as informações clínicas aqui apresentadas, bem como os exames complementares realizados ao longo de suas vidas.

## RELATO DO CASO

As crianças relatadas neste trabalho são gêmeos monozigóticos concordantes para o TEA com dez anos de idade e apresentam descendência familiar de origem chinesa por parte materna e descendência brasileira por parte paterna, vale ressaltar

que a bisavó paterna é de descendência polonesa. Nasceram e foram criados na cidade de Teresópolis - RJ. Foram considerados monozigóticos com base em exames ultrassonográficos realizados durante a gestação nos quais foi possível constatar que se tratava de uma gestação gemelar monocoriônica.

**História Familiar:**

O pai é funcionário público, formado em Ciências Contábeis e licenciado em Matemática, encontra-se atualmente com 31 anos de idade; foi muito receptivo com a realização deste trabalho, demonstrou ser muito afetuoso com os casos-índice e muito interessado em saber mais sobre o caso dos gêmeos. A mãe é uma dona-de-casa também de 31 anos de idade que relatou ter cursado a faculdade de Ciências Contábeis em uma universidade pública até o nascimento dos gêmeos e que, devido às necessidades e cuidados especiais que as crianças precisam, optou por abandonar os estudos e hoje se dedica aos cuidados com os filhos e atua como comerciante autônoma para ajudar na renda familiar. A mãe apresenta personalidade introvertida, é atenciosa com as crianças e também bastante interessada em colaborar com o relato deste caso.

Os pais se casaram em janeiro de 2008, aparentam ter um relacionamento conjugal de afeto e companheirismo, demonstram preocupação em oferecer as melhores medidas terapêuticas ao seu alcance para os meninos. Os gêmeos foram os primeiros filhos do casal. Além dos casos-índice, o casal tem uma filha de cinco anos de idade que não apresenta comportamento característico do transtorno que afeta os irmãos. Ela apresenta um bom desempenho escolar, personalidade forte, boa interação com seus pares e foi muito receptiva na visita domiciliar. Durante a visita ela permaneceu brincando com as suas bonecas e seus irmãos demonstrando ser uma criança alegre e sociável.

Sobre a história familiar, o pai informou que ele tem um tio por parte materna que apresenta um quadro de retardo mental de grau moderado, mas com comportamento sociável e um certo grau de independência. Ele mora com familiares que o auxiliam, mas ajuda nas tarefas domésticas e apresenta um certo grau de autonomia em suas atividades. Ainda sobre a história familiar paterna, o mesmo relata que um sobrinho do seu avô materno apresentava comportamento típico de pacientes com TEA: ele tinha um grave comprometimento da interação social além de adotar um comportamento metódico e não tolerar mudanças em sua rotina diária.

**História Clínica:**

Procurei conhecer com os pais alguma possível justificativa que poderia explicar um gatilho para o início do quadro. Os pais negaram qualquer evento traumático que

poderia provocar o início do quadro dos meninos. Os pais me relataram que as alterações no comportamento das crianças a princípio não foram percebidas. Eles achavam engraçado a mania que os meninos tinham em empilhar os brinquedos um ao lado do outro com ordem crescente de tamanho conforme demonstra a imagem a seguir:

**Figura 2: Organização dos brinquedos por tamanho**

Fonte da Figura 2: http://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd/index.shtml

O que realmente começou a preocupar a família foi o fato de as crianças chegarem aos dois anos de idade sem pronunciarem palavras providas de sentido. Os meninos apenas pronunciavam sons de forma repetitiva. Os pais também observaram que não havia muita interação entre os dois meninos quando estavam no mesmo ambiente, comportamento não esperado entre gêmeos os quais costumam brincar juntos desde idades precoces. Eles observaram que cada um brincava de forma individual, sem interação.

Os gêmeos HR e RR nasceram no dia 22 de junho de 2008 e encontram-se hoje com dez anos de idade. São os primogênitos do casal que tiveram mais uma filha em 11 de março de 2013, a menina é perfeitamente saudável e seu desenvolvimento é satisfatório de acordo com crianças de sua idade. A mãe engravidou dos gêmeos aos 20 anos de idade e o pai também tinha 20 anos de idade na época. Alguns trabalhos defendem que a idade avançada dos pais contribuiria para um maior risco de desenvolvimento de TEA, mas aqui não se observa esse fator. A gestação não foi planejada, mas foi bem aceita pelo casal e pela família poupando qualquer estresse emocional materno durante a gestação e assim que foi descoberta, foi iniciado o acompanhamento pré-natal com consultas e exames regulares quando se constatou que se tratava de uma gestação de gêmeos. A única intercorrência que ocorreu durante a gestação dos gêmeos foi uma anemia materna com cerca de 24 semanas gestacionais a qual foi tratada com Combiron® via oral por indicação do profissional que realizava o acompanhamento pré-natal.

A gravidez gemelar chegou às 32 semanas de idade gestacional, quando a mãe iniciou o trabalho de parto em casa e já chegou ao hospital em período expulsivo. Os meninos nasceram de parto vaginal, sem intercorrências. HR nasceu primeiro com 2180 g, estatura de 45 cm e perímetro cefálico de 33 cm, APGAR de 9 / 9 e chorou logo ao nascer. RR nasceu com 2190 g, 46 cm de comprimento, 33 cm de perímetro cefálico e APGAR de 9 / 9, também chorou logo após nascer. Os dois precisaram permanecer no hospital, em incubadoras, por uma semana devido aos riscos de complicações relacionadas à prematuridade.

Durante os primeiros meses de vida os pais negam qualquer percepção de comportamento anormal por parte dos filhos, começaram a perceber que os dois não interagiam entre si durante as brincadeiras após o primeiro ano de vida. HR e RR começaram a andar na mesma época, por volta dos 12 meses de vida. Ainda precisam usar fraldas para dormir, mas durante o dia vão ao banheiro sozinhos. A primeira palavra foi pronunciada na forma de ecolalia com cerca de um ano de idade. Atualmente os gêmeos ainda apresentam dificuldade na comunicação, interação social e na linguagem.

Quando os meninos estavam com dois anos de idade a família, preocupada com o atraso na linguagem das crianças, procurou o serviço de neuropediatria com o intuído de averiguar o motivo da situação apresentada, bem como o déficit social observado nas crianças. A profissional de neuropediatria orientou a procura pelo serviço de fonoaudiologia para o desenvolvimento da linguagem. Os resultados da terapia fonoaudiológica foram escassos mesmo com as sessões frequentes que eles costumavam fazer. Havia uma suspeita do diagnóstico de TEA. Por coincidência, na mesma época, os pais souberam que passaria na televisão um programa sobre o transtorno. Ao assisti-lo, perceberam que diversos padrões no comportamento apresentado pelos gêmeos se encaixavam perfeitamente naqueles descritos pelo programa televisivo em questão. Foi percebido que ações como a ecolalia, flapping de mãos, comportamento repetitivo, atraso na linguagem, utilizar os adultos como ferramenta para pegar algo que queriam, manias ligadas à rotina e formas sistemáticas de organizar os brinquedos eram desempenhadas pelos meninos e se encaixavam perfeitamente no padrão de comportamento característico apresentado pelo programa.

Os pais relataram que o comportamento característico do transtorno sempre foi mais marcante em RR ao ser comparado com o irmão, embora a irritabilidade seja uma característica mais marcante de HR, que não aceita mudanças na rotina de forma pacífica. RR gosta de desenhar e aprender letras e números, realizar ditados e escrever

o nome dos itens que ele desenha. Por outro lado, HR não apresenta muito interesse no aprendizado de forma escrita no papel, contudo possui grande facilidade na utilização de aparelhos eletrônicos, sejam estes computadores, tablets e celulares. HR aprendeu diversos comandos nesses aparelhos sem que ninguém o ensinasse, em algumas situações ele aprendeu a utilizar as funções dos aparelhos apenas observando enquanto terceiros os utilizavam. Ambos estudam em escolas regulares e precisam de um funcionário de apoio para auxiliar nas atividades escolares. Os gêmeos não conseguem acompanhar o mesmo nível de estudo das crianças do mesmo ano escolar. Conhecem o alfabeto desde os sete anos de idade e os números até cem desde os oito anos de idade.

Em 2016 os meninos iniciaram uma terapia multidisciplinar no núcleo terapêutico aonde fazem, além das demais terapias já mencionadas, dentro da área da fisioterapia a estimulação com a Terapia Crânio-Sacral e o Método Bobath.

Ao observar RR pude perceber que ele apresenta predileção por determinados brinquedos específicos, organiza os brinquedos de forma sistemática, oferece súbitos abraços e demonstrações de afeto breves e pareceu receptivo com a minha presença. RR gosta de cantar e dançar, desenha o que lhe é ensinado, soletra o alfabeto e números, e gosta de quando o elogiam. Como dificuldades RR apresenta irritabilidade quando é contrariado, corre de um lado para o outro e apresenta movimento de flapping com as mãos quando fica ansioso. Fala algumas palavras e sabe pedir algumas coisas, mas apresenta dificuldade em elaborar frases.

HR apresenta predileção por aparelhos eletrônicos, os quais ele aprendeu a utilizar com certa facilidade. Ele fica extremamente irritado quando algum aparelho eletrônico é retirado de suas mãos e fica constantemente tentando obter os celulares dos bolsos das pessoas para poder mexer em tentativas exaustivas. Tanto no celular quanto no computador, seu passatempo favorito é assistir vídeos no site do YouTube relacionados aos desenhos da Disney, com preferência pelo Frozen, Espanta Tubarões, Lady Bug, Era do Gelo ou ao programa de TV nacional Cocoricó. Enquanto assiste a esses vídeos costuma escolher algum trecho do vídeo e fica o repetindo continuamente até ser chamado à atenção quando então para de repetir o mesmo trecho. HR esporadicamente abraça de forma espontânea as pessoas demonstrando afeto. Pode ser percebido uma certa hiperatividade por parte de HR, ele não fica parado, esteve constantemente em busca de encontrar algum aparelho eletrônico durante a visita. Apresenta uma leve irritabilidade quando é contrariado ou quando há alguma mudança

na sua rotina diária. Pareceu indiferente com a minha visita, mas de forma geral receptivo. Realiza movimentos repetitivos e de flapping quando está ansioso além de tampar os ouvidos com as mãos.

Os gêmeos interagem entre si principalmente quando estão assistindo juntos a algum vídeo tanto no computador quanto em algum celular ou tablet. HR gosta sempre de estar no comando do aparelho eletrônico, gosta de escolher qual vídeo vão assistir e RR parece não se incomodar tanto com isso, mas gosta de assistir junto com o irmão. São muito parecidos fisicamente, apresentam a mesma altura aparentemente e são brevilíneos. Os irmãos frequentam a escola municipal e cada um dos meninos precisa de uma funcionária de apoio já que não acompanham as atividades das crianças de sua turma. Segundo os pais, o relacionamento com as outras crianças da escola é bom, mas não são capazes de interagir com as outras crianças de forma ativa.

## DISCUSSÃO

Podemos perceber que o grau do TEA de ambos é semelhante visto que as características clínicas de cada um pouco diferem. Ambos apresentam severo prejuízo na linguagem, porém apresentam personalidades e preferências distintas. Podemos observar que, de acordo com os critérios diagnósticos descritos pelo DSM V para o diagnóstico do TEA, os meninos apresentam déficit persistente relacionado à comunicação e interação social em múltiplos contextos, padrão estereotipado e repetitivo de movimentos motores, uso de objetos e fala, persistência em assumir rotinas e não tolerar mudanças nestas. Esses comportamentos estiveram presentes desde as fases iniciais do desenvolvimento desses gêmeos prejudicando o convívio social em diferentes cenários[2].

A etiologia exata do transtorno não está esclarecida, mas há indícios que sua causa seja multifatorial e com forte influência genética. A ocorrência do autismo tem sido associada a fatores obstétricos e neonatais como prematuridade, infecções e/ou sangramentos pré-natais, crescimento intra-útero restrito (CIUR), sofrimento fetal, hipóxia, APGAR baixo e distúrbios respiratórios do recém-nascido[7].

Segundo a meta-análise de Wang et al.[8], foram considerados fatores que estariam associados a um aumento no risco de TEA no período pré-natal: idade materna e paterna $\geq$ 35 anos, etnia caucasiana ou asiática dos pais, a ocorrência de hipertensão gestacional, diabetes gestacional, ensino superior dos pais, ameaça de abortamento e hemorragia anteparto. Foram considerados fatores perinatais que aumentam o risco para

TEA: parto cesáreo, idade gestacional ≤ 36 semanas ao nascimento, apresentação pélvica, pré-eclâmpsia e sofrimento fetal. Fatores pós-natais que demonstraram aumentar o risco para o TEA: baixo peso ao nascer, hemorragia pós-parto, sexo masculino e alguma anormalidade cerebral. Essa meta-análise também identificou fatores protetores quanto à ocorrência do transtorno: paridade ≥ 4 e sexo feminino.

Sabemos que os gêmeos aqui relatados nasceram prematuros necessitando inclusive de cuidados em unidade intermediária neonatal, este fato nos leva a questionar se haveria alguma relação causal entre a prematuridade e o desenvolvimento do TEA. A prematuridade associada ao TEA tem sido verificada em diversos estudos, porém ainda sem dados conclusivos[9]. A meta-análise de Wang et al.[8] demonstrou um aumento do risco para o desenvolvimento de TEA em crianças que nascem com idade gestacional ≤ 36 semanas. Não foi constatado ainda se o TEA está relacionado à prematuridade por si só ou às complicações que ela promove[9]. Um estudo caso-controle que observou o período entre janeiro de 2008 e janeiro de 2015 constatou que a prevalência de prematuridade em pacientes afetados pelo TEA foi maior do que a população geral da mesma região em que foi feito o estudo ($p = 0,055$; 0,044 e 0,034, respectivamente)[9].

Como já citado, Wang et al.[8] descreveu que as etnias caucasiana e asiática dos pais estariam relacionadas a um maior risco de desenvolvimento do TEA. Os casos-índices aqui relatados são filhos de um casal cujo o pai é caucasiano e a mãe é chinesa.

O fato de a gestação ser gemelar já a classifica como uma gestação de alto-risco[10]. Tendo em vista que a gestação dos gêmeos sendo considerada de risco já a enquadra como um fator predisponente para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e alterações comportamentais[4].

Outros fatores presentes nesse relato de caso que se demonstraram relacionados a um maior risco de TEA foi o sexo masculino[8] das crianças e o baixo peso ao nascer[8] que eles apresentaram (HR com peso de nascimento de 2180 g e RR com 2190 g).

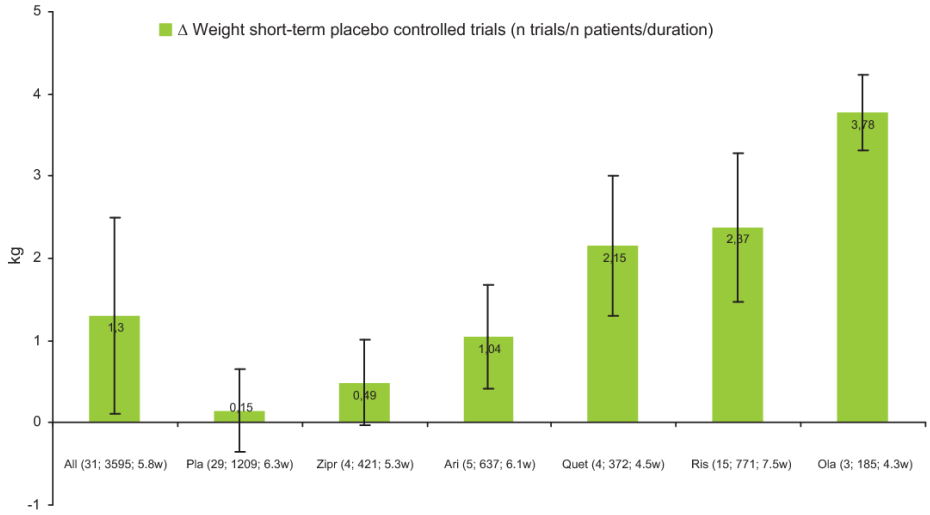
Um estudo publicado no *Journal of the American Medical Association* demonstrou uma forte relação entre o uso de antidepressivos pela gestante, mais especificadamente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, durante o segundo e/ou terceiro trimestre de gestação com um risco de 87% maior do concepto ser diagnosticado com TEA, esse risco não foi demonstrado com o uso dessas medicações durante o primeiro trimestre da gestação[11]. Questionei a mãe dos gêmeos relatados nesse estudo sobre o uso de qualquer medicação antidepressiva, drogas ilícitas, álcool ou tabaco durante qualquer fase da gestação, a mesma negou que tenha feito uso dessas drogas antes,

durante ou até mesmo após a gestação, visto que nunca fumou, nunca usou drogas ilícitas e nem mesmo consome bebidas com teor alcoólico. O pai também nunca fez uso de qualquer substância destas aqui citadas.

O fato de haver história familiar de um parente que apresenta comportamento sugestivo para o diagnóstico de TEA reforça a possibilidade de uma predisposição genética para o quadro. Foi observado que o TEA se apresenta como um quadro de herança genética em mais de 90% dos casos, observou-se ainda que o risco de novos casos é maior em famílias que apresentam entes afetados pelo TEA se comparado à população geral[4].

Os gêmeos são acompanhados pelo serviço de neuropediatria, com a mesma profissional, desde 2010 até a data atual. HR e RR fazem uso de Risperidona 1 mg uma vez ao dia desde os 5 anos de idade e de medicações homeopáticas há menos de um ano, todos prescritos por profissional da neuropediatria. Os gêmeos fazem uso de medicações homeopáticas diferentes. HR está medicado com Carcinosinum, solução hidroalcoólica, 6 gotas uma vez ao dia. RR faz uso de Lycopodium Clav associado a Hyosciamus Niger, 5 gotas pela manhã e Arsenicum Album, China Offic, Chamomila Mat e Valeriana Offic, 10 gotas 3 vezes ao dia. A Risperidona é uma medicação antipsicótica que é muito utilizada para paciente com TEA, visando uma melhora dos sintomas e do comportamento característico do transtorno[12]. Analisando estudos que compararam o uso de Risperidona com o uso de placebos podemos concluir que há grandes benefícios com o uso de Risperidona para indivíduos que apresentam TEA, principalmente na melhora da hiperatividade, irritabilidade e agressividade[12]. Não foram demonstrados grandes efeitos benéficos nos sintomas de déficit da interação social com o uso dessa medicação[12], reforçando a importância das terapias e estímulos para a melhora desses sintomas. Contudo, os estudos demonstraram os efeitos colaterais que a Risperidona pode trazer para esses pacientes como o ganho de peso[13, 14] e a hiperprolactinemia[13, 15]. O estudo de De Hert[13] comparou o ganho de peso com o uso de diferentes antipsicóticos e o uso de placebo e os resultados estão demonstrados na figura 3. O uso de Risperidona demonstrou um risco de ganho médio de peso maior que os demais antipsicóticos estudados, exceto a Olanzapina[13].

**Figura 3: Ganho de peso com o uso de antipsicóticos**




Fonte da Figura: De Hert (2011)13.

## CONCLUSÃO

Ainda são necessários estudos adicionais para esclarecer se o envolvimento da prematuridade com o TEA deve-se ao fato de a gestação não ter chegado à sua maturidade o que poderia causar alguma alteração que levaria ao TEA ou se são as complicações envolvidas com o quadro de prematuridade que favorecem o aparecimento do quadro em indivíduos predispostos. Outros estudos adicionais são necessários no campo da genética, envolvendo gêmeos concordantes e não concordantes para o TEA a fim de verificar se algum fato na discordância entre eles poderia explicitar um fator ambiental que protegeria o desenvolvimento do distúrbio em um indivíduo geneticamente predisposto a desenvolve-lo.

É importante que o pediatra geral esteja apto a reconhecer as características que são sugestivas de TEA em idades precoces favorecendo um melhor resultado terapêutico. Alguns estudos acompanharam indivíduos com alto e baixo riscos de desenvolver o TEA desde idades precoces até o diagnóstico aos 3 anos de idade em busca de algum sinal precoce do transtorno, muitos indivíduos posteriormente diagnosticados com o TEA demonstraram que seu desenvolvimento em diversos domínios começou a divergir do típico para crianças da mesma faixa etária entre seis e doze meses de idade[16, 17]. Se o profissional que acompanhava esses gêmeos clinicamente desde o nascimento tivesse reconhecido e referenciado ao serviço de neuropediatria talvez o diagnóstico haveria sido feito em uma idade mais propícia a obter melhores resultados com a terapia adequada. As crianças aqui relatadas apenas foram para o serviço especializado quando os próprios familiares desconfiaram do TEA. Sabe-se que o diagnóstico precoce deste distúrbio é essencial para um desenvolvimento mais

adequado do convívio social e da comunicação[4].

## REFERÊNCIAS


1. Kliegman, Robert M. Nelson Tratado de Pediatria. 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992p.
3. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Sinopse Estatística da Educação Básica de 2017. Brasília: Inep, 2018. Disponível em: < http://portal.inep.gov.br/sinopses-estatisticas-da-educacao-basica>. Acessado em: 22/05/2018.
4. Coutinho, J. V. S. C.; Bosso, R. M. V. . Gêmeos Dizigóticos Concordantes para Autismo. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria , v. 20, p. 158-169, 2016.
5. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L, Odent S, Tordjman S. Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. Int J Mol Sci ;2017 (Mar 12) ;18
6. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2018.
7. Lawson, Peter N. Pediatric Neurology. New York: Nova Science Publishers, 2012.
8. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(18):e6696.
9. Fezer GF et al. Transtorno do Espectro Autista e características perinatais. Rev Paul Pediatr. 2017;35(2):130‑135.
10. Gestação de Alto Risco – Manual Técnico. Ministério da Saúde – Brasília, 2012.
11. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Pediatr. 2016;170(2):117–124. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356
12. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005040. DOI: 10.1002/14651858.CD005040.pub2
13. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. Eur. Psychiatry. 2011;26:144–58.
14. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, Besag FMC, Aitchison KJ, Wong ICK. Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Pediatr. Drugs. Wong, I.C.K., Centre for Paediatric Pharmacy Research, University College London, School of Pharmacy, London WC1N 1AX, United Kingdom; 2013;15:139–50.
15. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. J. Clin. Psychopharmacol. 2012;32:309–16.
16. Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Bauman, M. (2012). Latent class analysis of early developmental trajectory in baby siblings of children with autism. Journal of Child

Psychology and Psychiatry, 53(9), 986–996.
17. Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., et al. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49(3), 256–266.

# COMORBIDADES DO TDAH: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*ADHD COMORBIDITIES: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

***Rachel B. S. Pereira[1]; Andreia S. S. Moreira[2]***

Descritores: TDAH; crianças; transtorno de conduta.
*Keywords: ADHD; child; conduct disorder.*

**RESUMO**

**Introdução:** O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é caracterizado por sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade que interferem no desenvolvimento e nas relações interpessoais do indivíduo. O seu diagnóstico é exclusivamente clínico avaliando a presença de seis sintomas dentro dos estipulados pelo DSM-V, em mais de seis meses, que tenham surgido antes dos 12 anos. Apresenta uma prevalência mundial de 5%, porém em 50% dos casos é acrescido de outros distúrbios psiquiátricos, neurológicos e até somáticos, os quais interferem no prognóstico e tratamento do TDAH. Esse estudo avaliou alguns dos mais frequentes assim como outros com um pouco menos de conhecimento, dentre eles o de oposição desafiante, de conduta, de aprendizagem, entre outros. **Objetivos:** Realizar uma atualização sobre o TDAH priorizando suas comorbidades. **Métodos:** Revisão bibliográfica com busca nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico,entre os anos de 2001 e 2018. **Conclusão:** O TDAH é, na maioria dos casos, acompanhado de comorbidades que deterioram o seu grau de comprometimento funcional já característico e esperado. Em geral, elas são capazes de interferir no prognóstico e no tratamento desse distúrbio, se mostrando de fundamental importância sua pesquisa e diagnóstico.

**ABSTRACT**

**Background:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by symptoms of inattention and hyperactivity / impulsivity that interfere with development and interpersonal relationships of the individual. The diagnosis is only clinical evaluating the presence of six symptoms within those stipulated by the DSM-V, in more than six months, that have arisen before of 12 years old. It has a world prevalence 5%, but in 50%

[1]Graduanda de Medicina do UNIFESO –Centro Universitário Serra dos Órgãos. rachelbbsp@gmail.com
[2]Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

of the cases it is increased by other psychiatric, neurological and even somatic disorders, which interfere in the prognosis and treatment of ADHD. This study evaluated some of the most frequent as well as others with a little less knowledge, among them the defiant opposition disorder, conduct disorder, learning disorder, and others. **Aims:** Perform an update on ADHD prioritizing their comorbidities. **Methods:** Bibliographic review with search of PubMed, Virtual Health Library (VHL) and Google Scholar databases, between 2001 and 2018. **Conclusions:** In most cases ADHD is accompanied by comorbidities that deteriorate the degree of functional impairment that is already characteristic and expected. In general, they are able to influence the prognosis and treatment of this disorder, showing extremely important your research and diagnosis.

## INTRODUÇÃO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é caracterizado pela presença de sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interferem no funcionamento e desenvolvimento do indivíduo.[1,2,3] Esse transtorno já teve várias nomenclaturas como Lesão cerebral Mínima, Disfunção Cerebral Mínima, Déficit do Controle Moral, Síndrome da Inquietude, Reação Hipercinética da Infância, Doença do Déficit de Atenção com e sem Hiperatividade.[4,5,6]O diagnóstico do TDAH é estritamente clínico, baseado nos sintomas apresentados pelo paciente que deve contemplar seis dos nove estipulados,de um ou de ambos os domínios (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e estar presente em mais de um ambiente de vivência.[1,2,4] Além disso, esses sintomas precisam ter, pelo menos, 6 meses de duração[2,3] e ter iniciado antes dos 12 anos de idade.[1,3]O transtorno pode ser subdividido em 3 subtipos de acordo com a predominância dos sintomas são eles predominante desatento, predominante hiperativo e combinado.[1,3,7]

Este transtorno está relacionado ao aumento do risco de baixo rendimento escolar, de suspensões, reprovações e expulsões escolares; de dificuldades de convivência social e familiar; de desenvolver depressão, ansiedade, baixa auto-estima e comportamento delinquente; de uso/abuso de álcool e drogas.[6]

A prevalência do TDAH mundialmente está em torno de 5% e no Brasil em média 13%, com a persistência desse transtorno na vida adulta em quase 60% dos casos.[7] Existe ainda um predomínio sobre o sexo masculino em relação ao feminino (2:1).[1,6] Porém, em alguns estudos clínicos essa diferença de acordo com o sexo, chegou a (9:1) no sexo masculino.[6,8]Além disso, há uma maior ocorrência no meio urbano em relação

ao meio rural, aumentando também quanto mais precárias as condições socioeconômicas.[9]

Comorbidades neurológicas e psiquiátricas estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com TDAH, o que aumenta significativamente o comprometimento funcional.[4,5,7,10] Condições somáticas também aparecem associadas ao TDAH, porém estas são menos estudadas.[11]

As comorbidades mais frequentes em pessoas com TDAH são: Transtorno opositivo desafiador (TOD) em 40% - 60%; Transtorno de conduta (TC) de 20% a 50%; Depressão de 15% a 20%; Transtorno de Ansiedade em 20% a 40%; Transtornos de Aprendizagem em torno de 40%; Distúrbios do Desenvolvimento da coordenação aproximadamente 50%; Abuso e/ou dependência de droga 9 a 40%.[4,6,7,10] Nas últimas décadas, tem se observado um novo distúrbio, a dependência da internet, que é mais prevalente em crianças/adolescentes que possuem TDAH.[12]

Quando feito o diagnóstico de TDAH, deve ser analisada e pesquisada a possibilidade de comorbidades, já que são muito frequentes e alteram o prognóstico, assim como as estratégias de tratamento.[9,13]Porque o manejo das comorbidades é tão importante quanto o do próprio TDAH.[13]

O TDAH é um transtorno que tem grande valor para saúde pública, pois ocasiona problemas no desenvolvimento acadêmico, pessoal e social desde a infância e, em muitos casos, se perpetua até a vida adulta. Além disso, há um grande impacto econômico devido à necessidade de serviços de saúde para o seu acompanhamento.[2]

## OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica com intuito de promover uma atualização sobre alguns aspectos do TDAH, dando enfoque especial para suas principais comorbidades, que são tão frequentes e tão importantes quanto o distúrbio primário.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico,entre os anos de 2001 e 2018, utilizando os seguintes descritores: ‘TDAH’, ‘comorbidades’ e ‘crianças’. Foi utilizado em todas as pesquisas o operador booleano AND conectando os termos.

A seleção de artigos foi feita após a leitura de seus títulos e resumos considerando aqueles mais relevantes ao conteúdo proposto de modo não sistemático, contando com um total de 19 artigos, dos quais 15 são brasileiros e 4 internacionais. Posteriormente,

foi realizada a busca pelos artigos na íntegra e após leitura, 3 artigos ainda foram excluídos, seguidamente, realizou-se a revisão bibliográfica.

## DISCUSSÃO

O TDAH tem etiologia multifatorial, participando do seu desenvolvimento fatores genéticos e ambientais. [5-7]Nota-se a influência da genética, quando crianças filhas de portadores de TDAH tem de 2 a 8 vezes mais chances de desenvolver o transtorno.[7]

Alguns fatores ambientais são considerados fatores de risco para o transtorno são eles, baixo peso ao nascer (menos que 1500g) que aumenta em 2 a 3 vezes o risco, história de abuso infantil, negligência, múltiplos lares adotivos, fatores psicossociais e estressantes, exposição a neurotoxinas, infecções, complicações na gestação, uso de álcool e/ou outras drogas na gestação.[1,7] A maioria dos estudos demonstra essa associação, mas não conseguem propor uma relação clara de causa e efeito entre eles.[7]

Existem estudos que também afirmam que se trata de um distúrbio neurobiológico, envolvendo duas causas, o déficit funcional do lobo temporal (o córtex cerebral) e o déficit funcional de certos neurotransmissores. Defende-se que há uma disfunção da transmissão dopaminérgica na área frontal (pré-frontal, frontal motora, giro cíngulo); nas regiões subcorticais (estriado, tálamo médiodorsal) e na região límbica cerebral (núcleo acumbens, amígdala e hipocampo). As alterações nestas regiões seriam responsáveis pela impulsividade do paciente. Mais detalhadamente, as insuficiências nos circuitos pré-frontais e amígdala, devido a neurotransmissão de catecolaminas, originam os sintomas de esquecimento, distrabilidade, impulsividade e desorganização.[5] As diferenças dos locais acometidos distinguiria o subtipo de TDAH desenvolvido, logo o envolvimento das áreas corticais associativas posteriores e/ou áreas subcórtico-corticais ocasionaria a forma predominantemente desatenta, enquanto que a forma predominantemente hiperativa e a mista teriam alterações nas vias pré-frontais-límbicas.[10]

O TDAH é consequência do desequilíbrio dos neurotransmissores catecolaminérgicos, principalmente os dopaminérgicos e serotoninérgicos, envolvidos diretamente no controle da atenção, concentração, planejamentos futuros e alguns aspectos da motricidade voluntária e da capacidade executiva. Além disso, também interferem no sistema de motivação e recompensa.[8]

Em concordância com esses estudos neurobiológicos, estudos genéticos mostram que genes envolvidos no TDAH codificam sistemas de sinais de

catecolaminas.[5]No sistema dopaminérgico, verifica-se que a alteração dos genes transportador (DAT1) e receptor de dopamina (DRD4), estão relacionadas a susceptibilidade ao transtorno.[4,6] Além disso, no sistema serotoninérgico, foi observado participação dos genes receptor 2A de serotonina (HTR2A) e do transportador de serotonina.[6]

O diagnóstico do TDAH é clínico, apesar de todos esses estudos que demonstram algumas alterações genéticas e neurobiológicas, não há marcador biológico que faça esse diagnóstico.[1] O paciente precisa contemplar 6 dos 9 sintomas estabelecidos pelo DSM-V,em mais de uma esfera social, por pelo menos 6 meses, e ter os sintomas iniciados antes dos 12 anos de idade, para se estabelecer o diagnóstico.[3]As crianças com o transtorno demonstram um aumento de ondas lentas no eletroencefalograma, um volume encefálico total diminuído na ressonância magnética,e provavelmente um atraso na maturação cortical no sentido póstero-anterior, mas nenhum desses achados são considerados diagnósticos.[1]Esse atraso neuromaturacional no encéfalo no sentido póstero-anterior é devido ao processo se decorrer nesse sentido, inicialmente mieliniza a região da visão e por último as áreas anteriores, devido a isso deve-se ter cautela ao fazer o diagnóstico na faixa etária de 4 a 5 anos, visto que esse processo de maturação ainda não está completo e assim elas podem apresentar uma certa hiperatividade, devido a uma imaturação do sistema sem caracterizar especificamente um transtorno.[6] Portanto, esse diagnóstico necessita da avaliação de diversos profissionais como médico (pediatras,psiquiatras,neurologistas), psicólogos, psicopedagogos e neuropsicólogos.[3,5]

As crianças diagnosticadas com TDAH possuem um comprometimento funcional acadêmico, profissional e social.[10] Em 50% dessas crianças, além do TDAH existe um outro distúrbio associado que agrava o comprometimento funcional já existente e modifica seu prognóstico.[14]

Comorbidade é a associação de duas ou mais doenças em um mesmo indivíduo.[7,8] Algumas são frequentemente encontradas no TDAH.[7,13]

**Transtorno de oposição desafiante e TDAH:**

O transtorno de oposição desafiante (TOD) está presente em aproximadamente 60% das crianças diagnosticadas com TDAH, é caracterizado por um comportamento desafiador, desobediente, opositor, negativista e implicante com figuras que representam autoridade, além de um humor irritável.[7,14] Logo, apresentam um prejuízo na vida acadêmica, familiar e social. O TOD é diagnosticado quando há pelo menos 4 dos sintomas a seguir: perde a calma com frequência; se ofende com facilidade;

frequentemente é raivoso e ressentido; discute com adultos ou figuras de autoridade; costuma desafiar as regras; incomoda deliberadamente terceiros; culpa os outros pelos seus erros ou mau comportamento; é rancoroso e vingativo quando contrariado.[1,14]

Esses sintomas devem estar presentes há pelo menos 6 meses e demonstrados na relação com pelo menos 1 indivíduo que não seja irmão, e a quantidade de ambientes em que ocorre determina a gravidade do transtorno.[1]

Os pacientes com TDAH e TOD são mais propensos a terem piores notas, a maior agressividade, mais problemas com seus pares do que aqueles que apresentam apenas um dos distúrbios.[14]

**Transtorno de Conduta e o TDAH:**

Pacientes diagnosticados com TDAH em 20 a 50% dos casos também apresentam transtorno de conduta (TC), que é caracterizado principalmente pelo desrespeito aos direitos básicos dos outros, ou normas ou regras sociais importantes.[7,14]Alguns exemplos de atitudes de pessoas com TC são mentiras frequentes, fugas, crueldade com pessoas e/ou animais.[7]Devem estar presentes no mínimo 3 dos 15 critérios estabelecidos pelo DSM-5 nos últimos 12 meses, com pelo menos um nos últimos 6 meses.[1,14] O TC é classificado em 3 subtipos de acordo com o início, na infância, na adolescência e início não especificado.[1] O iniciado na infância predispõe ao transtorno de conduta persistente e ao transtorno de personalidade antissocial quando adulto.[14]

Os sintomas de TDAH geralmente antecedem os do TC e persistem até a vida adulta, esses pacientes se apresentam mais agressivos. [14] Além disso, quando esses distúrbios são comórbidos, há um maior risco de abuso e/ou dependência de drogas, de suspensões e expulsões escolares, de criminalidade; uma maior dificuldade de adesão ao tratamento e assim um pior prognóstico, com difícil manejo. [4,9]

**Distúrbios do sono no TDAH:**

Os distúrbios do sono estão com frequência em conjunto com o TDAH, tanto que já foi parte dos critérios diagnósticos, o “sono agitado”. Algumas das funções conhecidas do sono é ser fundamental para consolidação de memória, termorregulação, regulação do metabolismo energético e plasticidade neuronal.[8]

As alterações no metabolismo pré-frontal e nos circuitos dopaminérgicos e noradrenérgicos encontrados no TDAH, também estão presentes em alguns distúrbios do sono, demonstrando uma origem anatomofuncional semelhante. Diante disso, apontam o TDAH como responsável não apenas pela alteração do comportamento

diurno, como também durante o sono. As crianças com TDAH possuem menor duração do sono total durante a noite e assim diminuição da eficácia global do sono, mas não apresentam alterações perceptíveis na macroestrutura do sono, porém possuem mais despertares noturnos, insônia noturna e maior dificuldade de despertar pela manhã.[8]

Contudo, ainda não existe uma explicação de como ocorre a relação entre essas duas comorbidades, sendo levantada a hipótese de que essa associação esteja presente nos circuitos neuronais envolvidos simultaneamente no TDAH e nos ciclos de sono e vigília.[8]

**TDAH e problemas motores :**

Distúrbio de desenvolvimento da coordenação (DDC), como também é conhecido, é diagnosticado em cerca de 50% das crianças com TDAH.[4,7] Na população geral, o DDC isolado tem incidência em torno de 10%.[4]

A principal causa do DDC seria uma incapacidade no planejamento e execução de atividades motoras – dispraxia do desenvolvimento, a qual decorre de julgamentos inadequados de sequência, tempo e força, refletindo uma alteração de localização anatômica desconhecida. [4]

O diagnóstico é feito baseado em um cuidadoso exame motor associado à positividade de critérios para TDAH. Crianças com esse diagnóstico possuem dificuldades com habilidades motoras que exigem coordenação, além de dificuldades acadêmicas e de sociabilidade. [4,7] Tarefas cotidianas simples como amarrar sapatos podem ser extremamente difíceis. O QI, na maioria das vezes se encontra dentro da normalidade, porém podem ter dificuldades em outras áreas não- motoras, como a linguagem. Na associação TDAH e DDC, foi observado atraso no desenvolvimento motor e no início da linguagem falada, além disso, um agravo nos problemas escolares, sociais e uma dificuldade de controle emocional, mostrando um pior prognóstico. Por isso, nesses casos deve-se priorizar a identificação das causas do prejuízo acadêmico e da pobre adaptação social, aplicando maiores esforços na promoção de atividades que possam atenuar um pior prognóstico. [4]

**Transtorno de Ansiedade:**

A incidência do transtorno de Ansiedade em pacientes com TDAH está entre 20% a 40%.[4] A ansiedade é demonstrada a partir da extrema preocupação e medo que prejudicam o desenvolvimento escolar, social e a relação familiar.[5,7] Atividades cotidianas podem causar ansiedade, angústia e sofrimento, assim como as situações futuras e incertas.[7] A associação desses dois transtornos causa uma forma mais

complicada e sintomática de cada um deles. E ainda, há uma suspeita de que o tratamento de um, comprometa o tratamento do outro, devido a uma afirmação, da US Food and Drug Adminitration, que os medicamentos estimulantes aumentariam a ansiedade. Contudo, alguns estudos verificaram o inverso dessa afirmação, notaram a diminuição da ansiedade com o uso de psicoestimulantes.[15]

No tratamento das crianças com TDAH, percebeu-se que a resposta ao metilfenidato é semelhante naquelas com ou sem a ansiedade associada, porém as que possuem ansiedade demonstram uma melhor resposta, quando acrescentada a psicoterapia. Dessa maneira, deve-se iniciar a terapia medicamentosa do TDAH acrescido de ansiedade, com os medicamentos específicos para TDAH antes de utilizar os benzodiazepínicos ou ISRSs, pois notou-se uma boa resposta. Entretanto, se os sintomas de ansiedade não reduzirem no decorrer do tratamento do TDAH, é interessante julgar a necessidade do acréscimo de medicações direcionadas à ansiedade.[15]

**Transtorno de Aprendizagem no TDAH:**

O estado comórbido desses transtornos é muito frequente, tendo uma prevalência de aproximadamente 40%.[3,7,16] O TDAH aumenta 3 vezes o risco de ter transtorno de aprendizagem (TA), acredita-se que essa associação seja estimulada principalmente pelos sintomas de desatenção, pois estes tem maior relação com o mau desempenho acadêmico do que os de hiperatividade/impulsividade.[16] Esses sintomas por serem mais exacerbados no convívio social, prejudicam a percepção dos estímulos relevantes, a estruturação e a efetivação de tarefas.[7]

Portanto, crianças com TDAH desejam ter rendimento escolar similar aos seus semelhantes, porém seus problemas de concentração e motivação, acrescidos de escolas pouco preparadas para elas, dificultam a aprendizagem e ainda contribui para que tenham desavenças com professores e colegas.[7] Assim, essas crianças estariam destinadas ao fracasso estudantil, problemas emocionais e linguísticos, mesmo não apresentando alteração do potencial intelectual.[17] Tudo isso contribui para que portadores de TDAH tenham as seguintes consequências: menor tempo de estudo,necessidade de reforço, mais reprovações e expulsões.[3,4,7] Naqueles com transtorno de aprendizagem, observou-se na vida adulta, ligação com comportamento delinquente, baixa auto-estima, impulsividade, inquietação, imaturidade e desatenção.[4]

Quando investigado o baixo aproveitamento escolar das crianças com TDAH, foi observado que os erros mais comuns eram representações múltiplas, omissões e apoio

da oralidade. Apesar desses erros ocorrerem até mesmo em crianças sem transtorno de aprendizagem, devido a grande complexidade das regras contextuais e morfossintáticas, se tornam ainda piores em crianças com TDAH, pois a dificuldade de centralizar a atenção, tornam essas regras imperceptíveis. A falha no direcionamento da atenção delas prejudica a percepção visual e auditiva, afetando a entrada, a interpretação e integração das informações, enquanto a desatenção prejudica as habilidades comunicativas, revelado pela dificuldade de percepção, abstração, memória, organização e sequencialização. Logo, é necessário um tratamento diferencial nessas crianças abordando as suas limitações pessoais.[3]

Devido a volumosa associação entre esses distúrbios, toda criança diagnosticada com TDAH deve ser investigada para o TA, assim como, o inverso também é verdadeiro.[3,7] Em seguida, é fundamental a pesquisa de alterações em áreas acadêmicas específicas, que possam indicar outros transtornos, como dislexia ( problemas de leitura), discalculia ( alteração em cálculos), alteração de linguagem e de escrita; pois a junção de um desses transtornos específicos, acrescenta mais prejuízo acadêmico, deteriorando o prognóstico e necessitando de uma avaliação mais cuidadosa de como será realizado o tratamento.[3,16]

Nesse quadro quem também possui um papel fundamental é o professor, pois é na escola que esses transtornos são observados, através das dificuldades demonstradas pelo aluno na escola, portanto ele é essencial na orientação dos pais e encaminhamento para um profissional da saúde.[3]

**Dependência da internet e TDAH:**

A relação da dependência da internet (DI) e o TDAH é muito significativa em crianças e adolescentes.[2,12]O diagnóstico de DI ainda não possui um critério definido, porém sugerem uma semelhança entre essa adicção e o transtorno por uso de substâncias, no aspecto comportamental e neurobiológico. Sendo assim, não é apenas o tempo despendido na internet que a determina, mas também conflitos familiares, sintomas físicos (dores de cabeça, pescoço, costas; lacrimejamento ocular, etc), comprometimento acadêmico e dificuldade de relacionamento com os pares. Há uma maior incidência no sexo masculino e os jogos onlines são os mais envolvidos, seguidos das redes sociais.[12]

Os portadores de TDAH permanecem mais tempo na internet e possuem taxas mais elevadas e/ou sintomas mais severos ligados a DI. Essa associação poderia ser explicada pela recompensa imediata e resposta rápida o que diminui as chances de

tédio, algo que é bem comum em pessoas com TDAH. Além disso, ocorre uma liberação de dopamina que contribui para a concentração e melhor desempenho, principalmente nos jogos online. Em consequência disso, é compreensível a dificuldade, dos adolescentes com TDAH, em controlar o uso da internet, estando assim, mais sujeitos a adicção.[12]

**Obesidade:**

Há uma maior probabilidade de indivíduos com TDAH apresentarem obesidade,[1,11] especialmente os não tratados, porque aqueles que estavam em tratamento do TDAH não demonstravam aumento das chances de obesidade. Foi observada uma maior associação em adultos do que em crianças.[11]

Encontraram-se evidências que mostraram a possibilidade de bases genéticas comuns. Porém, ainda há um pequeno número de estudos relacionas a essas comorbidades, devendo ter uma maior atenção no futuro, devido a epidemia da obesidade.[11]

## CONCLUSÃO

O TDAH é responsável por um grande transtorno na vida do paciente, pois ele está presente em todas as áreas de sua vida. Além do mais, como podemos perceber ele na maior parte dos casos está acompanhado de outros distúrbios, muitas vezes, psiquiátricos que deterioram ainda mais a socialização e o desenvolvimento estudantil e profissional dessas pessoas.

A comorbidade com o TOD e com o TC são mais frequentes e mais difíceis de tratar, já que uma das características do primeiro é desafiar/desrespeitar autoridade e do segundo desafiar regras, diante disso, como que esses pacientes aceitariam seguir um tratamento que lhes é “imposto”, inclusive o esperado é que eles não sigam o tratamento. Por isso, são considerados de pior prognóstico.

Outra associação que é muito comum e pode gerar muita angústia ou até outros problemas é a com o transtorno de aprendizagem, pois intelectualmente esses pacientes não apresentam nenhuma alteração de capacidade, porém apresentam problemas para adquirir certos conhecimentos, gerando dificuldades acadêmicas, que muitas vezes são causas de desacordo familiar, além de frustração pessoal e sentimento de incapacidade. Isso se deve ao fato de muitas vezes seu fracasso escolar ser julgado como preguiça ou descaso. Portanto, esse transtorno precisa de certa atenção, visto que pode levar a uma série de outros problemas como depressão e ansiedade, assim se faz necessário um

bom acompanhamento e tratamento para que o prejuízo seja reduzido ao mínimo possível.

Uma enfermidade que também foi percebida maior entre os pacientes com TDAH foi a obesidade, porém não se sabe ao certo como elas ser relacionariam, necessitando de mais estudos que justifiquem se são os distúrbios neurológicos de uma que determinam o aparecimento da outra, ou se a obesidade seria apenas consequência dos sintomas.

É indiscutível a avaliação minuciosa de uma criança que tem suspeita e/ou diagnóstico TDAH para a procura de outras doenças associadas já que estas interferem tanto na vida do paciente quanto o próprio TDAH, além disso, são responsáveis pela modificação do prognóstico e até tratamento, sendo muitas vezes o tratamento delas tão importante quanto o do TDAH.

**REFERÊNCIAS**

1. Nascimento MI. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM 5. 5.d. Porto Alegre,RS: Artmed, 2014.
2. Reinhardt MC, Reinhardt CA. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities, and risk situations.J Pediatr (Rio J). 2013;89:124−30
3. Alves LM, Estarlino RP, Miranda RSS.A coocorrência entre Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e Transtorno de Aprendizagem em escolares. Revista Tecer. 2014 Nov;7(13):118-32.
4. Pereira HS, Araújo APQC, Mattos P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife.2005 Out./Dez.;5 (4): 391-402
5. Couto TS,Melo-Junior MR,Gomes CRA. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão.Ciênc.cogn.[Internet]2010 Abr [citado em dez 2018]; 15(1): 241-251. Disponível em: http://www.cienciasecognicao.org/revista/index.php/cec/article/view/202/174
6. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. J Pediatr (Rio J).2004; 80(2): S61-S70
7. Moreira SC, Barreto MAM. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: conhecendo para intervir. Rev.Práxis[Internet] 2009 Agost[citado em dez 2018]; 1(2):65-70.Disponível em: http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/praxis/article/view/1123/1013
8. Liberalesso PBN, Nitsche A, Manfrim EB, Zeigelboim BS, Marques JM. TDAH, alterações eletroencefalográficas e distúrbios do sono na infância. Pedriatr. mod [Internet] 2015 Abr [citado em dez 2018]; 51(4):132-136. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=6070
9. Possa MA, Spanemberg L, Guardiola A. Comorbidades do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade em crianças escolares. Arq Neuropsiquiatr; Porto Alegre; 2005 Jan;63(2-B):479-483.
10. Souza I, Serra MA, Mattos P, Franco VA. Comorbidades em crianças e adolescentes

com Transtorno do Déficit de Atenção. Arq Neuropsiquiatr ( Rio J); 2001 Dez;59(2-B):401-406
11. Cortese S, Tessari L. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity:Update 2016.Curr Psychiatry Rep 2017 Jan 19(1):1-15. DOI 10.1007/s11920-017-0754-1
12. Schmidek HCMV,Gomes JC, Santos PL, Carvalho AMP, Pedrão LJ, Corradi-Webster CM. Dependência de internet e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH): revisão integrativa. J Bras Psiquiatr. 2018;67(2):126-34. DOI: 10.1590/0047-2085000000195
13. Pastura G, Mattos P, Araújo APQC.Prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. Arq Neuropsiquiatr. 2007 Agost;65(4-A):1078-1083
14. Grevet EH, Salgado CAI, Zeni G, Belmonti-de-Abreu P. Transtorno de oposição e desafio e transtorno de conduta: os desfechos no TDAH em adultos. J. Bras. Psiquiatr.2007 Agost; 56(1); 34-38.
15. Reimherr FW, Marchant BK, Gift TE, Steans TA. ADHD and Anxiety: Clinical Significance and Treatment Implications.Curr Psychiatry Rep. 2017 Nov; 19(12):1-10.
16. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD.Comorbidity of LD and ADHD: Implications of DSM-5 for Assessment and Treatment.J Learn Disabil. 2013 Jan-Feb;46(1):43-51. doi: 10.1177/0022219412464351.
17. Vera CFD, Conde GES, Wajnsztejn R, Nemr K. Transtornos de Aprendizagem e Presença de Respiração Oral em indivíduos com diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade(TDAH).Rev CEFAC, São Paulo. 2006 Out-Dez; 8(4): 441-55.

# FATORES QUE INTERFEREM NO TEMPO CIRÚRGICO DA CESAREANA

*FACTORS THAT INTERFERE IN THE SURGICAL TIME OF THE CESAREAN*

***João Fidêncio B. Campos[1]; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Cesariana; Histerotomia; Parto obstétrico
Keywords – Cesarean Section; Histerotomy; Delivery, Obstetric

**RESUMO**

**Introdução** – A duração de um ato operatório é de suma importância para o resultado no pós-operatório. Na cesariana não seria diferente. Este trabalho procurou, através da revisão bibliográfica, uma relação entre os mais diversos fatores que podem interferir no tempo despendido para realização do parto abdominal. **Objetivo** – Avaliar a relação entre certos fatores com a duração do tempo cirúrgico gasto na cesariana. **Método -** Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores: cesariana, cirurgia obstétrica, tempo operatório, complicações cirúrgicas. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 10 anos, sendo selecionados 19 artigos para o trabalho. **Resultados** – A bibliografia encontrada não mostrou uma relação direta com as mais diversas indicações da cesariana. As duas exceções foram a gemelaridade e a obesidade materna, mas foi enfática em citar os acidentes hemorrágicos per-operatórios, a equipe cirúrgica, a peritonização e o fechamento do tecido celular subcutâneo como fatores influentes no tempo. Além disso, cita a curva de aprendizado na residência médica como importante variável. **Conclusões** – Nos casos de gemelaridade, obesidade materna, curva inicial de aprendizado da cesariana, necessidade de peritonização e fechamento do tecido celular subcutâneo, devemos esperar um maior tempo cirúrgico, e por isso preparar melhor a equipe e os insumos cirúrgicos.

**SUMMARY**

**Introduction -** The duration of an operative act is of paramount importance for the postoperative result. The cesarean section wouldn't be different. This work sought, through the bibliographic review, a relation among the most diverse factors that can

[1] Aluno de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor titular em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

interfere in the time spent to perform abdominal delivery. **Objective -** To evaluate the relationship between certain factors and the duration of surgical time spent in the cesarean section. **Method -** Search in the main search sites in Medicine, using as descriptors: cesarean section, obstetric surgery, operative time, surgical complications. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years, being selected 19 articles for the work. **Results -** The literature did not show a direct relation with the most diverse indications of cesarean section. The two exceptions were twinning and maternal obesity, but it was emphatic in citing peroperative haemorrhagic accidents, surgical staff, peritonization, and closure of subcutaneous tissue as influencing factors in time. In addition, he cites the learning curve in medical residency as an important variable. **Conclusions -** In cases of twinning, maternal obesity, initial cesarean learning curve, need for peritonization and closure of the subcutaneous tissue, we should expect a longer surgical time, and therefore better prepare the team and the surgical supplies.

## INTRODUÇÃO

A cesariana é considerada uma cirurgia de fácil execução, primando pelo curto tempo necessário para o término. Este trabalho pretende abordar de que forma diversos fatores, entre eles indicações da cesárea e intercorrências durante o procedimento, podem prolongar o tempo cirúrgico da cesárea, partindo da hipótese que em alguns casos a cirurgia pode ser mais demorada, como em mulheres com sobrepeso, cesárea por gemelaridade, hemorragia durante o ato operatório e a formação da equipe cirúrgica.

Uma outra vertente da importância do tempo cirúrgico, é a possibilidade de uma hipotensão durante a cesariana sob raquianestesia. Diversos fatores desempenham um papel na alteração da incidência e gravidade da hipotensão. O necessário decúbito dorsal contribui para a compressão da veia cava, que contribui mais ainda para a hipotensão. Como o tratamento medicamentoso (vasopressores como a fenilefrina) atravessa a barreira placentária, pode causar alterações na fisiologia fetal afetando escores como o índice de Apgar ou neurocomportamentais. Portanto, a demora em retirar o feto tem impacto negativo sobre o produto conceptual.[1]

Além disso, para o sistema de saúde de um país, as despesas hospitalares são muito importantes. Wakean et al relatam este aspecto nos Estados Unidos. Os autores descreveram dados da *Nationwide Inpatient Sample* de 2001-2011 para cinco operações eletivas: colectomia, revascularização do miocárdio, artroplastia total do joelho, cesárea

e ressecção pulmonar. Os valores gastos para estes procedimentos foram calculados, em relação aos valores esperados, foram 14,9 vezes para colectomia, 5,5 vezes para cirurgia de revascularização miocárdica, 12,5 vezes para ressecção pulmonar, 10,6 vezes para artroplastia total do joelho e 28,0 vezes para cesariana. Com certeza este excesso de gastos, tem como uma de suas causas, o tempo gasto na cirurgia.[2]

No mundo, o número de cesariana vem crescendo expressivamente. Este aumento vem sendo criticado por especialistas, sendo um dos pontos abordados contra esta intervenção cirúrgica o tempo de duração, o qual, por vezes, é maior que o tempo despendido em um parto vaginal. Esta demora em resolver o parto acarreta uma maior probabilidade de uma série de eventos graves, como dor pélvica crônica, tromboembolismo, infecção, complicações cardiovasculares.[2]

Em relação a dor crônica pós-cirúrgica, Jin J et al. consideraram que é um importante problema clínico que pode estar associado a prejuízos nas atividades da vida diária e diminuição da qualidade de vida. Embora a cesárea seja uma das operações mais comumente realizadas, a dor crônica após a cirurgia não foi bem estudada. Sua relação com o tempo gasto na operação parece ter uma importância a ser estudada. Os autores investigaram fatores demográficos e psicológicos pré-operatórios, fatores clínicos intraoperatórios e dor aguda pós-operatória em uma coorte de 527 mulheres submetidas à cesariana. As mulheres foram entrevistadas e completaram questionários de dor após três, seis e 12 meses. As perguntas foram sobre a intensidade da dor, frequência e localização, bem como tratamento médico e impacto na vida diária. Os preditores independentes da dor aos três meses incluíam maior média de intensidade de dor ao movimento dentro de 24 h de pós-operatório, depressão pré-operatória e maior duração da cirurgia. Aos seis meses, a dor mais intensa durante a deambulação nas primeiras 24 h da cirurgia e depressão pré-operatória foram preditivos de persistência da dor. Dor persistente após um ano relacionou-se com dor forte nas primeiras 24 horas. Uma das conclusões mais importantes foi o tempo cirúrgico, e os autores sugerem estudos prospectivos maiores para confirmar a observação de seu trabalho.[3]

A cesariana é a mais comum cirurgia abdominal, devendo ser feita com rapidez, devido ao risco de hemorragia e suas possíveis complicações. Assim, Usluog et al., apenas para citar um exemplo, aceitam a premissa fisiológica que as plaquetas constituem a primeira linha de defesa contra a perda de integridade vascular e desempenham um papel importante na garantia da funcionalidade hemostática em distúrbios hemorrágicos e de coagulação. O aumento de plaquetas durante a cesárea e

inflamação de baixo grau devido à cirurgia abdominal aumentam a síntese de citocinas. É provável que estas citocinas aumentem a contagem de plaquetas e o aumento do volume médio das plaquetas (MVP) após a cesariana, aumentando o risco de puérperas com complicações como infecção, hemorragia, lesão de órgãos, e coágulo sanguíneo nos vasos, em comparação com o parto vaginal. Os autores colocam o tempo operatório como fator interveniente importante para o aparecimento deste efeito plaquetário.[4]

Na clínica obstétrica, algumas condutas cirúrgicas se firmaram, reduzindo o tempo cirúrgico. A mais importante, ao nosso ver, foi não suturar os dois folhetos do peritônio, atitude já bastante aceita na cirurgia geral. O peritônio é formado por duas membranas, visceral (cobre a superfície externa dos órgãos) e parietal (cobre a cavidade abdominopélvica). No trabalho de Kurek et al, foram apresentados estudos que mostraram os benefícios a curto prazo do não fechamento do peritônio, como menor tempo cirúrgico, recuperação pós-operatória mais rápida, menor utilização de analgésicos narcóticos, mobilização e ingesta oral mais precoce. Além disso, o mesmo trabalho tem o objetivo de avaliar o efeito de cada técnica de fechamento peritoneal e a relação entre dor pós-operatória e sinais vitais.[5]

Estes são alguns exemplos que justificam a preocupação deste trabalho com o tempo operatório despendido na cesariana. Assim, quanto menor o tempo cirúrgico, melhor será a recuperação materna e menor o risco de complicações.

## OBJETIVOS

Analisar os fatores que podem influenciar no tempo despendido na realização do procedimento cirúrgico da cesariana.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 10 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, onde foram selecionados 19 artigos de um montante de 25, sendo quatro descartados por não contemplarem o assunto abordado de forma substancial. Foram usando os seguintes descritores: cesariana; cirurgia obstétrica; tempo operatório; complicações cirúrgicas.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem a explicação da estratégia adotada para cirurgias mais demoradas, sua finalidade diante do maior tempo esperado e as séries de casos apresentados.

## RESULTADOS

Inicialmente, a intenção do trabalho era relacionar as indicações das cesarianas com maior ou menor tempo de cirurgia, no entanto, não foi encontrado na bibliografia nenhum estudo que fizesse tal relação. Assim, o que encontramos foram situações genéricas com a paciente, complicações per-operatórias e variações das técnicas cirúrgicas. São estes os pontos que abordaremos nesta revisão.

Um dos primeiros pontos que devemos levar em consideração quando analisamos o tempo operatório na cesariana, é a hemorragia que pode ter graus variáveis de intensidade. Souza et al., em trabalho apresentado em nosso país, avaliaram a perda sanguínea em cesáreas com tentativa prévia de indução do parto com misoprostol, procedimento muito utilizado na atualidade. Realizaram estudo prospectivo observacional com 101 gestantes com indicação para indução do trabalho de parto, as quais foram avaliadas pela dosagem de hemoglobina pré e pós-parto para estimativa da perda sanguínea no parto. O grupo controle foi composto por 30 pacientes que se submeteram à cesárea eletiva. Os resultados não mostraram diferenças significativas entre os níveis de hemoglobina pré e pós-parto permitindo a conclusão que a indução do parto com misoprostol não altera a perda sanguínea durante a cesariana.[6]

Em seu trabalho Saad et al. aborda sobre o prolongamento da incisão uterina. Os autores atualizaram as evidências disponíveis sobre os resultados após o parto cesárea, utilizando uma abertura bidigital contra abertura com bisturi da incisão uterina. Consultaram o banco de dados do PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, de 1946 a dezembro de 2013), o Banco de Dados da Biblioteca Cochrane de Revisões Sistemáticas, ClinicalTrials.gov e Web of Science. O resultado primário foi a ocorrência de extensões não intencionais. Os desfechos secundários foram queda no hematócrito ou hemoglobina e estimativa de perda de sangue materno, necessidade de transfusão, tempo operatório, uso de uterotônicos, taxa de endometrite e tempo operatório.[7]

Os resultados incuíram seis ensaios clínicos randomizados (2908 pacientes). A técnica de ampliação com bisturi foi associada com menor queda no hematócrito e hemoglobina no pós-operatório, menor taxa de extensões não intencionais (risco relativo agrupado, 0,47; P <0,05), e um tempo operatório mais curto ( menos 2 minutos; P <0,05). Menor perda de sangue estimada também foi observada, mas a diferença não foi significativa Não houve diferenças nas taxas de transfusão de sangue, endometrite, uso de uterotônicos. Os autores recomendaram que esta técnica seja utilizada como rotina.[7]

Outra variável que pode ter uma interferência no tempo necessário para a

realização de uma cesariana é o tipo de anestesia. Entretanto, os trabalhos mostram que com a padronização da raquianestesia, esta diferença não acontece. Saygi et al. demonstraram esta afirmativa em trabalho realizado na Turquia e publicado em periódico brasileiro. Os autores compararam os efeitos da anestesia geral e da raquianestesia sobre os resultados maternos e fetais em casos de gestação única e no termo, todas submetidas a cesariana eletiva. O desenho do estudo foi de ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado com 100 pacientes que se submeteram à cesariana por indicação eletiva, sendo metade com cada tipo de anestesia.[8]

Os resultados para restabelecimento da peristalse, eliminação de gases intestinais e queda da hemoglobina foram os parâmetros significativamente maiores a favor da anestesia geral. Os valores médios de hematócrito e hemoglobina na 24ª hora, o volume de urina na primeira hora de pós-operatório ($p < 0,001$) e o índice de Apgar no primeiro minuto se mostraram favoráveis à raquianestesia. O desfecho tempo de cirurgia foi considerado não significativo.[8]

A gemelaridade deve ser respeitada pelos mais diversos aspectos que podem complicar o parto, quer seja vaginal ou abdominal. Na cesariana existem dois momentos fundamentais para a equipe de saúde envolvida: a extração fetal e o pós-operatório em suas primeiras horas pela hemorragia que pode acontecer. Para exemplificar foi escolhido o artigo de Jonsson, que realizou um coorte de gestações gemelares ≥ 34 semanas, planejadas para parto vaginal, de dois hospitais universitários na Suécia. Os dados foram coletados dos prontuários durante os períodos de 1994 (Örebro) e 2004 (Uppsala) até 2013. Durante o período do estudo, houve 78.180 nascidos vivos, sendo 1.282 gêmeos. As mulheres com cesarianas prévias foram excluídas do estudo.[9]

Os resultados apresentaram 462 gestações gemelares, sendo 220 (48%) com indução do parto e 242 (52%) um parto espontâneo. A indução do parto aumentou o risco de cesárea em 90% em comparação com o início do trabalho de parto espontâneo (RR=1,9, IC95% 1,1-3,5) e, quando o amadurecimento cervical foi usado, o risco aumentou mais de duas vezes (RR=2,5, IC95% 1,2-5,3). Analisando estas cesarianas, estes autores acrescentaram o fato do tempo cirúrgico, que só por ser gemelar já é aumentado, e ganha mais importância quando a indução do parto foi a conduta adotada.[9]

Analisando tempo operatório de forma geral, encontramos artigo de Harris et al. que entendem que a duração da cesariana é um componente integral do projeto de protocolos de fluxo de trabalho apropriados e da garantia da disponibilidade adequada do gestor, levando em consideração fatores que supomos que seriam influentes, como

tipo de instituição hospitalar, região do país, hora do dia, volume do caso e características do paciente.[10]

Um total de 205 332 casos foram incluídos na análise final. A maioria desses casos foi proveniente de hospitais comunitários de médio porte nos Estados Unidos (50,8%). A duração média e mediana da cesariana foi de 115 e 79 minutos, respectivamente. A duração foi mais prolongada para casos realizados em hospitais universitários (143 minutos). A duração do caso variou de maneira significativa com base no tipo de instituição hospitalar, na presença ou não de um anestesista enfermeiro registrado e no tipo de anestesia. As diferenças obstétricas não foram clinicamente significativas em relação às outras variáveis estudadas.[10]

Olhando a questão de forma mais específica sobre a paridade das pacientes, certamente temos que admitir que o tempo operatório é diretamente proporcional ao número de cesarianas prévias. Gonzalez et al. e um grupo de anestesistas, que dependendo da estimativa de tempo cirúrgico, procuravam a escolha da técnica anestésica ideal e que pudesse servir de protocolo. Foi realizada uma revisão retrospectiva de todas as 1348 cesáreas realizadas em um hospital acadêmico em 2011. O desfecho primário foi o tempo operatório médio para primeira, segunda, terceira e quarta ou mais cesáreas. O objetivo secundário foi identificar fatores que influenciam o tempo operatório. As variáveis incluíram idade, índice de massa corporal, cirurgia prévia, idade gestacional, urgência de parto cesáreo, tipo de anestesia, experiência do cirurgião, e realização de ligadura tubária concomitante.[11]

Os tempos operatórios médios (desvio padrão) para a primeira (n = 857), segunda (n = 353), terceira (n = 108) e quarta ou mais (n = 30) cesáreas foram de 56 (19), 60 (19), 69 (28) e 82 (31) minutos, respectivamente (p <0,0001, todos os grupos diferentes). O estado de emergência do caso e a idade gestacional prolongada foram associados a tempos operatórios mais curtos. Maior índice de massa corporal, cirurgião menos experiente, número de camadas fechadas e laqueadura aumentaram os tempos operatórios.[11]

Uma descoberta importante em nosso trabalho, ratificando as indicações para a indução do parto ao invés da opção direta pela cesariana, é ilustrada pelo artigo de Nicholson et al. os quais utilizaram como desenho de estudo um coorte retrospectivo para comparar os resultados de 100 mulheres, que foram expostas ao método alternativo de cuidados (consiste em um trabalho de parto induzido com intuito de prevenir gestações prolongadas e envelhecimento placentário), e comparados com os resultados

de 300 mulheres com conduta protocolar escolhidas aleatoriamente. O desfecho primário foi a taxa de parto cesárea e o secundário as taxas de internação em unidade de terapia intensiva neonatal, o baixo índice de Apgar em 1º e 5º minutos e trauma perineal maior. Os resultados mostraram uso mais frequente de prostaglandinas para o amadurecimento cervical (32% vs. 13%, p <0,001), e menor taxa de parto cesáreo (7% vs. 20,3%, p = 0,002). As mulheres expostas à indução não experimentaram taxas mais altas de outros desfechos adversos ao nascimento. Além disso como achado do trabalho, observaram que o tempo operatório era menor neste grupo.[12]

No que diz respeito às variações das técnicas cirúrgicas, citamos o trabalho de Kurek et al que aborda os efeitos do fechamento ou não do peritônio e sua relação com os sinais vitais. Para isso, ele randomizou um grupo de 133 gestantes em quatro grupos: fechamento de peritônio parietal apenas (grupo 1; n = 32), fechamento de peritônio visceral e parietal (grupo 2; n = 32), sem fechamento de peritônio (grupo 3; n = 32) e fechamento somente do peritônio visceral (grupo 4; n = 32). Todos as participantes foram monitoradas p8ara pressão arterial, pulso e débito urinário durante o primeiro dia de pós-operatório. A dor pós-operatória foi medida por meio da Escala Visual Analógica aplicada de 6 a 24 horas após a cirurgia. O retorno da função intestinal foi medido a partir do final da operação até a primeira passagem de flatos. Tempo de operação, hemoglobina pré e pós-operatória, complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar e osmolaridade da urina no pós-operatório foram observados.[5]

Os resultados mostraram que a duração média da cirurgia foi significativamente maior no grupo 2. A diurese foi encontrada significativamente diminuída neste grupo, enquanto a taxa de pulso e pressão arterial sistólica e diastólica foram significativamente maiores. O fechamento de ambos os peritônios foi associado com maior dor pós-operatória. Com estes dados os autores concluíram que o fechamento da membrana visceral e parietal na cesariana deve ser evitado em mulheres com distúrbios hipertensivos, anormalidades da função renal e disfunção autonômica devido ao aumento da dor pós-operatória e à hiperatividade simpática associada. Alguns autores se permitiram afirmar que a excepcionalidade (obesidade, sangramento local) seria a regra.[5]

Para finalizar a apresentação de artigos que consideramos de importância na influencia sobre o tempo operatório, citamos artigo de Graaf et al. que se preocupara com o resultado estético para duas etapas da técnica cirúrgica: fechar ou não o tecido celular sub-cutâneo, e comparar a utilização de grampos ou pontos na pele. Foi realizado

um estudo prospectivo, controlado randomizado para avaliar o resultado cosmético de diferentes técnicas para o fechamento da pele após cesarianas de primigestas holandesas. O resultado estético foi avaliado pela Escala de Avaliação de Cicatrizes de Pacientes e Observadores (POSAS).[13]

Os resultados incluíram 124 mulheres. No grupo de pontos, 63% [39/62] mulheres julgaram a cicatriz como satisfatória, contra 63% [38/60] no grupo de grampos (RR 1,01; IC95% 0,64-1,6). Portanto sem diferença significativa. Quando a camada de gordura subcutânea foi fechada, 52% [33/63] das mulheres classificaram a cicatriz como satisfatória, contra 75% [44/59] das mulheres nas quais a camada de gordura não foi fechada separadamente (RR 0,53; 95% CI 0,32-0,89). Neste ponto favorecimento à técnica de não se dar pontos no tecido celular. Esse efeito foi independente da espessura subcutânea (valor p para interação 0,64). Dos desfechos secundários, o fechamento subcutâneo da camada de gordura foi associado a um tempo de internação mais longo (mediana de 4 dias; IQR 3-5 versus 3 dias; IQR 3-5, p-valor 0,023). Os autores concluíram que a escolha de grampos ou pontos não afeta o resultado estético após uma cesariana. O fechamento da camada de gordura subcutânea, no entanto, afeta negativamente o resultado estético e está associado a um maior tempo de internação.[13]

A obesidade é um dos fatores que não permitem muito controle no tempo operatório. Nestes casos algumas outras condutas devem ser adotadas. Uma delas é uma cobertura antibiótica mais alargada e com drogas com maior espectro de ação. Com esta filosofia é que Valent et al. apresentaram seu ensaio clínico cujo objetivo foi determinar as taxas de infecção do sítio cirúrgico entre mulheres obesas que recebem tratamento profilático oral cefalexina e metronidazol versus placebo por 48 horas após o parto cesáreo. As pacientes tinham índice de massa corpórea (IMC) acima de 30. Os dois grupos receberam a antibioticoprofilaxia de rotina (1 grama de cefalosporina pré-operatória intravenosa).[14]

O desfecho primário foi a presença de infecção dentro de 30 dias após o parto cesáreo. Entre 403 participantes randomizados que foram incluídos (média do IMC 39,7 [SD, 7,8]), 382 (94,6%) completaram o estudo. A taxa global de infecção foi 10,9% (IC 95%, 7,9% -14,0%). A infecção do sítio cirúrgico foi diagnosticada em 13 mulheres (6,4%) grupo cefalexina/metronidazol contra 31 mulheres (15,4%) no grupo placebo caracterizando um risco relativo de 0,41 [IC 95%, 0,22-0,77]; P = 0,01). Portanto este é somente um exemplo que ratifica a obesidade como um fator interveniente que deve ser considerado no momento da realização da cesariana.[14]

O trabalho de Smrtka et al. envolveu o programa de especialização de residência médica. Os autores partem da decisão do Conselho de Credenciamento de Graduação em Educação Médica nos Estados Unidos, que limitou, em 2003, as horas de trabalho do residente para 80 horas por semana. Mais de uma década depois, o efeito dos limites na competência clínica dos residentes não é totalmente compreendido. Os autores procuraram avaliar o efeito das restrições de horas de serviço no desempenho do residente de uma cesariana não complicada. Revisaram as cesarianas de primigestas não complicadas no Hospital da Universidade de Duke após 34 semanas de gestação, entre 2003 e 2011. O nível de treinamento do residente, o índice de massa corporal, a perda estimada de sangue e o método de fechamento da pele foram controlados por um modelo de regressão.[15]

Foram identificados 444 partos que preencheram os critérios do estudo. O tempo operatório médio (DP) total em 2003-2004 foi de 43,3 (14,3) minutos e 59,6 (10,7) minutos em 2010-2011 (P <0,001). A regressão multivariada demonstrou um aumento no tempo operatório total de 1,9 min / ano (P <0,001), mas nenhuma mudança na incisão. O maior aumento do tempo operatório foi observado entre os residentes mais jovens (2,0 min / ano, P <0,001) em comparação com os residentes mais velhos (1,2 min / ano, P = 0,06). Os autores concluíram que desde 2003, houve um aumento de quase 20 minutos no tempo necessário para uma cesariana de rotina. Não está claro se as descobertas se devem a uma mudança nas horas de serviço de residência ou a outro aspecto do treinamento dos profissionais em formação.[15]

## DISCUSSÃO

Começamos esta discussão valorizando as técnicas operatórias que podem ter alguma influencia sobre o tempo cirúrgico. Um dos exemplos encontrados foi a forma de se prolongar a incisão uterina na vigência de uma dificuldade de retirada do feto. Saad et al. valorizaram este aspecto em seu trabalho.[7] Com o aumento da incisão, há necessidade de um maior poder hemostático, sendo essa uma função plaquetária. As plaquetas, após perda por hemostasia, começam a ser reproduzidas na medula óssea para manter o seu número, mas estas plaquetas têm tamanho maior que a média (aumento do volume médio de plaquetas -MPV), que por liberar mais tromboxano, afeta o endotélio, íntima, macrófagos e músculo liso e leva à forte agregação e vasoconstrição, fazendo controle da hemorragia.[4]

O estudo de Saad et al.  nos apresenta uma comparação entre a incisão uterina

na cesariana feita com bisturi e bidigital. Nessa revisão bibliográfica concluiu-se que a incisão feita com bisturi causou menos sangramento, além de um menor tempo cirúrgico quando comparado com a bigital.[7] Outro estudo, feito por Souza et al. apresenta uma avaliação de sangramento na cesariana em pacientes que passaram por uma tentativa de indução prévia com uso de misoprostol, onde se concluiu que seu uso prévio não influencia na hemorragia intraoperatória.[6] Assim, verificamos que ambos os autores avaliram fatores que influenciam na hemorragia. Enquanto que o primeiro autor citado neste parágrafo nos apresenta um fator que reduz a hemorragia, o segundo autor nos apresenta um fator que nao tem influencia direta confirmada.

Outro aspecto que deve ser discutido é a respeito das técinas cirúrgicas, tanto iniciais como finais. Rossouw et al. estudaram este aspecto em 1120 cesarianas, onde 77,2% foi indicada como emergencia, nas quais foram realizadas de forma rápida a abertura de todos os planos cirúrgicos. Os autores observaram mais aderencias nestas cesarianas o que consequentemente aumenta o tempo cirúrgico nas cesáreas subsequentes. Portanto, devemos obedecer os planos e procurar a rapidez com respeito a eles, mesmo em casos de emergência.[16] O estudo feito por Kurek et al. apresenta que o não fechamento do peritôneo é benéfico por propiciar uma tempo cirurgico menor e uma recuperação pós operatória mais rápida.[5] Assim, concluimos que as técnicas cirurgicas certas tanto no início quanto no final da cesarina impactam de forma positiva na duração da cirurgia, ou seja, proporciona um menor tempo de duração.

Os autores Calfee & Grunembal em editorial recente relacionam obesidade e infecção puerperal. No estudo, tais autores lembram que a cesariana é a maior causa de infecção puerperal nos Estados Unidos. Em revisão sistemática afirmaram que os fatores associados a esta evolução são cirurgia de emergência, início do trabalho de parto antes da cesariana, ruptura prematura de membrana, tipo de ferida cirúrgica, duração do procedimento e obesidade. Entre essas, a obesidade é o fator de risco mais comum e 24,8% das mulheres que tiveram filhos nos Estados Unidos em 2014 eram obesas (índice de massa corporal > 29,9). Os autores ratificam a profilaxia antimicrobiana alargada nestas pacientes, conduta adotada pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas.[17] Concordando com essa ideia, Valent et al. através do seu ensaio clínico concluiram que o uso da antibioticoprofilaxia em gestantes obesas diminui as taxas de infecção pós-cirúrgica.[14]

Faucett & Metz confirmam as conclusões dos trabalhos anteriores, afirmando que a obesidade na gravidez confere morbidade tanto para a mãe quanto para o neonato. As

mulheres obesas correm maior risco de parto cesáreo, parto vaginal operatório e tentativa fracassada de parto após parto cesáreo. Está associada à hemorragia, infecção e complicações tromboembólicas no período periparto. O risco dessas complicações aumenta com o aumento do índice de massa corporal materna. O tempo cirúrgico estará sempre aumentado, exigindo equipe mais experiente.[18]

Não podemos deixar de discutir uma variável muito importante: a equipe de saúde envolvida na cesariana. Mourad et al. estimar o efeito da participação dos residentes em Medicina nos desfechos de mulheres submetidas a cesarianas. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de pacientes submetidas a terceira ou mais partos cesáreos entre 2005 e 2014. Foram comparados dois grupos: cirurgia realizada por dois médicos experientes e outro com um residente auxiliando o cirurgião.[19]

Foram incluídos 370 pacientes, sendo 189 (51%) com dois experientes e 181 (49%) com um experiente e um residente. O tempo operatório médio foi ligeiramente, mas significativamente menor no primeiro grupo (60,9 ± 17,3), em comparação com 62,5 ± 18,3 minutos no segundo grupo (p = 0,038). No entanto, não houve diferenças significativas nos desfechos medidos entre os grupos, incluindo complicações da ferida, perda sanguínea (estimada e queda na hemoglobina), transfusão de sangue, morbidade materna importante (histerectomia, cistotomia, lesão intestinal, internação na unidade de terapia intensiva, trombose, reoperação, morte), endometrite pós-operatória e dias de pós-operatório no hospital. A participação dos residentes não afeta negativamente os resultados em pacientes submetidas à cesariana. Os residentes devem ser incluídos nesses casos complicados porque podem obter uma experiência de aprendizado significativa sem comprometer a segurança do paciente.[19]

O estudo apresentado por Smrtka et al. demonstra que desde 2003 quando houve uma limitação na carga horária dos residentes nos Estados Unidos, o tempo cirúrgico de uma cesariana de rotina aumentou, porém não se tal aumento tem relação com o treinamento ou a diminuição da sua carga horária.[15] Assim, tanto Mourad et al. como Smrtka et al. concordam que os residentes influenciam diretamente no tempo cirúrgico.

Um ponto importante que vale ressaltar é a relação entre o tipo de anestesia com a duração da cesariana. Em um estudo feito por Saygi et al. foi feita uma comparação entre o uso da raquianestesia com a anestesia geral, não havendo diferença entre os dois tipos na duração cirúrgica. Contudo, a raquianestesia foi apontada pelo autor como sendo a melhor escolha por proporcionar valores melhores de hematócrito, hemoglobina, volume de urina na primeira hora e APGAR no primeiro minuto.[8]

Além disso, é importante ressaltarmos que a gemelaridade também influencia diretamente o tempo cirúrgico. O trabalho apresentado por Jonsson nos mostra que o parto de gemelares apresenta um tempo cirúrgico maior e que quando o parto é induzido esse tempo se torna ainda maior.[9]

## CONCLUSÕES

A obesidade materna, a gemelaridade, as aderências e os acidentes hemorrágicos são os principais fatores que interferem no tempo cirúrgico.

A curva de aprendizado na residência médica é inversamente proporcional com o tempo despendido na cesariana.

Definitivamente a peritonização e o fechamento do tecido celular subcutâneo devem ser evitados, exceção feita aos casos onde ocorra sangramento nestas etapas. A desconsideração dos planos anatômicos não deve ser trocada pela rapidez da cirurgia.

## REFERÊNCIAS

1. Mitra JK, Roy J, Bhattacharyva, Yunus M, Lyngdoh NM.Changing trends in the management of hypotension following spinal anesthesia in cesarean section. J Postgrad Med.2013;59(2):123-7.
2. Wakean E, Molina G, Shan N, Lipsitz SR, Chang DC, Gawande AA et al. Variation in the cost of 5 common operations in the United States. Surgery.2017; 162(3):592-604.
3. Jin J, Peng L, Chen Q, Zhang D, Ren L et al. Prevalence and risk factors for chronic pain following cesarean section: a prospective study. BMC Anesthesiol.2016;16(1): 99.
4. Uslog BI, Kaygusuz I, Simavli S, Eser A, Inegol I.Effects of cesarean section on mean platelet volume. Platelets,2015;26(7):657–660.
5. Kurek ME, Özkaya E, Tarhan T, Seyma I, Eroglu S, Kahraman S et al. Effects of closure versus non-closure of the visceral and parietal peritoneum at cesarean.. section: does it have any effect on postoperative vital signs? A prospective randomized study. J Matern Fetal Neon Med.2017;30(8):922-926
6. Souza PCP, Damasceno KSA, Junior EA,,Junior CAA, Feitosa FEL. Can the Induction of Labor with Misoprostol Increase Maternal Blood Loss? Rev Bras Ginecol Obstet.2017;39(2):53-7.
7. Saad AF, Rahmann M, Constatine MM, Saade GR. Blunt versus sharp uterine incision expansion during low transverse cesarean delivery: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol.2014;211(6):684.e1-11.
8. Saygi AI, Ozdamar O, Gun I, Emirkadi H, Mungen E, Akpak YK. Comparison of maternal and fetal outcomes among patients undergoing cesarean section under general and spinal anesthesia: a randomized clinical trial. Sao Paulo Med J.2015;133(3):227-34.
9. Jonsson M. Induction of twin pregnancy and the risk of caesarean delivery: a cohort study. Preg Childb.2015;15:136-40.
10. Harris MJ, Gabrial RA, Dutton RP, Urman RD. A retrospective analysis of factors associated with anesthetic case duration for cesarean deliveries. Int J Obstet

Anesth.2018;34:42-49.
11. Gonzalez AF, Meng ML, Danhaki V, Kim M, Miller R, Smiley R. A study of factors influencing surgical cesarean delivery times in an academic tertiary center. Int J Obstet Anesth.2018;34:50-55.
12. Nicholson JM, Cronholm P, Kellar LC, Stenson MH, Macones GA. The Association between Increased Use of Labor Induction and Reduced Rate of Cesarean Delivery. J Women's Health.2009;18(11):1750-8.
13. de Graaf IM, Oude RK, Wiersma IC, Donker ME, Mol BW, Pajkrt E. Techniques for wound closure at caesarean section: a randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2012;165(1):47-52.
14. Valent AM, DeArmond C, Houston JM, Reddy S, Masters HR, Gold A et al. Effect of Post–Cesarean Delivery Oral Cephalexin and Metronidazole on Surgical Site Infection Among ObeseWomen a Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(11):1026-1034.
15. Smrtka MP, Gunatilake RP, Benjamin Y, Miao L, Lan B, Brancazio LR et al. ncrease in Cesarean Operative Time Following Institution of the 80-Hour Workweek.
16. J Grad Med Educ.2015;7(3):369-75
17. Rossouw JN, Hall D, Harvey J. Time between skin incision and delivery during cesarean. Int J Gynaecol Obstet.2013;121(1):82-5.
18. Calfee DP, Grunebaum A. Postoperative Antimicrobial Prophylaxis Following Cesarean Delivery in ObeseWomen An Exception to the Rule? JAMA;2017;318(11):1012-3. (
19. Faucett A M, Metz TD. Delivery of the obese gravida. Clin Obstet Gynecol.2016;59(1):180-92.
20. Mourad M, Gupta S, Rebarber A, Saltzman DH, Fox NS. Effect of residente participation on outcomes in high-order cesarean deliveries. Obstet Gynecol.2015;126(Suppl4):21S-6S.

# OS EFEITOS DO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS (IBP) NA MUCOSA GÁSTRICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

*THE EFFECTS OF LONG-TERM PRONTON PUMP INHIBITOR (PPI) USE IN GASTRIC MUCOSA: A NARRATIVE REVIEW*

***Carolina R Santos[1]; Luciana V Pereira[2]***

Descritores: inibidor de bomba de prótons; hiperplasia celular; gastrite atrófica; câncer gástrico.
Keywords: proton pump inhibitor; cell hyperplasia; gastric atrophy; gasctric cancer.

**RESUMO**

**Introdução:** Os inibidores de bomba de prótons (IBPs) são medicamentos extremamente eficazes em reduzir a secreção ácido-gástrica. Eles são amplamente usados na prática clínica, indicados no tratamento de inúmeras condições. Embora eles sejam considerados seguros, recentemente muitos estudos vêm alertando quanto aos seus efeitos prolongados na mucosa gástrica, sugerindo que seu uso a longo prazo possa ser um fator de risco isolado para o câncer gástrico (CG). **Objetivos:** Apontar as consequências do uso prolongado de IBP na mucosa gástrica e investigar se o uso prolongado de IBP é fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-malignas/malignas. **Métodos:** Revisão bibliográfica narrativa dos últimos 5 anos nas plataformas Google Acadêmico, Cochrane Library, SciELO e PubMed. **Resultados**: A hipocloridria induzida farmacologicamente provoca uma hipergastrinemia sérica. A gastrina induz a proliferação celular e sua elevação está relacionada a hiperplasia de células ECL. Os IBPs elevam o pH gástrico permitindo a colonização bacteriana, principalmente em condições de má higiene e na não erradicação da H. pylori. As bactérias são capazes de converter os nitratos dietéticos em compostos N-nitros mutagênicos. A inflamação crônica causa dano celular, com aumento de radicais livres, redução nos níveis de vitamina C e aumento no turnover celular. A metaplasia intestinal e displasia ocorrem mais comumente nessas condições. **Conclusões:** Quanto a associação entre o uso prolongado de IBP e o CG os resultados são conflitantes. A presença de fatores de confusão e número limitado de estudos são um obstáculo que podem enviesar as análises de associação.

[1] Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
[2] Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

**ABTRACT**

**Introduction:** Proton pump inhibitors (PPIs) are extremely effective drugs in reducing acid-gastric secretion. They are widely used in clinical practice, indicated in the treatment of numerous conditions. Although they are considered safe, many studies have recently warned of its prolonged effects on the gastric mucosa, suggesting that its long-term use may be an isolated risk factor for gastric cancer (CG). **Objectives:** To point out the consequences of prolonged use of PPIs in the gastric mucosa and to investigate whether the prolonged use of PPIs is a risk factor for the development of premalignant / malignant lesions. **Methods**: Narrative bibliographic review of the last 5 years in the Google Scholar platforms, Cochrane Library, SciELO and PubMed. **Results:** Pharmacologically induced hypochlorhydria cause serum hypergastrinemia. Gastrin induces cell proliferation and its elevation is related to ECL cell hyperplasia. The PPIs raise the gastric pH allowing bacterial colonization, mainly in conditions of poor hygiene and non-eradication of H. pylori. Bacteria are able to convert dietary nitrates into mutagenic N-nitros compounds. Chronic inflammation causes cellular damage, with increased free radicals, reduced vitamin C levels and increased cell turnover. Intestinal metaplasia and dysplasia occur most commonly in these conditions. **Conclusions:** Regarding the association between prolonged use of PPI and CG, the results are conflicting. The presence of confounding factors and a limited number of studies are an obstacle that can bias association analysis.

## INTRODUÇÃO

No estômago ocorrem os primeiros estágios da digestão. Ele é o responsável pelo armazenamento e pela mistura dos alimentos ao suco gástrico[1]. Anatomicamente ele é dividido em: cárdia, fundo, corpo e antro[2]. A parede gástrica é composta por 4 camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A superfície da mucosa é revestida por uma camada de células secretoras de muco cuja a função, em associação ao bicarbonato, é a citoproteção luminal contra o ácido clorídrico, ações enzimáticas e substâncias/patógenos que venham a ser ingeridos[1,3]. Mais profundamente na mucosa estão as glândulas oxínticas. Elas contêm células parietais e principais. Além disso, células endócrinas, células D contendo somatostatina e células enterocromafins-like (ECS) secretoras de histamina estão dispostas no epitélio oxíntico[1,2]. Na região do piloro estão as glândulas pilótricas que contêm células G produtoras de gastrina[3].

O eixo gastrina-ECS-célula parietal é a principal via de coordenação dos fatores envolvidos na secreção acidogástrica[4]. Primeiramente a gastrina é liberada pelas células

G, isso ocorre de forma mais acentuada após uma refeição em resposta ao conteúdo proteico no estômago[1,4]. A gastrina, por sua vez, atua de forma endócrina nos receptores gastrina/colecistoquinina (CCK2) estimulando a síntese de histamina por causar um efeito trófico nas células ECS[1]. A histamina irá atuar de forma parácrina nos receptores H2 das células parietais que consequentemente aumentaram a secreção de ácido clorídrico[1]. A produção de ácido pelas células parietais envolve uma enzima H+/K+ ATPase que pode ser inibida farmacologicamente[4].

O desequilíbrio entre a produção de ácido e a barreira protetora do estômago estão envolvidos na patogênese da ulcera gástrica, DRGE e lesões causadas pelos AINES[1,4]. A dispepsia é uma queixa muito frequente na prática clínica e muitas vezes é atribuída a uma dessas doenças[5]. Os IBP são medicamentos extremamente eficazes em reduzir a secreção gástrica e por isso são indicados nesses casos. Desde sua introdução no final dos anos 80, eles melhoraram drasticamente o tratamento médico de distúrbios gástricos relacionados ao ácido, como essas doenças são muito prevalentes, os IBP são uma das classes de medicamentos mais comumente prescritos em todo o mundo[4,5]. Embora eles sejam considerados seguros, sua eficácia e segurança para o uso a longo prazo permanecem inconclusivas. Estudos vêm alertando que o seu uso prolongado pode promover o desenvolvimento de lesões pré-malignas no estômago, o que pode, consequentemente, aumentar a ocorrência de câncer de estômago[6-16].

O câncer gástrico (CG) é o quarto câncer mais comum, e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo[5,6]. A classificação de Lauren divide o CG em dois tipos histológicos principais: intestinal ou difuso. Muitos estudos demonstraram que o tipo intestinal de CG é o tipo histológico mais comum entre a população idosa (acima de 50 anos) e que ele se desenvolve através de uma cascata de eventos bem conhecida (inflamação-metaplasia-displasia-carcinoma)[6]. A progressão é geralmente desencadeada pela colonização da mucosa pela Helicobacter pylori (Hp), que é um fator de risco mais que reconhecido para o CG. Histologicamente, a infecção causa uma gastrite atrófica, definida com base em resultados de biópsia indicando a presença de células inflamatórias crônicas e o desaparecimento das glândulas oxínticas[7]. Posteriormente, com a redução das glândulas, ocorre sua substituição por glândulas intestinais, assim desenvolve-se metaplasia intestinal na mucosa atrófica e acredita-se que isso compunha o plano de fundo no qual se desenvolvem as displasias e posterior carcinoma[6,7]. Outros fatores de risco associados ao CG envolvem aspectos nutricionais, ambientais e genéticos[5]. Exemplos: elevada ingestão de nitrato, presentes

em alimentos desidratados, defumados ou salgados (acredita-se que bactérias convertam esses nitratos em nitritos carcinogênicos); fatores que contribuam para colonização do estômago por bactérias exógenas (má higiene, má preservação dos alimentos, baixo status socioeconômico) e etnia (principalmente asiáticos).

Nesse contexto, as três principais preocupações em relação ao perfil de segurança a longo prazo dos IBP incluem os efeitos da hipergastrinemia prolongada (um excesso de gastrina no sangue)[6], os efeitos da hipocloridria crônica (redução do conteúdo de ácido clorídrico no suco gástrico)[7] e a possível associação dos IBP com atrofia gástrica[8]. Essas questões têm sido amplamente investigadas, mas os resultados são inconsistentes. Uma visão limitada sobre este problema leva a um dilema na tomada de decisão para prescrição de IBP a longo prazo. Por isso, as questões de segurança do tratamento prolongada com IBP precisam ser abordadas.

## OBJETIVOS

Como objetivo primário, temos: apontar as consequências do uso prolongado de IBP na mucosa gástrica; e como secundário: investigar se o uso prolongado de IBP é fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-malignas, como gastrite atrófica, metaplasia intestinal, hiperplasia de células enteroendócrinas (enterocromafins like – ECL) e displasia, além de câncer gástrico.

## MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, ou seja, uma forma de pesquisa que utiliza de fontes de informações bibliográficas ou de banco de dados eletrônicos para obtenção de resultados de pesquisas de outros autores, com o objetivo de fundamentar teoricamente um determinado objetivo. Além disso, não reproduz uma pesquisa direta com seres humanos, mas sim uma revisão crítica da literatura. Por isso, foi desnecessário o envio deste documento para o Comitê de Ética e Pesquisa. Após a formulação dos objetivos e descritores (inibidor de bomba de prótons; hiperplasia celular; gastrite atrófica; câncer gástrico), foi iniciada uma busca bibliográfica nas principais bases de dados: Google Acadêmico, Cochrane Library, SciELO e PubMed. Os descritores foram inseridos nas bases de dados de pesquisa de forma isolada ou combinada. Os artigos encontrados foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema e ano de publicação, dando-se preferência aos ensaios clínicos randomizados e meta analises publicadas nos últimos 5 anos. Os idiomas selecionados foram: inglês, português e espanhol. Os artigos que não discorressem sobre os efeitos

do IBP crônico na mucosa gástrica foram excluídos. Foram selecionados 34 artigos que se adequaram a pesquisa, após leitura analítica dos resumos foram escolhidos 16 artigos para uma leitura mais detalhada e completa, sendo que destes todos foram utilizados na confecção deste trabalho.

## DISCUSSÃO

A carcinogenicidade dos inibidores da bomba de prótons (IBP) tem sido extensivamente estudada em modelos animais. Há mais de 30 anos, estudos em camundongos já sinalizavam que a inibição profunda da secreção ácida no estômago de roedores poderia induzir tumores gástricos, pela superestimação secundária (hipergastrinemia) levando à hiperplasia de células enterocromafins like (ECL) como mecanismo geralmente aceito desse desfecho carcinogênico. A gastrina é um hormônio estimulatório, que aumenta a produção de ácido gástrico e leva ao crescimento celular[6,7.] Quando o ácido gástrico é suprimido, farmacologicamente, por exemplo, o menor pH intraluminal serve de estimulo para a produção de gastrina, que por sua vez promove a produção de ácido gástrico[4]. Os efeitos pró-crescimento da gastrina foram hipotetizados para justificar o potencial aumento do risco de câncer observados em diferentes tipos de órgãos em modelos animais, já que foram encontradas uma associação entre hipergastrinemia e tumores[7]. A relevância desses achados em humanos é desconhecida, mas a diferenciação de ECL também foi descrita em carcinomas gástricos humanos, particularmente no subtipo de anel de sinete[8].

No estudo de Lei Huang et al., um ensaio experimental randomizado, investigou-se a influência da gavagem a longo prazo de diferentes doses de omeprazol, um dos IBP mais clássicos, com / sem a co-estimulação por N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG), um composto N-nitroso, na mucosa estomacal de camundongos, para revelar se o omeprazol promove a carcinogênese e explorar qual seria o potencial mecanismo subjacente9. O estudo utilizou 66 ratos do sexo masculino divididos randomicamente em 6 grupos: grupo controle, baixa dose de omeprazol(30mg/kg), MNNG isoladamente, MNNG com baixa dose de omeprazol e MNNG com alta dose de omeprazol. Após 24 semanas, as concentrações de fosfatase ácida (ACP) e N-acetil-β-D-glicosaminidase (NAG) no soro e no baço foram examinados, e os níveis de p21 e mTOR no estômago foram detectados. Além disso, os camundongos foram sacrificados e o estômago (incluindo as suas porções anterior e glandular) retirado para observações microscópicas. Como resultados, na porção anterior do estômago, mais carcinomas

foram observados nos grupos tratados com MNNG mais baixa (36,4% vs. 9,1%, P = 0,117) e alta (54,5% vs. 9,1%, P = 0,022) doses de omeprazol do que no grupo tratado com MNNG isoladamente. No estômago glandular, existia mais casos de hiperplasia atípica nos grupos tratados com MNNG mais baixa (54,5% vs. 36,4%, P = 0,012; 36,4% vs. 9,1%, P = 0,127) e alta (63,6% vs. 36,4%, P = 0,004; 36,4% vs. 9,1%, P = 0,127) doses de omeprazol do que no grupo tratado com MNNG isoladamente, e um carcinoma foi induzido no grupo MNNG mais dose alta de omeprazol. Os animais tratados somente com omeprazol tiveram apenas pequenas alterações patológicas gástricas. O tratamento com omeprazol diminuiu os níveis de ACP e NAG no soro e no baço tanto nos subgrupos não tratados com MNNG quanto nos tratados com MNNG. Na porção anterior do estomago, existia um decréscimo maior nos níveis de p21 e mTOR nos grupos tratados com omeprazol do que no grupo controle, e nos grupos MNNG mais omeprazol era maior do que no grupo tratado somente com MNNG[9].

O diferencial desse estudo é que ele foi o primeiro a investigar a associação entre a administração de IBP e a carcinogênese na presença de um composto N-nitroso. Essa análise é especialmente importante para indivíduos em uso continuado de IBP, mas que tem o hábito de consumir muitos alimentos em conserva e defumados, que contêm uma grande quantidade de nitrosamina, que pode ser transformada em compostos N-nitrosos altamente carcinogênicos no estômago. Os achados indicam que, para esses indivíduos, se o omeprazol de dose relativamente alta for aplicado por um longo período, a incidência de adenocarcinoma no estômago proximal pode aumentar acentuadamente. No entanto, neste estudo, não foi induzida malignidade pelo omeprazol em monoterapia[9]. Ou seja, o estudo apontou que a aplicação de IBP a longo prazo, isoladamente, não induziu câncer de forma notável, mas poderia acelerar significativamente o processo carcinogênico de animais com alta ingestão de nitrosaminas. Além disso, acredita-se que estes compostos nitrosos e seus metabólitos estejam relacionados com a inibição da vitamina C e de outros antioxidantes que protegem o DNA, o que é um fator de risco adicional para a carcinogênese[10].

A proteína p21 é um regulador negativo do ciclo celular. Sua expressão aumentada indica um prognóstico favorável no CG. Este estudo mostrou que o tratamento com omeprazol pode regular negativamente a expressão da p21 no estômago do rato[9]. Assim, a administração de omeprazol poderia piorar o prognóstico dos CGs induzidos por nitrosaminas. Já a mTOR inibe a proliferação e o crescimento do tumor, além de induzir a apoptose. Este estudo mostrou que o omeprazol inibiu a

expressão de mTOR durante a gênese do CG[9]. Adicionalmente, a ingestão de MNNG gera muitas espécies reativas de oxigênio, prejudicando ainda mais o DNA9. Além disso, o omeprazol inibe a função lisossômica[9] (as dosagens de NAG e ACP diminuíram após o seu uso), impedindo a reparação e a reciclagem do genoma instável, acumulam-se erros e, finalmente, induz-se o câncer.

Na prática clínica isso pode indicar que para pacientes com sintomas digestivos e ingestão frequente de alimentos em conserva o tratamento cirúrgico, endoscópico ou intervencionista pode ser uma melhor alternativa, em comparação a prescrição de medicamentos que fazem supressão ácida. Mas, para aqueles que invariavelmente necessitem da administração a longo prazo de IBP, um exame endoscópico de rotina é altamente recomendado (promoção da vigilância), e o hábito de ingerir altos teores de sal e alimentos em conserva pode precisar ser abandonado.

O uso prolongado dos inibidores de bomba de prótons está associado ao agravamento da atrofia gástrica, particularmente nos indivíduos infectados pela H. pylori[11]. A infecção pelo Hp é fator primário na progressão da gastrite associada ao aparecimento da inflamação crônica, atrofia e metaplasia intestinal, e é considerada condição pré-maligna[6]. Em pessoas com secreção ácida suprimida, causada pelo uso de manutenção do IBP ou qualquer outro mecanismo, o H. pylori é abrigado tanto no antro quanto no corpo do estômago, em vez de apenas no antro. Esse modo incomum de colonização leva a uma gastrite na região do corpo, a inflamação localmente mais pronunciada poderia acelerar o processo de perda glandular e, consequentemente, resultar em piora da gastrite atrófica[6]. Por isso, a erradicação da infecção por H. pylori antes da supressão ácida a longo prazo com IBP foi sugerida como uma forma de prevenir o desenvolvimento dessa alteração histopatológica[4,11]. O microrganismo é, em geral, erradicado com um esquema de 1 ou 2 semanas de terapia tríplice compreendendo um inibidor de bomba de prótons combinado aos antibacterianos Amoxicilina e Metronidazol ou Claritromicina[4]. O esquema de primeira linha inclui a Caritromicina, sabe-se que a resistência da Hp a esse antimicrobiano é menor que 8% e a taxa de erradicação global costuma ser maior que 90% nesses casos[11]. Mas, até agora não há dados suficientes para apoiar que a erradicação da H. pylori seria suficiente para prevenir o desenvolvimento de câncer nesses indivíduos que usam IBPs de longo prazo.

Um estudo populacional feito em Hong Kong sugere que o uso de IBP, mesmo após a erradicação bem-sucedida do Helicobacter pylori, ainda mais que dobraria o risco de câncer gástrico (CG). Ele foi realizado com base em um banco de dados em saúde11.

Foram identificados os adultos (maiores de 18 anos) que receberam o esquema tríplice para erradicação da H. pylori entre os anos de 2003 e 2012 (N=74.161). Foram excluídos aqueles cujo o diagnóstico para CG foi dado dentro de 1 ano após prescrita a terapia tríplice, nesse caso o objetivo foi excluir aqueles cujo os sintomas de um CG prévio que motivaram o uso de IBP. Além disso, pacientes com histórico de CG, gastrectomia prévia, falha na terapia tríplice de erradicação e ulcera gástrica no momento do diagnóstico da Hp também foram excluídos. Nesses casos o objetivo foi reduzir a influência de fatores confundidores na análise de risco para CG. No total 63 397 indivíduos foram elegíveis, dentre os quais 153 (0,24%) desenvolveram CG durante um acompanhamento médio de 7,6 anos, principalmente em regiões não cárdia (62%). Um grupo controle exposto aos bloqueadores de receptor de histamina-2 (H2RA) também foi selecionado. Esta medicação atua suprimindo a secreção gástrica, tal qual os IBPs, mas de forma menos potente4. Além disso, estudos anteriores não demonstraram qualquer associação entre ela e o desenvolvimento de CG, por isso ela foi a escolhida para fins de comparação[11]. Uma metanalise recente já apontavam para um risco aumentado de CG em 43% entre os usuários de IBPs, mas não houve um ajuste das análises quanto a outros fatores confundidores, sendo o principal deles a realização da terapia de erradicação da H. pilory[12]. Por isso, a relação do IBP com CG, nesse caso, pode ter sido tendenciosa, e o risco atribuído ao IBP pode ter sido de fato causado pela infecção da Hp. Sabe-se que a infecção pela H. pylori é um fator de risco para o desenvolvimento de CG6. Mas, embora a sua erradicação seja associada a uma regressão do risco para CG entre 33 e 47%12, uma proporção considerável desses indivíduos continua a progredir para lesões malignas e é nesse contexto que se desenhou o trabalho do Dr. Leung.

Os resultados finais do estudo chinês correlacionam o uso de IBP a um risco aumentado de CG (HR 2,44, IC 95% 1,42 a 4,20), enquanto o uso dos H2RA não demonstrou associação (HR 0,72, IC 95% 0,48 a 1,07)[11]. Essa falta de associação entre o uso de H2RA e desenvolvimento de câncer gástrico apoia ainda mais o papel específico do IBP no desenvolvimento do câncer gástrico. Outra conclusão do estudo foi que o risco para CG aumentaria quanto maior fosse o tempo de uso dos IBPs (HR 5,04, IC 95% 1,23 a 20,61; HR 6,65, IC 95% 1,62 a 27,26 e HR 8,34, IC 95% 2,2 a 34,41 para ≥ 1 ano, ≥2 anos e ≥ 3 anos de uso, respectivamente)[11]. O uso mais frequente dos IBPs também foi associado a um maior risco, sendo que ele cresceu progressivamente conforme mais tomadas o indivíduo fazia (HR 2,43, IC 95%, 1,37 a 4,31 e HR 4,55, IC 95%, 1,12 a 18,52 para uso semanal até menor que o uso diário e para o uso diário,

respectivamente)[11]. A tendência dose-resposta e tempo-resposta observados entre o uso de IBPs e o risco para câncer gástrico pode sugerir uma relação de causa e efeito. Nenhum dos pacientes com CG teve teste positivo para H. pylori no diagnóstico[11], o que demonstra que a terapia tríplice inicial foi bem-sucedida na erradicação da Hp, eliminando esse fator de confusão, apesar de que todos tiveram gastrite por um longo período de tempo. Vale ressaltar que a infecção pelo H. pylori, mesmo que prévia, era um fator muito importante, sendo que os IBPs mostraram aumentar o risco de desenvolvimento do câncer gástrico no contexto de uma gastrite crônica subjacente, associada ao H. pylori, mesmo que já erradicado, e uma atrofia gástrica já iniciada[11,12]. A mediana no diagnóstico de câncer foi de 71,4 anos, e o tempo mediano entre a erradicação do H. Pylori e o CG foi de 4,9 anos[11].

Uma das fortalezas desse estudo está na sua fonte dados populacionais com informações completas sobre os diagnósticos e prescrições de medicamentos, minimizando assim vieses de seleção, desvios de atenção e recordação. Como todos os medicamentos são dispensados pela farmácia hospitalar, os registros de prescrição são geralmente idênticos aos registros de fornecimento[11]. Potenciais fatores de confusão para o desenvolvimento do câncer gástrico também foram avaliados incluindo a idade ao receber terapia tripla, sexo, tabagismo, consumo de álcool, história de úlcera gástrica, história de úlcera duodenal, outras comorbidades (incluindo diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, obesidade, cardiopatia isquêmica, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, insuficiência renal crónica e cirrose) e utilizações de vários medicamentos, incluindo estatina, metformina, aspirina, AINES, inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2), clopidogrel e H2RA[11]. Nesse sentido, para uma determinação mais próxima da realidade, foram realizados ajustes do escore de propensão para os potenciais fatores de confusão na determinação da possível relação causal entre o uso de IBPs e o desenvolvimento de câncer gástrico. Os resultados permaneceram significativos por várias análises de sensibilidade[11]. A grande amostragem e o tempo relativamente longo de acompanhamento (mediana 7,6 anos) também são pontos fortes desse estudo. O viés de indicação foi minado uma vez que em Hong-Kong os IBPs não são aprovados como terapia de primeira linha para sintomas de dispepsia, sendo os H2RAs geralmente recomendados. Assim, pode-se presumir que haveria um aumento similar no risco de câncer gástrico entre aqueles que fazem uso de H2RAs (exposição de controle negativo), caso houvesse viés de indicação nesta coorte, o que não foi observado.

Contudo, resultados de um único estudo, mesmo desse tamanho, não podem determinar a causalidade, mas sugere a necessidade de cautela na prescrição e uso prolongado de IBPs. Além disso, ressaltamos o viés geográfico do estudo, uma vez que os asiáticos são reconhecidamente uma população de risco para o câncer gástrico. Dentre os elementos que limitaram a interpretação dos dados, está a abstenção de algumas informações quanto a alguns fatores de risco (por exemplo, dieta, histórico familiar e status socioeconômicos) que não constavam no banco de dados eletrônico[11], e a forma como os pacientes que falharam na terapia tripla de erradicação foram identificados, pela prescrição repetida de medicamentos à base de claritromicina ou prescrição de terapia de segunda e terceira linha, assim seria perfeitamente possível que uma pequena população de pacientes que falharam na terapia de erradicação do H. pylori passasse desapercebida.

Os resultados do estudo Chinês entram em conflito com os encontrados no trabalho de vigilância pós-comercialização a longo prazo que foi recentemente publicado pela Food and Drug Administratio (FDA) dos Estados Unidos[7]. Na coorte americana, foi comparada as taxas de incidência de câncer gástrico, além de outros tipos de câncer, entre os pacientes expostos ao Pantoprazol de manutenção, um IBP de ação prolongada, e os pacientes expostos a outros IBPs de ação mais curta. Foram excluídos do estudo os pacientes que utilizaram algum IBP dentro de 6 meses antes do início do período de exposição (de pelo menos 240 dias); e aqueles que tivessem algum diagnóstico de câncer em seu histórico médico antes ou durante o período de exposição[7]. Potenciais fatores de confusão como sexo, idade, tratamento para Helicobacter pylori, também foram levados em conta e análises estatísticas ajustadas com modelo de riscos proporcionais foram utilizados. Um total de 61 684 pessoas (acima de 18 anos) que iniciaram pelo menos 240 dias de oferta da medicação (34 178 Pantoprazol versus 27 686 outros IBP) foram acompanhados por um total de 547 020 pessoas-ano (274 700 versus 272 321 pessoas-ano, respectivamente)[7]. As análises primárias demonstraram riscos comparáveis entre o pantoprazol e outros IBPs para o surgimento de câncer gástrico [hazard ratio (HR) = 0,68, IC 95%, 0,24-1,93)][7]. Não foram encontradas evidências de que o Pantoprazol, um IBP de ação mais longa, comparado aos agentes de ação mais curta, conferisse um excesso de risco de câncer gástrico.

Os dados foram obtidos com base no sistema de saúde integrado KPNC que reúne mais de 3,3 milhões de membros ativos e suas informações quanto ao tratamento (dose diária, quantidade e orientações quanto uso), diagnósticos e procedimentos

realizados (tanto previamente, quanto durante o período estudado)[7]. Isso diminui o risco de erro na classificação quanto ao status de exposição, viés de recordação ou erros de classificação quanto a fatores de confusão (por exemplo, diabetes) quando em comparação com desenhos de estudo que dependeriam do paciente (auto-relato) ou que usam bancos de dados com declarações. A amostragem se aproxima em raça / etnia e distribuição socioeconômica com a população do norte da Califórnia, assim os resultados do estudo podem ser generalizados para grandes e diversificadas populações. As covariáveis foram coletadas na data do índice (ie sexo, idade, fatores de risco para o câncer) e durante o acompanhamento (isto é, o status de inscrição no plano de saúde e o desenvolvimento de condições médicas). As seguintes covariáveis foram avaliadas como potenciais confundidoras: diagnóstico de pólipos gástricos, ulcerações gastrointestinais, gastroenterostomia, gastrite atrófica, esôfago de Barrett's, hepatites virais B e C, diabete mellitus, pólipos de cólon e tratamento para infecção por Helicobacter pylori. Outros fatores de risco, como histórico familiar de câncer e história de tabagismo, são importantes[5], mas menos uniformemente relatado, podendo representar risco de viés na interpretação dos resultados[7].

Uma troca de diferentes medicações entre os pacientes introduz um potencial viés para qualquer estudo com medicação. Durante o período de realização do estudo houveram algumas mudanças de protocolos, e alguns pacientes fizeram trocas de medicamentos, enquanto outros continuaram sua medicação original7. Mas isso também foi levado em conta nas análises de sensibilidade e censura dos resultados. Outros pontos fracos do estudo incluem: uma comparação dos usuários de IBP com não-usuários não foi feita, o estudo não foi projetado para isso. Mas, esse tipo de análise permitiria a interpretação do risco para CG em uso prolongado dos IBPs. Além disso, os dois grupos de exposição tinham uma distribuição temporal um pouco diferente no follow-up7 (o seguimento do grupo 'outro IBP' começou alguns anos mais cedo do que para o grupo Pantoprazol); isso aumenta a possibilidade de confundidores devido a tendências seculares.

Os perfis de segurança de IBPS como o omeprazol e o esomeprazol já foram bem estabelecidos através de ensaios clínicos e mais de 25 anos (omeprazol) e 13 anos (esomeprazol) de uso no mercado[13]. De fato, a exposição mundial ao esomeprazol agora excede 90 milhões de pacientes-ano. As reações adversas ao medicamento mais frequentemente notificadas são dores de cabeça, dores abdominais, diarreia, flatulência, náuseas / vómitos e constipação (incluídas no rótulo do medicamento)[14]. Estas reações

adversas são geralmente leves e reversíveis e ambas as drogas são geralmente bem toleradas[13,14]. No entanto, como com qualquer medicamento usado para tratar doenças crônicas, o uso extensivo e continuo dos IBPs requer que sua segurança a longo prazo seja continuamente examinada.

Possíveis preocupações quanto a segurança do uso prolongado de IBP, além da hipergastrinemia, proliferação de células ECL e gastrite atrófica[15,16], incluem um risco aumentado de pneumonia e infecções entéricas, como Clostridium difficile, deficiências nutricionais devido ao pH ácido ser pré requisito para a absorção efetiva de muitos nutrientes (por exemplo, vitamina B12 e ferro), aumento do risco de fraturas e neoplasias osteoporóticas, e mais recentemente, a potencial interação entre os IBPs com o agente antiplaquetário clopidogrel, reduzindo sua eficácia clínica[14].

A segurança a longo prazo da terapia com IBP também foi avaliada, sob condições controladas e randomizadas, nos estudos clínicos SOPRAN (colaboração entre patrocinador e investigadores) e LOTUS (estudo de segurança pós-autorização) em pacientes com DRGE crônica (com esofagite de refluxo e / ou pHmetria patológica)[13]. O estudo SOPRAN foi realizado entre 1991 e 2005 em quatro países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia). O estudo LOTUS foi realizado entre 2001 e 2009 em onze países europeus (Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Áustria, Islândia, Itália, Noruega, Suécia, Reino Unido e Holanda)[14]. O controle da doença do refluxo gastro-esofágico crônica pode ser feito por cirurgia antirrefluxo (ARS) ou por terapia medicamentosa a longo prazo com IBP5. Os resultados primários do estudo SOPRAN, tinham como objetivo comparar a eficácia do uso prolongado do omeprazol com ARS aberta, já o estudo LOTUS, tinha como objetivo comparar o uso prolongado do esomeprazol com ARS laparoscópica[14]. O objetivo secundário desses estudos era o de abordar a segurança a longo prazo dessas estratégias terapêuticas[13,14]. Os pacientes foram acompanhados e dados eram regularmente coletados durante o período de 12 anos no estudo SOPRAN (n = 298) e no período de 5 anos do estudo LOTUS (n = 514)[14]. Durante esse tempo foram relatados todos eventos adversos graves (SAEs) e mudanças nas variáveis laboratoriais em ambos os grupos (tratados cirurgicamente e clinicamente). Em ambos os estudos, SAEs foram relatados com uma frequência similar tanto nos tratados com IBP, quanto nos tratados com ARS. Considerando o tempo relativamente grande de follow-up, o número de SAEs fatais nos dois estudos foi baixo em ambos os grupos de tratamento. Os resultados laboratoriais, incluindo hemograma e testes para enzimas hepáticas, eletrólitos, vitamina D, vitamina B12, folato e homocisteína, não

mostraram alterações clinicamente relevantes. Como esperado, a gastrina e a cromogranina A foram elevadas nos grupos IBP, sendo os maiores aumentos observados no primeiro ano, depois permaneceram elevados, mas estabilizaram-se[14]. Nesses estudos, não surgiram grandes questionamentos quanto ao perfil de segurança dos IBPS durante 5 a 12 anos de tratamento contínuo[13,14].

O grupo de controle ideal, para uma avaliação da terapia com IBP a longo prazo, deve ter a mesma doença e características basais que o grupo de intervenção, sendo a única diferença a ausência de terapia supressora de ácido. Na realidade, tal grupo de controle não pode ser eticamente justificado, pois significaria a suspensão de uma terapia reconhecidamente eficaz para os pacientes com DRGE num grupo. Os estudos SOPRAN e LOTUS fornecem a melhor alternativa: um desenho prospectivo e randomizado sobre a segurança da terapia a longo prazo com esomeprazol e omeprazol em pacientes com DRGE sintomática crônica em comparação com um grupo controle relevante (pacientes com os mesmos estados de doença, mas alocados para receber a terapia ARS)[14].

Um estudo recente, publicado em 2017, com o objetivo de avaliar o risco de câncer gástrico associado ao uso de IBP, levando em consideração as indicações subjacentes ao seu uso, contradizem os resultados anteriores e levanta preocupações quanto ao uso prolongado de IBP. Trata-se de um estudo de base populacional do tipo coorte que compara o risco para CG entre os usuários de IBPs a longo prazo, com o risco para CG na população correspondente de base8. O estudo incluiu virtualmente todos os adultos residentes na Suécia expostos a terapia de manutenção com IBPs e é aquele de maiores dimensões que temos conhecimento. O uso de manutenção dos IBPs foi definido como pelo menos de 180 dias, além disso o uso de manutenção do antagonista do receptor de histamina [2] também foi avaliado para fins de comparação8. Entre os 797.067 indivíduos que fazem terapia de manutenção com os IBPs, o índice de incidência padronizado (SIR) para câncer gástrico foi três vezes maior (SIR = 3,38, IC 95% 3,23 a 3,53). SIRs aumentados foram encontrados em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, mas foram especialmente aumentados entre os usuários de IBP com menos de 40 anos (SIR = 22,76, IC 95% 15,94 a 31,52). SIRs aumentados foram encontrados para cada indicação estudada, incluindo aquelas sem uma associação direta com câncer gástrico, por exemplo, refluxo gastro-esofágico (SIR = 3,04, IC 95% 2,80 a 3,31), e aquelas com um risco supostamente diminuído, por exemplo, em usuários de aspirina (SIR = 1,93, IC 95% 1,70 a 2,18)[8]. A associação foi semelhante para câncer gástrico em regiões cardia

e não cardia. Os usuários a longo prazo dos antagonistas dos receptores da histamina [2], que têm as mesmas indicações que os IBPs, não tiveram nenhum risco aumentado.

Como este estudo teve extensão nacional e uma imensa amostragem de indivíduos8, seus resultados tem poder suficiente para avaliar as indicações subjacentes (foram levados em conta os fatores de confusão por indicação). Nas análises estatísticas, os resultados foram padronizados para idade e sexo, mas outros fatores de confusão não puderam ser mensurados porque a informação não estava disponível no banco de dados populacional. Embora este estudo forneça alguma evidência de associação entre o uso de IBP e o câncer gástrico[8], além das indicações gastrintestinais de uso (que também podem configurar um fator de risco), conclusões considerando a causalidade nunca podem ser tiradas com base em um único estudo, sendo necessárias mais análises para elucidação do tema e seus mecanismos subjacentes.

## CONCLUSÃO

Os resultados quanto a associação do uso prolongado de IBP e alterações na mucosa gástrica (compatíveis com lesões pré-malignas/cancerígenas) são conflitantes. A terapia com IBP pode ser um fator de risco para câncer gástrico, mas essa associação pode ter sido enviesada, devido ao número limitado de estudos e possíveis fatores de confusão. Mais estudos para esclarecer esta questão são necessários antes que qualquer conclusão definitiva possa ser tirada. Preferencialmente, estudos controle randomizados e bem conduzidos com períodos de acompanhamento a longo prazo, a fim de reduzir o risco de viés. Além disso, há a necessidade de minimizar a proporção de participantes com dados clínicos ausentes; e as comparações de todos os desfechos patológicos devem ser diagnosticadas e relatadas de maneira uniforme. O uso prolongado de IBP para diversas indicações e doenças subjacentes, como úlcera péptica ou profilaxia anti-inflamatória não esteroidal, deve ser analisada em estudos futuros. Até que essa controvérsia seja melhor esclarecida, os médicos devem ter cautela ao prescrever IBPs por um longo período, mesmo após erradicação bem-sucedida de H. pylori, especialmente se outros fatores de risco conhecidos estiverem presentes e a indicação para o uso prolongado for fraca. Outras medidas, como evitar a ingestão de alimentos em conserva e exames regulares de endoscopia, podem ser necessárias para evitar a carcinogênese e promover vigilância.

## REFERÊNCIAS

1. Hall JE, Guyton AC, Esbérard CA, Marinho JA. Tratado de fisiologia médica. 12. ed.

Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
2. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
3. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia básica: textos, atlas. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
4. Rang HP. Rang & Dale farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
5. Longo DL. Medicina interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2013.
6. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2014, (12): 1-43.
7. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43(1): 73-82.
8. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open. 2017; 7(10): 017739.
9. Huang L, Qi D-J, He W, Xu A-M. Omeprazole promotes carcinogenesis of fore-stomach in mice with co-stimulation of nitrosamine. Oncotarget. 2017; 8(41) 70332-70344.
10. Souza IKF, Silva AL, Araújo AJ, Santos FCB, Mendonça BPCK. Análise qualitativa das alterações anatomopatológicas na mucosa gástrica decorrentes da terapêutica prolongada com inibidores da bomba de prótons: estudos experimentais x estudos clínicos. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2013; 26(4): 328-334.
11. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018; 67(1): 28-35.
12. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(12): 1706-1719.
13. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. Letter: proton pump inhibitors, hypergastrinaemia and the risk of gastric neoplasia. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(3): 389.
14. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(11): 1162-74.
15. Eslami L, Nasseri-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? Arch Iran Med. 2013; 16(8): 449-58.
16. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(6): 649-63.

# ESTADO DA ARTE: MICROBIOTA INTESTINAL E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

## *STATE OF ART: INTESTINAL MICROBIOTA AND DIABETES MELLITUS TYPE 2*

***Luana A. Moura[1]; Walney R. Sousa[2]***

Descritores: Diabetes *Mellitus* Tipo 2; Microbiota; Microbioma Gastrointestinal.
*Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Microbiota; Gastrointestinal Microbiome.*

**RESUMO**

**Introdução**: O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) possui importância epidemiológica inquestionável e associação bem estabelecida com o aumento do risco cardiovascular e da morbi-mortalidade, sendo a expansão de sua prevalência considerada uma questão de saúde pública. No cenário atual dos estudos acerca da sua fisiopatologia, destaca-se o envolvimento da microbiota intestinal, cujas alterações parecem predispor à inflamação sistêmica, obesidade e resistência insulínica, o que poderia contribuir na patogenia do DM2. **Objetivos**: Analisar a associação entre a microbiota intestinal e o DM2, determinando sua participação no desenvolvimento da doença e as possibilidades terapêuticas relacionadas às descobertas recentes. **Métodos:** Foi realizada revisão bibliográfica dos principais artigos científicos relacionados ao DM2 e à microbiota intestinal nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. **Resultados**: A microbiota intestinal possui múltiplas funções que afetam o funcionamento do organismo do hospedeiro. Entre elas, encontram-se a resposta aos patógenos, a influência sobre o metabolismo da glicose e a metabolização de substâncias essenciais, como os ácidos biliares e os polissacarídeos. Assim, a dibiose, ou seja, desequilíbrio entre os componentes do microbioma, parece estar diretamente relacionada ao surgimento de patologias, tais quais o DM2. **Conclusão**: Embora as discussões sobre esse tema sejam ainda recentes e, muitas vezes, discordantes, está clara a importância da microbiota intestinal para o surgimento do DM2, bem como de outras patologias relacionadas à inflamação sistêmica mantida. São necessárias novas pesquisas, especialmente avaliando seres humanos, para a formação de conceitos que possam ajudar na prevenção e no tratamento da doença.

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. luanamoura@gmail.com
[2] Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

## ABSTRACT

**Background**: Type 2 diabetes mellitus (DM2) has unquestionable epidemiological importance and a well-established association with increased cardiovascular risk and morbimortality, in such a way that the expansion of its prevalence considered a public health issue. In the current scenario of the studies about its pathophysiology, stands out the involvement of the intestinal microbiota, whose alterations appear to predispose to systemic inflammation, obesity and insulin resistance, what could contribute to the pathogenesis of T2DM. **Aims**: To analyze the association between the intestinal microbiota and DM2, determining its participation in the development of the disease and the therapeutic possibilities related to the recent findings. **Methods**: We carried out a literature review of the main scientific articles related to DM2 and intestinal microbiota in the PubMed, Scielo and Google Academic databases. **Results**: The intestinal microbiota has multiple functions that affect the functioning of the host organism. These include response to pathogens, influence on glucose metabolism, and metabolism of essential substances such as bile acids and polysaccharides. Thus, dibiosis, that is, imbalance between the components of the microbiome, seems to be directly related to the onset of pathologies, such as DM2. **Conclusion**: Although the discussions on this topic are still recent and often discordant, the importance of the intestinal microbiota for the onset of DM2, as well as other pathologies related to systemic inflammation is clear. Further research, especially evaluating human beings, is needed to create concepts that can help in the prevention and treatment of the disease.

## INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM), desordem metabólica que culmina em hiperglicemia persistente, é considerado um problema de saúde pública mundial. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes[1], estima-se que 425 milhões de pessoas ao redor do mundo sejam portadoras da doença, aproximadamente 8.8% dos indivíduos entre 20 e 79 anos de idade. Os valores estimados para 2045, considerando a manutenção da tendência atual, são ainda mais alarmantes: até 629 milhões dos adultos nessa faixa etária serão comprometidos.

As estatísticas de 2017 conferem ao Brasil o quarto lugar em números absolutos de pacientes diabéticos (12,5 milhões), sendo o sexto país com o maior gasto financeiro destinado ao tratamento da doença e manejo de suas complicações – cerca de 24 bilhões de dólares anuais[1]. A prevalência do DM na população brasileira acompanha a

propensão mundial, com aumento visível. Enquanto um estudo multicêntrico[2] realizado entre 1986 e 1988 detectou que 7,6% da população era acometida, duas pesquisas mais recentes, realizadas em Ribeirão Preto[3] e São Carlos[4], apontaram valores de 12,1% e 13.5%, respectivamente.

A franca elevação no número de pessoas afetadas pelo diabetes possui consequências devastadoras. Calcula-se que a patologia seja responsável por até 10,7% de todas as mortes de indivíduos entre 20 e 79 anos – maior do que a soma dos óbitos por HIV/AIDS, tuberculose e malária[1]. No Brasil, dados de 2011 revelaram taxa de mortalidade de 30,1 a cada cem mil habitantes[5]. Ainda mais importante é o potencial mórbido da doença: além das complicações clássicas (nefropatia, retinopatia, neuropatia e disfunções coronariana, cerebrovascular e arterial periférica), o DM vem sendo associado a outros agravos, como os relacionados ao trato gastrointestinal, atividade psíquica e cognitiva e aparelho musculoesquelético, bem como diversas neoplasias[6].

Tabela 01: Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2011.

| **Faixa etária** | **Região Norte** | **Região Nordeste** | **Região Sudeste** | **Região Sul** | **Região Centro-Oeste** | **Total** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **0 a 29 anos** | 0,5 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | **0,5** |
| **30 a 39 anos** | 2,6 | 3,8 | 3 | 2,4 | 3,4 | **3,1** |
| **40 a 49 anos** | 11,8 | 13,3 | 10,3 | 8,5 | 10 | **10,8** |
| **50 a 59 anos** | 46,1 | 49,1 | 35,4 | 33,1 | 38 | **39,1** |
| **60 anos e mais** | 245,6 | 292,7 | 190,9 | 209,3 | 192,6 | **223,8** |
| **Total** | **21,8** | **36,6** | **28,6** | **30,6** | **22,6** | **30,1** |

Fonte: DATASUS/MS[5]

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é o mais comum, respondendo por 90 a 95% dos casos. Nestes pacientes, um estado prévio de diminuição da resposta do organismo à insulina (a chamada resistência insulínica) gera aumento compensatório da produção do hormônio, o que, de maneira crônica, culmina em perda progressiva da função secretora e, assim, em hiperglicemia sustentada[5,6]. Caracteristicamente, o DM2 acomete com maior frequência adultos após a terceira década de vida, embora a prevalência entre crianças e adolescentes esteja sofrendo elevação.

Ainda que a etiologia da doença não seja completamente explicada, muitos fatores de risco estão bem estabelecidos, destacando-se obesidade ou sobrepeso,

sedentarismo, história familiar e idade avançada. Síndrome metabólica, dieta de baixo valor nutricional, tabagismo, pré-diabetes ou intolerância à glicose e exposição intra-útero à hiperglicemia (diabetes gestacional materno) também são consideradas condições predisponentes ao surgimento de DM2[5,6].

Devido à importância epidemiológica do DM 2 e à grande morbimortalidade associada a tal patologia, diversos estudos foram realizados com o objetivo de elucidar possíveis contribuintes para a gênese da doença. Dentre os agentes aventados, destaca-se, recentemente, a composição da microbiota intestinal como uma das múltiplas variantes que poderiam interferir na patogenia do DM2.

A microbiota intestinal é composta por um conjunto de microrganismos – *Archaea*, *Eukarya*, vírus e, principalmente bactérias anaeróbicas – que estabelecem uma relação de simbiose com o ser humano[7]. Esses componentes possuem papel ativo em múltiplas funções orgânicas, incluindo o auxílio à síntese de vitaminas, ao processo digestivo e à resposta imune[8].

De maneira geral, admite-se que, dentre as quase 5.000 espécies de bactérias da flora colônica, mais de 90% sejam agrupadas em dois filos: *Firmicutes* (Gram-positivo) e *Bacteroidetes* (Gram-negativo)[9]. Embora sejam esperadas discretas variações desses microrganismos entre humanos, recentes estudos vêm demonstrando que determinadas alterações na composição da microbiota intestinal estariam diretamente relacionadas ao desenvolvimento de patologias como doenças cardiovasculares, obesidade, resistência à insulina, afecções neurológicas, diabetes *mellitus* tipo 1 e doença intestinal inflamatória.

Assim, o microbioma entérico parece ter papel relevante não somente na gênese do DM2, mas também como possível alvo terapêutico no tratamento da doença.

## OBJETIVOS

O objetivo primário do presente trabalho foi analisar a associação entre a microbiota intestinal e o DM2. Os objetivos secundários consistiram em determinar a participação da microbiota intestinal no desenvolvimento de DM2, aventar as alterações na composição da flora relacionadas à esta patologia e verificar a possibilidade do uso da modulação da microbiota como ferramenta terapêutica.

## MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foi efetuada revisão sistemática a partir de artigos científicos elencados através de bases de dados como PubMed, Scientific

Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Empregaram-se as palavras-chave "microbiota" e "diabetes *mellitus*, type 2" e o correspondente em português "diabetes *mellitus* tipo 2" para as buscas. Dos 361 artigos localizados, 327 foram descartados em virtude da data de produção, desacordo com o tema ou ausência de dados relevantes. Dessa forma, utilizaram-se 34 pesquisas científicas, publicadas no período entre 1992 e 2018.

Foram, também, empregadas diretrizes e atlas preconizados pelas maiores autoridades científicas nos temas, incluindo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* – IDF).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A franca elevação do número de casos de diabetes *mellitus* tipo 2, bem como a preocupante associação entre esta patologia e outros agravos à saúde, como doenças cardiovasculares, renais e neurológicas, têm gerado enorme interesse nas descobertas de possíveis fatores modificadores da doença. Recentemente, a composição da microbiota intestinal tem sido aventada como um dos possíveis contribuintes para gênese do DM2, sendo a sua modulação um foco importante de estudo na área endocrinológica.

### A microbiota intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) de um adulto possui aproximadamente 300m² de superfície exposta, sendo formado por vários órgãos que têm como função primordial a absorção de nutrientes provenientes da alimentação, de forma a gerar substrato energético para o organismo. Esse sistema é continuamente submetido a agressões exócrinas, necessitando de mecanismos de defesa que incluem a produção de muco, pH estomacal, células imunes protetoras e colonização microbiana abundante [10].

Os micro-organismos colonizadores do TGI são coletivamente denominados de microbiota intestinal, e estabelecem relação de comensalismo com o ser humano, sendo o intestino grosso o local de maior ocupação[8]. O trato gastrointestinal, estéril ao nascimento, é cumulativamente povoado a partir do aleitamento. A composição da microbiota na infância, predominantemente formada por *Bifidobacteria* e *Enterobacteria*, lentamente se modifica para o padrão mais complexo observado em adultos[9].

Embora os constituintes da microbiota intestinal não tenham sido plenamente elucidados, acredita-se que ela seja composta por vírus, fungos, *Archaea* e, principalmente, bactérias[11]. Estudos utilizando microarranjos filogenéticos baseados na

sequência que codifica o RNA da subunidade menor do ribossomo (SSU rRNA), demonstraram predomínio das bactérias pertencentes aos filos *Firmicutes* e *Actinobacteria* (Gram-positivos) e *Bacteroidetes* (Gram-negativo)[10].

Assim, embora os aeróbios (como *Pseudomonas spp.*) e os anaeróbios facultativos (por exemplo, *E. coli* e *Proteus spp.*) sejam encontrados na colonização intestinal, cerca de 96 a 99% dos micro-organismos são anaeróbios estritos, incluindo os gêneros *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* e *Bacterioides*[8].

Entretanto, a composição da microbiota intestinal sofre grandes interferências internas e externas, variando de acordo com fatores tais como idade, alimentação, estilo de vida, índice de massa corporal, uso de antibióticos, gênero, patologias e higiene[8,11]. Foi demonstrado, por exemplo, que a quantidade de *Bacteroides* e *Bifidobacteria* está reduzida em indivíduos mais velhos, assim como a capacidade amilolítica e produção de ácidos graxos de cadeia curta. Por outro lado, há aumento de anaeróbios facultativos, de *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacteria* e da atividade proteolítica nessa faixa etária[12].

Recentemente, um estudo conduzido pela UNIFESP[13] avaliou a flora intestinal de crianças de baixa renda moradoras de região sem saneamento básico, de modo a analisar a influência da exposição ambiental na constituição do microbioma. Foi revelado que 61% dos indivíduos possuíam supercrescimento bacteriano no intestino delgado, com aumento de *Salmonella* e redução de *Eubactérias* e *Firmicutes*. Esse grupo obteve, ainda, média estatural inferior e queda nos valores da hemoglobina sérica.

O aumento do peso também está relacionado a modificações da microbiota. Pesquisas têm demonstrado aumento na população de *Firmicutes* concomitante a redução de *Bacteroidetes* na flora intestinal de indivíduos obesos. A instituição de dieta hipocalórica parece ajudar a normalizar esse padrão: aparentemente, o tipo de restrição (de carboidratos ou de lipídios) não importa, sendo a mudança na quantidade de micro-organismos correlatada ao percentual da perda de peso atingida[14].

Além da importante função de resposta imune aos patógenos alimentares que atingem o trato gastrointestinal, a microflora possui essencial participação na digestão de componentes da dieta. Muitos dos metabólitos derivados de sua participação nesse processo parecem ter bioatividade, sendo encontrados na circulação sistêmica, com possível atividade na comunicação neuro-humoral estabelecida entre o intestino e órgãos como fígado e cérebro[15].

Dentre as substâncias metabolizadas pela microbiota estão produtos endógenos,

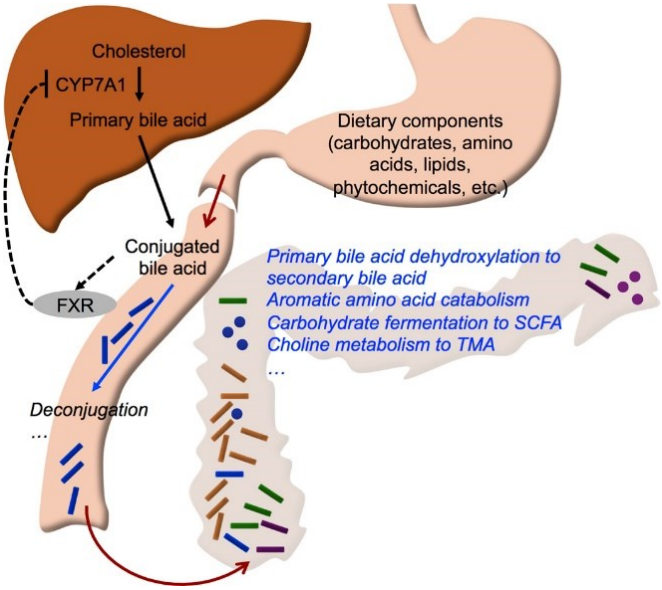
como sais biliares, macromoléculas da mucosa (mucina, por exemplo), resíduos dietéticos e até mesmo xenobióticos. Os substratos da dieta incluem aminoácidos, carboidratos e alguns lipídios, como ácidos graxos poli-insaturados, e fitoquímicos.

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são derivados de carboidratos complexos, cuja utilização pelo organismo é dependente da fermentação bacteriana[8]. De maneira geral, os mais encontrados são acetato, propionato e butirato. Além de constituírem importante fonte de energia para as células epiteliais colônicas, os AGCC possuem capacidade de ligação a receptores acoplados à proteína G, desencadeando processos de produção de peptídeo YY (que possui efeito sacietógeno) e de GLP-1 (*Glucagon Like Peptide*-1), que estimula a secreção de insulina.

Alguns dos receptores ligados à proteína G também são encontrados em células imunes, como neutrófilos, destacando-se o GPR43. Assim, os AGCC parecem ter relação com a ativação quimiocinas e citocinas, modulando a resposta imune sistêmica, especialmente a inespecífica[15].

Os aminoácidos aromáticos, como fenilalanina e tirosina, cuja principal metabolização parece ser realizada pelas bactérias da flora intestinal, possuem, da mesma forma, importante efeito sistêmico. Além da função de articulação imunológica, seus metabólitos, aparentemente, estão ligados à neurotransmissão cerebral. Estudos recentes, comparando camundongos com e sem colonização intestinal, demonstraram que os animais livres de germes possuem níveis reduzidos de serotonina plasmática e local. A função plaquetária e a motilidade gastrointestinal foram diminuídas, assim como outras atividades orgânicas[16].

**Figura 1: Representação dos insumos dietéticos e funções metabólicas da microbiota intestinal.**




Fonte: Krishnan S. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology[15].

Da mesma maneira, os ácidos biliares são metabolizados pela microflora intestinal, com papel imprescindível na fisiologia do hospedeiro. A formação dos ácidos biliares primários ocorre no fígado, resultando, principalmente em colato e quenodesoxicolato. Essas substâncias, após conjugação, são secretadas no intestino, com ação facilitadora na absorção de lipídios. Embora a maioria (cerca de 95%) dos ácidos biliares primários seja absorvida no íleo e entre na circulação êntero-hepática, o restante sofre ação dos micro-organismos, com desidroxilação que gera os ácidos biliares secundários (litocólico e desoxicólico)[15].

Enquanto os ácidos biliares primários se ligam aos receptores FXR (Farnesoid X receptor), os secundários se acoplam aos TGR5 (G *protein-coupled receptor*), com efeitos de cunho protetor, incluindo resistência à esteatose hepática e diminuição do ganho de peso. Também parece haver estímulo à secreção de GLP-1 e, portanto, atividade antidiabetogênica[8].

Inúmeros outros produtos da metabolização realizada por micro-organismos colônicos possuem efeitos na homeostase orgânica. Demonstrou-se que a colina, por exemplo, pode ser formada por determinadas bactérias, que expressam o gene *cutC*. Em níveis aumentados, essa substância está relacionada à doença hepática gordurosa não alcoólica, ao aumento do risco cardiovascular e, até mesmo, ao câncer de cólon[15].

**Microbiota e DM2**

Embora a microbiota intestinal seja reconhecidamente uma estrutura de grande

valor para o funcionamento do processo digestivo, são recentes os questionamentos sobre a extensão de sua influência nas atividades sistêmicas. Um dos primeiros grandes estudos associando esses micro-organismos à reações metabólicas foi realizado em 2004. Ao submeter camundongos previamente livres de populações bacterianas à colonização com germes retirados de outros animais criados com flora intestinal normal, Backhed[17] demonstrou aumento de quase 60% nos percentuais de estoque de gordura corporal e resistência à insulina.

Posteriormente, muitas outras pesquisas foram realizadas com o mesmo objetivo. De maneira geral, os autores parecem concordar que um processo de disbiose, ou seja, desequilíbrio entre os componentes do microbioma, estaria relacionado ao aumento do risco de DM2. Os dados, porém, são conflitantes. Um estudo em camundongos demonstrou aumento de *Lactobacillus spp*., redução de *Bacteroidales* e *Lachnospiraceae* e aparecimento dos gêneros *Turicibacter* e SMB53 nos animais obesos e diabéticos[18].

Por outro lado, muitas das fontes puderam atestar que, entre outras alterações, a microbiota dos pacientes com DM2 e obesidade possui alteração primordial nos dois principais filos comensais: enquanto o *Firmicutes* estaria elevado nesses indivíduos, o *Bacteroidetes* estaria diminuído[19,20].

Infelizmente, os dois principais estudos realizados sobre esse tema, com pesquisas metagenômicas conduzidas na China e na Suécia[21,22], não foram capazes de confirmar a importância da alteração na razão *Bacteroidetes*/*Firmicutes*. Ambos demonstraram redução nas bactérias produtoras de butirato, notadamente *Roseburia* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Essas análises, entretanto, têm sofrido críticas, tendo em vista o difícil acesso a informações dos indivíduos, tais quais medicações utilizadas, comorbidades e patologias infecciosas agudas.

Na Dinamarca, Le Chatelier[23] determinou aumento das bactérias pertencentes ao filo *Proteobacteria*, incluindo *Escherichia coli*. Mais recentemente, Larsen[24], comparando adultos com e sem DM2, constatou diminuição significativa nas proporções do filo *Firmicutes* e da classe *Clostridia* nos indivíduos afetados, contrariando várias das pesquisas anteriores. Também foi estabelecida correlação positiva entre a razão *Bacteroidetes*/*Firmicutes* e a concentração de glicose no plasma.

Em 2016, Egshatyan[25] definiu o gênero *Blautia* como o mais encontrado em pacientes com DM2. Além disso, foi descrito que os pacientes com DM2 tinham quantias maiores desse micro-organismo do que os indivíduos com pré-diabetes, cujas

quantidades de *Blautia*, por sua vez, eram superiores as dos pacientes com tolerância normal à glicose.

Apesar das divergências encontradas no que tange a composição da microbiota em indivíduos com e sem o DM2, muitas das fontes parecem concordar com o principal meio pelo qual ela é modificada, estabelecendo a disbiose. Como já citado, os componentes da flora são influenciados por muitos fatores, incluindo idade, exercícios físicos, genética, comorbidades e uso de certas medicações, especialmente antibióticos. Aceita-se, entretanto, que a dieta seja o principal fator precipitante das alterações especificamente relacionadas ao DM2[7,9,25].

As mudanças no conteúdo alimentar parecem resultar em rápidas modificações na composição e nas funções da microflora. Assim, a microbiota intestinal seria co-dependente da dieta e, em grande parte, modulada pelo consumo a longo prazo. Postula-se que uma dieta rica em gordura alteraria esse ambiente, culminando em aumento da permeabilidade intestinal e da suscetibilidade a antígenos microbianos[7,9].

A alimentação com elevado consumo de lipídios está relacionada ao aumento da resistência à insulina e à ocorrência de endotoxemia. Esse tipo de alimentação aumenta a beta-oxidação no fígado e no tecido adiposo, com produção de espécies reativas de oxigênio que parecem reduzir a produção de muco no epitélio intestinal. Com o enfraquecimento da barreira de proteção mucosa, a translocação bacteriana fica facilitada, processo que também é favorecido pela elevação de malondialdeído, um marcador de estresse oxidativo resultante da quebra de lipídios que danifica as células epiteliais intestinais[9].

Além disso, acredita-se que a dieta rica em gordura module os componentes da microbiota, resultando em aumento dos níveis de lipopolissacarídeos (LPS's) devido à translocação bacteriana e à captação dessas partículas acopladas aos quilomicrons secretados pelos enterócitos. Os LPS's são moléculas constituintes da camada externa de bactérias Gram negativas, cujo papel na indução de endotoxemia, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias, é bem conhecido[7].

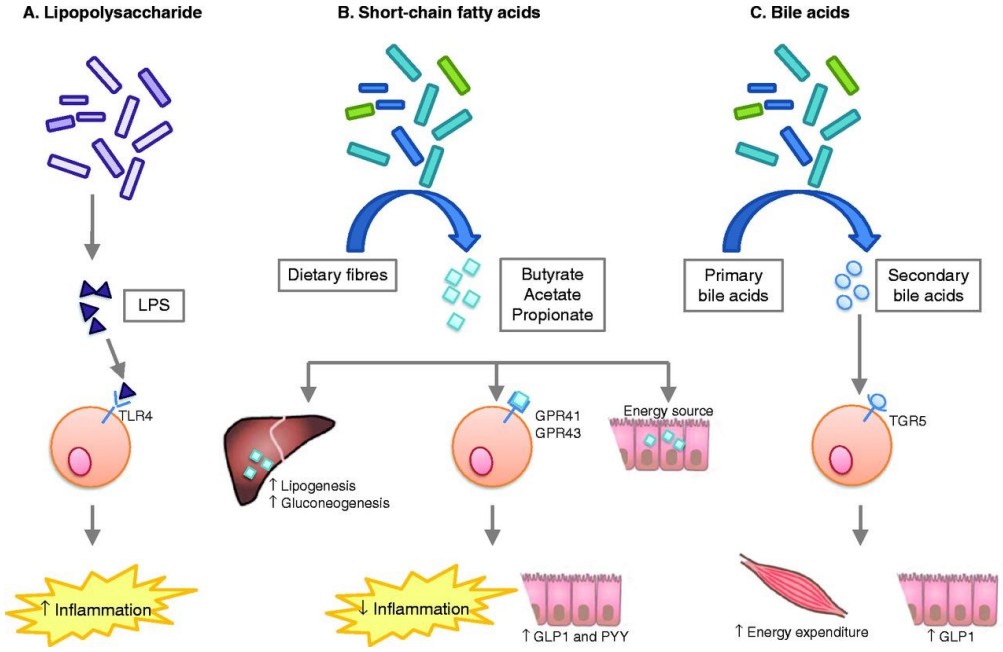
Assim, a dieta com alto consumo lipídico seria responsável pela modificação nos componentes da microbiota e pelo aumento da translocação bacteriana intestinal, culminando em processo inflamatório sistêmico. A essa cascata, associam-se as alterações no metabolismo da glicose e no consumo energético, ambos comprovadamente influenciados pela microflora intestinal.

As bactérias produtoras de butirato, reduzidas nos estudos metagenômicos

citados, são, em sua maioria, do filo *Firmicutes* e Gram-positivas. Elas competem com as bactérias Gram-negativas, mantendo o equilíbrio da microbiota intestinal e impedindo a reprodução de germes patogênicos. Embora o gênero *Blautia* também faça parte desse filo, ele não é considerado produtor de butirato. Acredita-se, porém, que estes micro-organismos sejam potenciais ativadores da citocina TNFalfa (Fator de Necrose Tumoral alfa), com poderes de regulação da cascata imune surpreendentes[25].

Dessa forma, embora muitos outros sejam considerados, são três os principais mecanismos que relacionam a disbiose ao metabolismo da glicose: a elevação de LPS na circulação sistêmica; a produção de ácidos graxos de cadeia curta; e a metabolização dos ácidos biliares.

**Figura 2: Microbiota e metabolismo do hospedeiro.**




Fonte: Allin KH. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes *mellitus*[7].

O aumento de LPS circulante está relacionado à maior ativação do sistema imune do hospedeiro por meio de receptores *Toll-like*, especialmente o complexo TLR4/CD14, culminando em sinalização pró-inflamatória[7]. Essa ativação eleva a quantidade de óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), sendo que o óxido nítrico produzido reage com resíduos de cisteína, formando nitrosotiol. Essa substância impede a transdução do sinal de insulina através da fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) em serina e, portanto, gera resistência à ação do hormônio em células hepáticas, musculares e adiposas. Da mesma forma, outras vias de sinalização da insulina são comprovadamente afetadas pelo processo inflamatório, incluindo a do NF-κB[9].

Por outro lado, a microbiota produz ácidos graxos de cadeia curta a partir dos

polissacarídeos complexos da dieta. Os AGCC, principalmente o butirato, se ligam a receptores acoplados à proteína G, como GPR41 e GPR43, induzindo a secreção de GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*, uma incretina) e PYY (Peptídeo YY, com efeito anorexígeno) pelas células L do cólon, resultando em melhora na secreção de insulina. Os AGCC também parecem suprimir a inflamação ao se ligarem aos receptores GPR43 em leucócitos, além de aumentarem a gliconeogênese hepática e a utilização de glicose pelos enterócitos[7].

A transformação dos ácidos biliares primários em secundários pelas bactérias intestinais também está relacionada ao metabolismo glicídico. Essas substâncias se ligam aos receptores TGR5, ativando a secreção de GLP-1 e, portanto, uma via de sinalização que protege contra a obesidade e resistência à insulina[7,8].

Assim, fica claro que a microbiota intestinal pode interferir de maneiras distintas sobre o metabolismo da glicose e a utilização de insulina. Enquanto a inflamação sistêmica crônica, de pequena intensidade, determina resistência à ação hormonal, outros metabólitos resultantes da atuação bacteriana podem determinar melhora no uso da glicose e no perfil da insulina.

**Possibilidade terapêutica**

Tendo em vista as funções e a influência da microbiota intestinal sobre o metabolismo dos carboidratos, é grande o interesse quanto à utilização de estratégias para a modulação da mesma, com possível melhora do perfil glicêmico dos pacientes diabéticos ou com alto risco para o desenvolvimento da patologia.

Os probióticos são um grupo de micro-organismos vivos que, se administrados de forma ideal, podem acarretar benefícios para a saúde do hospedeiro. Os prebióticos, por outro lado, são, em sua maioria, oligossacarídeos não digeríveis fermentados pela flora intestinal, com a função de estimular o crescimento e a atividade das bactérias comensais[9,26]. Em conjunto com os fármacos antibióticos, essas substâncias poderiam desempenhar importante papel na modulação da microbiota.

Os estudos utilizando prebióticos, especialmente frutano, sugerem que a modulação da microbiota intestinal com esses agentes poderia diminuir o consumo alimentar e o ganho de massa gorda e peso corporal. Os níveis plasmáticos de PYY após a alimentação foram elevados, enquanto os valores de grelina, uma substância orexígena produzida por células do estômago, estiveram reduzidos[27]. Além disso, o uso dos prebióticos por duas semanas, com 16 gramas por dia, aumentou as taxas de GLP-1, PYY e peptídeo inibidor gástrico (GIP), com melhora do padrão de metabolização

glicêmica[28]. Supõe-se que, ao favorecer a manutenção dos micro-organismos comensais, especialmente *Bifidobacterium spp*., os prebióticos dificultem a disbiose e, assim, as alterações inflamatórias e metabólicas discutidas[29].

Pesquisas em camundongos tratados com prebióticos têm demonstrado que o aumento na produção de GLP-1 está relacionado a benefício na resposta insulínica e glicêmica, efeito sacietógeno e diminuição da massa gorda. Ademais, a secreção elevada de GLP-2 (peptídeo semelhante ao glucagon-2, co-secretado com o GLP-1 pelas células L) se associa à queda no LPS e nas citocinas pró-inflamatórias circulantes, reduzindo a resposta inflamatória sistêmica[30].

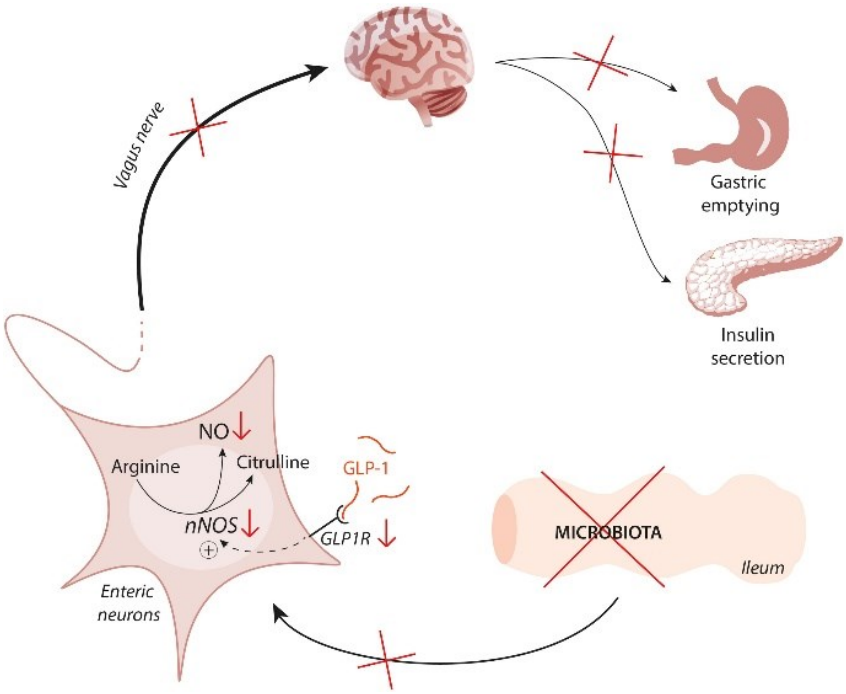
Comumente compostos por bifidobactérias e lactobacilos, os probióticos exercem seus efeitos benéficos ao competirem com as bactérias patogênicas, aumentando a integridade da barreira mucosa e a capacidade de resposta imune[9,26]. Com o uso de *Lactobacillus gasseri* em pacientes obesos, Kadooka[31] verificou redução no percentual de gordura visceral, no peso corpóreo e na circunferência abdominal.

A administração de probióticos foi relacionada a vários efeitos benéficos: redução da atividade da proteína quinase C delta (PKC-δ), que promove dispersão das junções aderentes, aumentando a permeabilidade intestinal; elevação quantitativa das células de Paneth, responsáveis pela secreção de substâncias antimicrobianas, o que resulta em melhora da barreira contra patógenos; diminuição das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-1β, IL-6 e inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) no tecido adiposo central; aumento da atividade das enzimas antioxidantes, como glutationa peroxidase, superóxido dismutase e calase; e queda na glicemia, melhora na tolerância à glicose e redução da resistência insulínica[9].

Os fármacos incretinomiméticos, como exenatida (agonista do receptor de GLP-1), liraglutida (análogo do GLP-1) e lixisenatida (agonista do receptor de GLP-1), estão relacionados ao estímulo a secreção insulínica, redução na produção de glucagon e diminuição do esvaziamento gástrico, o que resulta em queda no consumo alimentar e favorecimento da saciedade. Infelizmente, porém, esses medicamentos comumente apresentam, após certo tempo de uso, diminuição da resposta farmacológica, o que parece estar relacionado à certa resistência ao GLP-1[32]. Recentemente, Grasset[33] determinou a que a microbiota intestinal é a chave para que a sensibilidade ao GLP-1 se mantenha, o que pode contribuir para o desenvolvimento de novas drogas e alternativas terapêuticas para o DM2. Além da importância do eixo neuro-intestinal, foi demonstrada alteração na produção de óxido nítrico por neurônios entéricos e possível alteração do

sistema imune.

**Figura 3: Regulação da sensibilidade ao GLP-1 pela microbiota intestinal.**




Fonte: Claus SP. Will Gut Microbiota Help Design the Next Generation of GLP-1-Based Therapies for Type 2 Diabetes[32]?

Cani[35], ao utilizar antibióticos de amplo espectro em camundongos, demonstrou mudanças na microbiota que resultaram em queda na endotoxemia e no conteúdo cecal de LPS. Essas alterações se correlacionaram a redução na inflamação sistêmica, estresse oxidativo, ganho de peso e intolerância à glicose.

Ainda que a modulação da microbiota intestinal pareça promissora quanto à prevenção e o tratamento do DM2, muitas outras variáveis devem ser analisadas. Como esse tema é considerado recente, grande parte dos estudos que retratam essas intervenções foram baseados em animais ou têm pequena amostragem populacional. Dessa forma, torna-se necessário maior contingente de pesquisas e experiências clínicas antes da indicação de antibióticos, probióticos ou prebióticos para esse fim.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo reunir as principais e mais recentes contribuições do meio científico para o tema proposto. Assim, foram analisadas as informações que associavam a microbiota intestinal ao DM2, tanto as que consideravam os micro-organismos como fatores envolvidos na patogênese da doença, quanto as que propunham a modulação bacteriana como possível manobra terapêutica. Em meio a

tamanha abrangência de opiniões e divergência de resultados, há, pelo menos, um fator consonante: a importância da microflora intestinal para a manutenção da homeostase é verídica e ainda pouco conhecida. Considerando-se o enorme contingente populacional acometido pelo DM2, fica clara a necessidade de novos estudos científicos, especialmente em humanos, que possam tornar palpável e prática a associação entre a disbiose intestinal e o surgimento de resistência insulínica.

## REFERÊNCIAS


1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8. ed. International Diabetes Federation. 2017.
2. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care. 1992; 15(11): 1509-1516.
3. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. Sao Paulo Med J. 2003; 121(6): 224-230.
4. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(6): 726-732.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. [homepage na Internet]. Indicadores de mortalidade. Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2011. DATASUS/MS. Brasília, 2011. [Acesso em: 20/09/2018]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c12.def.
6. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. SBD. São Paulo, 2017-2018.
7. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2015; 172(4): 167-177.
8. Gonçalves M. Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo. 2014. 53f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal, 2014.
9. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. Nutr J. 2014; 13(60): 1-13.
10. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008; 57(11): 1605-1615.
11. Arumugam M1, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473(7346):174-80.
12. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. J Appl Microbiol. 2007; 102(5):1178-

86.
13. Mello CS, Rodrigues MSDC, Filho HBA, Melli LCFL, Tahan S, Pignatari ACC, et al. Fecal microbiota analysis of children with small intestinal bacterial overgrowth among residents of an urban slum in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2018; 94(5):483-490.
14. Lage D, Brito G. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. 2012; 6(31): 31-34.
15. Krishnan S, Alden N1, Lee K. Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. Curr Opin Biotechnol. 2015; 36:137-145.
16. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L,et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015; 161(2):264-276.
17. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(44):15718-15723.
18. Horie M, Miura T, Hirakata S, Hosoyama A, Sugino S, Umeno A, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice. Exp Anim. 2017; 66(4):405-416.
19. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; 444(7122):1027-1031.
20. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006; 444(7122):1022-1023.
21. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 2013; 498(7452):99-103.
22. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012; 490(7418):55-60.
23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature. 2013; 500(7464):541-546.
24. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One. 2010; 5(2):e9085.
25. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, Tkacheva O, Tyakht A, Alexeev D, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. Endocr Connect. 2016; 5(1):1-9.
26. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59(2):154-160.
27. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr. 2009; 89(6):1751-1759.
28. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide

production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr. 2009; 90(5):1236-1243.
29. Moraes AC, Silva IT, Almeida-Pititto Bd, Ferreira SR. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58(4):317-27.
30. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. Microb Cell Fact. 2011; 10 (Suppl 1):S10.
31. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2010; 64(6):636-643.
32. Claus SP. Will Gut Microbiota Help Design the Next Generation of GLP-1-Based Therapies for Type 2 Diabetes? Cell Metab. 2017; 26(1):6-7.
33. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Collet X, Christensen JE, Tercé F, et al. A Specific Gut Microbiota Dysbiosis of Type 2 Diabetic Mice Induces GLP-1 Resistance through an Enteric NO-Dependent and Gut-Brain Axis Mechanism. Cell Metab. 2017; 25(5):1075-1090.
34. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008; 57(6):1470-1481.

# A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PREP) AO HIV É UM MÉTODO EFICAZ?

## *THE PREEXPOSURE PROPHYLAXIS (PREP) TO HIV IS AN EFFECTIVE METHOD?*

***Ana Luísa Moreira[1]; Rodrigo J. D. Tavares[2]***

Descritores: “Profilaxia; “Pré-exposição”; “HIV”
Keywords: “Preexposure”;“Prophylaxis”; “HIV”

**RESUMO**

**Introdução:** O HIV é transmitido principalmente por via sexual, transfusão com sangue contaminado, compartilhamento de agulhas, acidente biológico e via mãe-feto. Em todo o mundo estima-se que no ano de 2016 havia 36,7 milhões de pessoas infectadas pelo vírus. A fim de diminuir esses números medidas para evitar novas infecções são necessárias. **Objetivos**: discutir se a profilaxia pré-exposição ao HIV é um método eficaz. **Metodologia:** No período de execução desse trabalho, as plataformas de pesquisas foram utilizadas a fim de identificar estudos que respondessem aos objetivos. **Resultados:** A PrEP é eficaz para redução da transmissão do vírus em grupos de comportamento de risco. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a mudança de comportamento de risco, efeitos colaterais e padrão de resistência à droga. **Considerações Finais**: A PrEP torna-se eficaz quando feita uma correta seleção de quem se beneficiaria do método, acompanhamento adequado dos pacientes que optaram por esse tipo de profilaxia bem como incentivo à prevenção combinada com os outros métodos que já existem.

**ABSTRACT**

**Background**: HIV is mainly sexually transmitted, transfusion of contaminated blood, needle sharing, biological accident and mother-fetus. Worldwide it is estimated that in the year 2016 there were 36.7 million people infected with HV. To reduce these numbers, measures to prevent new infections are necessary. **Aims:** discuss if pre-exposure prophylaxis to HIV is an effective method. **Methods:** In the period of implementation of this work, research platforms were used to identify studies that respond to the objectives.

[1] Aluna do sexto ano de Medicina na Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO) alm-analuisa@hotmail.com
[2] Mestre em Saúde Pública, professor do curso de Medicina da Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO)

**Results:** PrEP is effective in reducing virus transmission in risk behavior groups. There was no significant difference between groups regarding risk behavior change, side effects, and drug resistance. **Conclusions:** PrEP becomes effective when a correct selection is made of who would benefit from the method, adequate follow-up of patients who opted for this type of prophylaxis and incentive to prevention combined with other methods that already exist.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelos subtipos do vírus HIV foi diagnosticada pela primeira vez no ano de 1981 nos Estados Unidos da América[1]. Desde então, a Infecção e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) tonaram-se uma pandemia, com casos relatados em praticamente todos os países.

O agente etiológico da AIDS é o HIV, um vírus de RNA pertencente à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*), nessa família os vírus que comprovadamente causam alguma doença nos seres humanos pertencem a dois subgrupos distintos: os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2) e os vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2)[1].

O HIV é transmitido por relações sexuais, pelo contato com sangue e hemocomponentes e pela transmissão vertical de gestante para o feto, tanto nos períodos perinatais e intraparto quanto no aleitamento materno. Dentre esses tipos de transmissão, a que possui o maior risco é a transfusão de sangue e hemoderivados na qual estima-se que mais de 90% das pessoas expostas ao sangue contaminado sejam infectadas pelo HIV, seguida de transmissão materno-fetal 15%-35%, relações anais receptivas sem proteção 1.4%, compartilhamento de agulhas contaminadas 0.6%, transmissão ocupacional 0.3% e por fim transmissão heterossexual de homem para mulher 0.08% e 0.04% de mulher para homem[1].

A marca característica da doença causada pela infecção do vírus HIV é a imunodeficiência profunda que é resultante do mecanismo fisiopatológico de depleção celular e disfunção imune das células TCD4+. A história natural da doença caminha para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida na qual detecta-se níveis de TCD4+ abaixo 200 células por μL e pela ocorrência de doenças oportunistas como tuberculose, candidíase, criptococose, toxoplasmose e pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*,[1].

Estima-se que 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV no ano

de 2016, sendo que 1,8 milhão são casos de novas infecções pelo HIV notificadas nesse mesmo ano[2]. Segundo o Ministério, entre 2007 até junho de 2017 foram notificados no Sinan 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 131.969 (67,9%) casos em homens e 62.198 (32,1%) casos em mulheres. A maioria dos casos se da por transmissão por prática sexual homossexual, seguida por heterossexual, bissexual e compartilhamento de seringas por conta de drogas injetáveis. No Brasil, entre os anos de 1980 a junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de AIDS, sendo que 576.245 (65,3%) foram em homens e 306.444 (34,7%) em mulheres[3].

A fim de diminuir esses números, o Brasil investe recursos da Saúde Pública tanto para a prevenção de novos casos de infecção, quanto para tratamentos das pessoas que convivem com o vírus e que possuem AIDS. Políticas de conscientização sobre as formas de transmissão, distribuição de preservativos, testagem das bolsas de sangue, identificação precoce das gestantes HIV positivas, profilaxia pós-exposição (PEP) e distribuição de Terapia Antirretroviral pelo SUS são medidas eficazes para redução dos números de HIV e AIDS[4].

Em Dezembro e 2017, O Ministério da Saúde incluiu a PrEP como método de prevenção de novas infecções pelo HIV. Para receber a medicação, que deve ser usada diariamente, é necessário pertencer aos grupos de maior vulnerabilidade de ter contato com o vírus, a saber: gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas trans, profissionais do sexo e casais sorodiscordantes. Porém, o pertencimento a um desses grupos não é suficiente para caracterizar indivíduos com situações frequentes de exposição ao HIV, o que é definido por práticas sexuais, parcerias ou contextos específicos que determinam mais chances de exposição ao vírus[4].

Estudos para avaliar os pontos positivos e negativos da PrEP são importantes, uma vez que em caso de evidências científicas favoráveis a sua implementação, o número de transmissão e infecção pelo HIV diminuiria, o que traria um impacto significativo nos indicadores de saúde, além de reduzir os gastos com o tratamento de novos casos.

## OBJETIVOS

Esse Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo primário discutir através de uma Revisão Integrativa de Literatura se a PrEP é um método eficaz para profilaxia primária da infecção do vírus HIV. Os objetivos secundários são:

- apresentar a distribuição da PrEP iniciada pelo Ministério da Saúde

- comparar as vias de administração da PrEP

- descrever os grupos com comportamento de risco e que seriam o público alvo desse método

- discutir sobre a mudança de comportamento de risco

- apresentar os efeitos colaterais relacionados ao método

- identificar o padrão de resistência causado pelo fármaco

## MÉTODOS

Esse trabalho consiste em uma Revisão Integrativa de Literatura. No período de Março a Outubro de 2018 foram feitas buscas nas plataformas PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde a fim de selecionar pesquisas científicas para compor esse trabalho. Os descritores utilizados foram “Profilaxia”, “Pré-exposição” e “HIV” e, através dos Operadores Booleanos foram selecionados seis estudos randomizados (cinco na fase 3 e um na fase 2B) que tivessem correlação com os objetivos primários e secundários desse trabalho. Os critérios de inclusão foram trabalhos científicos publicados entre 2010 a 2018 em Português e Inglês.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados publicados pela Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) em Dezembro de 2017 estima-se que 36,7 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com HIV no ano de 2016, sendo que 1,8 milhão são casos de novas infecções pelo HIV notificadas nesse mesmo ano[2]. Segundo boletim epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde em Dezembro de 2017, entre 2007 até junho de 2017 foram notificados no Sinan 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 131.969 (67,9%) casos em homens e 62.198 (32,1%) casos em mulheres. Entre os homens, no período observado, verifica-se que 48,9% dos casos foram decorrentes de exposição homossexual, 37,6% heterossexual, 9,6% bissexual e 2,9% se deram entre usuários de drogas injetáveis (UDI); entre as mulheres, nota-se que 96,8% dos casos se inserem na categoria de exposição heterossexual e 1,7% na de UDI. Resultados preliminares apresentam uma prevalência de HIV de 19,8% entre homens que fazem sexo com homens (HSH) com 25 anos ou mais de idade e de 9,4% entre os HSH de 18 a 24 anos. Com relação às mulheres profissionais do sexo, a prevalência de HIV foi de 5,3% [3]

Em relação aos números da AIDS de 1980 a junho de 2017 foram identificados 882.810 casos no Brasil sendo que 576.245 (65,3%) foram identificados em homens e 306.444 (34,7%) em mulheres. A principal via de transmissão em indivíduos com 13

anos ou mais de idade em 2016 foi a sexual, tanto em homens (95,8%) quanto em mulheres (97,1%). Entre os homens, observou-se o predomínio da categoria de exposição heterossexual. Porém, há uma tendência de aumento na proporção de casos entre homossexuais e bissexuais nos últimos dez anos, que passou de 35,6% em 2006 para 47,3% em 2016: um incremento de 32,9%. A proporção de usuários de drogas injetáveis (UDI) vem diminuindo ao longo dos anos em todo o Brasil, representando 3,2% dos casos entre homens e 1,9% dos casos entre mulheres no ano de 2016[3].

Embora as taxas de detecção de novos casos de HIV na população geral estejam em declínio, um estudo publicado em 2009 evidenciou uma prevalência de 14,2% de infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens[5], já um estudo realizado em 12 cidades do Brasil e publicado em 2018 identificou um aumento para 18,4% na prevalência do HIV em homens que fazem sexo com homens[6].

Pesquisas realizadas em animais demonstraram eficácia na redução de novas infecções pelo HIV[7]. Estudos posteriores buscaram demonstrar se a profilaxia com antirretrovirais seria um método eficaz também em humanos. Os principais estudos são:

**iPrEX (Preexposure Prophylaxis Initiative)[8]**

Publicado no New England Journal em dezembro de 2010 o iPrEX é um estudo randomizado, duplo cego, fase 3, controlado por placebo. Foi realizado no Peru, Equador, Brasil, Tailândia, África do Sul e EUA. Foram incluídos no estudo homens que fazem sexo com homens (HSH), incluindo mulheres transexuais, que tiveram múltiplos parceiros sexuais nos seis meses anteriores do inicio do estudo. Todos os pré-selecionados foram testados para HIV e foram excluídos aqueles com testagem positiva resultando em 1224 pessoas que receberiam a TDF-FTC diariamente e 1217 que receberiam o placebo e fariam parte do grupo controle.

De 10 de julho de 2007 a 01 de maio de 2010 os selecionados foram acompanhados através de consulta a cada quatro semanas. Nessas visitas os pacientes eram orientados quanto à compensação de risco, os medicamentos e preservativos eram distribuídos, e também era feito a testagem para IST´s (HIV, gonorreia, clamídia, sífilis, herpes simplex tipo 2). A fim de observar alterações renais e hepáticas, amostras de sangue foram coletadas mensalmente nos primeiros dois anos e depois a cada três meses.

Elevação de Creatina foi mais percebida no grupo que recebia a medicação (27 participantes X 14 participantes p=0,08), bem como cefaleia e náuseas (56 participantes X 41 participantes p= 0,1 e 20 participantes X 9 participantes p= 0,04 respectivamente).

Depressão (46 participantes X 56 participantes p= 0,36) e diarreia (43 participantes X 63 participantes p=0,07) foram mais comuns no grupo controle.

Não houve diferença significativa nas práticas sexuais dos dois grupos (p=0,97). O número total de parceiros sexuais com os quais o entrevistado teve relações anais receptivas diminuiu, e a percentagem de parceiros que usaram preservativos aumentou após os indivíduos inscritos no estudo. Com relação a outras IST´S, o estudo demonstrou que não houve diferença entre o número de novas infecções quando se compara o grupo que recebeu a medicação (sífilis (p = 0,49), gonorréia (p = 0,74), clamídia (p = 0,43), verrugas genitais (p = 0,53) ou úlceras genitais (p = 0,62)).

Ao final do estudo detectou-se 36 infecções pelo vírus HIV no grupo que recebia a medicação e 64 no grupo controle, resultando em uma redução de 44% do risco de infecção pelo vírus (IC 95%, 15 a 63; p = 0,005). Todos os pacientes infectados foram submetidos a exames para quantificar a droga na corrente sanguínea, nenhuma quantidade da droga foi detectada no grupo que recebeu o placebo, no grupo que recebeu a medicação dos trinta e seis indivíduos que foram infectados três deles tinham a medicação detectada na corrente sanguínea. Quando se compara a detecção da droga e a não detecção, foi observada uma redução de 92% (IC 95% 40 a 99; p <0,001 ) no risco de infecção naqueles que a droga estava em níveis adequados. Se considerar apenas as relações anais receptivas desprotegidas relatadas, a redução do risco relativo foi de 95% (95% CI, 70 a 99; P <0,001).

Nenhuma resistência FTC ou TDF foi detectada no estudo iPrEX tanto no grupo que recebeu a medicação quanto no grupo controle

**Bangkok Tenofovir Study[9]**

Publicado no The Lancet em junho de 2013 é um estudo randomizado, duplo cego, fase três, controlado por placebo cujo objetivo primário foi estabelecer se a profilaxia pré-exposição ao HIV feita com uso de TDF de uso oral e diário é capaz de prevenir novas infecções em usuários de drogas injetáveis. O estudo foi conduzido em dezessete clínicas de reabilitação para usuários de drogas em Bangkok e para critérios de inclusão os selecionados deviam ter entre vinte e sessenta anos, ser soronegativo para o HIV e ter usado droga injetável no ultimo ano.

A seleção e acompanhamento dos pacientes durou de 9 de junho de 2005 a 8 de junho de 2012. Dos participantes eleitos para compor o estudo 1204 recebem o TDF e 1207 o placebo. A cada 28 dias os usuários passavam por atendimento para avaliar os efeitos colaterais, aconselhamento sobre redução de danos e testagem para o HIV.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à adesão da tomada de TDF e placebo bem como no comportamento sexual, uso de drogas injetáveis e compartilhamento de seringas.

No final do estudo, 52 participantes foram infectados sendo que 17 (33%) receberam o TDF e 35 (67%) recebem o placebo. Esses dados demonstram uma redução de 51,8% na incidência de infecção pelo HIV (IC 95% 15,3-73,7; p= 0,01). A fim de controle, 151 pacientes HIV negativos pertencentes ao grupo que recebia o TDF tiveram o fármaco dosados na corrente sanguínea, sendo esse detectado em 100 participantes. Todos os infectados tiveram os níveis de TDF dosados na corrente sanguínea, 5 participantes dos 17 que foram infectados tiveram detecção do TDF. Levando em consideração aos que tiveram a droga detectada observou-se uma redução no risco de 70% (IC de 95% 2, 3- 90, 6; p = 0, 04).

Não foi observado padrão de resistência à droga nos pacientes que foram infectados.

**Partners PrEP [10]**

Publicado em julho de 2012 na New England Journal, consiste em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, fase 3 cujo objetivo primário foi avaliar a eficácia do TDF isolado ou da combinação de TDF e FTC na prevenção de transmissão do HIV em casais heterossexuais sorodiscordantes.

A partir de julho de 2008 os casais foram selecionados e acompanhados por um período de 36 meses. Para critérios de inclusão, o casal deveria residir em Quenia ou na Uganda, a mulher soronegativa não poderia estar grávida ou amamentando e também não poderia ter alteração da função renal, já os soropositivos não poderiam estar recebendo nenhuma terapia antirretroviral e também não se adequarem aos parâmetros para receber a medicação em ambos os países.

Foram incluídos 4747 casais no estudo, desses em 62% das vezes o homem era soronegativo. Os participantes foram divididos aleatoriamente em três grupos na proporção de 1:1:1, sendo que 1584 soronegativos receberam o TDF 300 mg oral diariamente, 1579 soronegativos receberam a combinação de TDF 300 mg e FTC 200 mg oral diariamente e 1584 soronegativos o placebo.

Os participantes soronegativos foram acompanhados mensalmente com a finalidade de dispensação dos medicamentos, aconselhamento quanto à redução de danos, distribuição de preservativos, e testagem para HIV e outras IST´s. Os soropositivos eram acompanhados trimestralmente para orientações e a cada seis

meses era feito a contagem de TCD4.

Ao final do estudo, 82 novas infecções foram detectadas, 17 no grupo que recebia TDF, 13 no grupo TDF- FTC e 52 no grupo controle, isso traduz uma redução de infecção de 67% devido a TDF (IC 95%, 44 a 81; P <0,001) e 75% devido ao TDF-FTC ( IC95%, 55 a 87; P <0,001), cada um em relação ao placebo. Em termos estatísticos não houve diferença significativa quando se compara o grupo que recebeu o TDF isolado com o grupo que recebeu a combinação dos dois fármacos. Também em relação à estatística não houve diferença significativa em relação aos sexos sendo que entre as mulheres, a eficácia do TDF foi de 71% (p = 0,002) e de TDF-FTC 66% (p = 0,005); entre os homens, as eficácias foram de 63% (p = 0,01) e 84% (p <0,001), respectivamente. Nenhuma das novas infecções apresentou mutação viral.

Todos os novos soropositivos fizeram a dosagem dos fármacos na corrente sanguínea, sendo que 31% tiveram níveis detectados. Cento e noventa e oito pessoas que permaneceram soronegativas tiveram os fármacos dosados, em 82% das amostras foi possível detectar um ou os dois fármacos (a depender do grupo que os pacientes pertenciam). Ao comparar soropositivos e soronegativos em relação à dosagem do fármaco o estudo observou redução de 86% de novas infecções no grupo que recebeu TDF isolado e 90% de redução no grupo que recebeu a combinação de TDF-FTC.

O estudo não observou diferença numérica nos três grupos em relação à quantidade de outras IST´s e diferença no número de parceiros, fora o soropositivo. Na fase de inscrição, 27% dos casais relataram relações sexuais sem preservativo com o parceiro soropositivo no último mês, na consulta no mês doze houve uma redução das relações sem preservativo para 13% e na do mês 24 esse número caiu para 9%.

Não houve diferença significativa de efeitos colaterais nos três grupos. Diminuição dos níveis séricos de fósforo, neutropenia e aumento da creatinina foram os efeitos colaterais mais encontrados sendo em sua maioria das vezes de caráter leve.

**VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic)[11]**

Publicado no New England Journal em 5 de fevereiro de 2015 consiste em um estudo randomizado, fase 2B, duplo cego controlado por placebo, realizado na África do Sul, Uganda e Zimbábue no período de setembro de 2009 a agosto de 2012. Teve como objetivo estimar a redução de novas infecções pelo HIV, tanto com o uso dos medicamentos por via oral quanto por via vaginal, bem como avaliar o perfil de segurança dos medicamentos.

Foram selecionadas 5029 mulheres entre 18 a 45 anos de idade, que não estavam

grávidas ou amamentando, que estavam em uso de um método contraceptivo eficaz e que tinham as funções hepática, hematológica e renal sem alterações. Elas foram distribuídas aleatoriamente em cinco grupos e receberam gel vaginal de TDF 1% (1007 participantes), ou gel placebo (1003 participantes), ou TDF 300mg via oral (1007 participantes), ou a combinação de TDF 300 mg e FTC 200 mg via oral (1003 participantes), ou o placebo via oral (1009 participantes) .

As participantes passavam por consulta mensal na qual era feita testagem do HIV e contagem de comprimidos e dos aplicadores do gel vaginal. A cada três meses exames de sangue eram feitos a fim de estimar os efeitos colaterais das drogas.

Durante as visitas mensais, foi observada uma adesão de em média 86% porém, ao fazer a dosagem dos medicamentos na corrente sanguínea, para aqueles que recebiam os fármacos por via oral, e coleta de secreção vaginal por Swab de 647 participantes detectou-se TDF em 30% das amostras de plasma disponíveis no grupo que recebia somente o TDF e em 29% das amostras no grupo que recebia a combinação TDF-FTC. No grupo que foi designado para a via vaginal, o TDF foi detectado em 49% das amostras.

Ao final do estudo, 312 pessoas foram infectadas sendo que 52 ocorreram no grupo TDF, 61 no grupo TDF-FTC, 61 no grupo do gel TDF, 60 no grupo do placebo oral e 70 no grupo do gel placebo. A eficácia foi de -49,0% com TDF (razão de risco para infecção 1,49; IC de 95%, 0,97 a 2,29), -4,4% com TDF-FTC (razão de risco 1,04; IC 95%, 0,73 a 1,49) e 14,5% com gel de TDF ( IC 95%, 0,61 a 1,21). Também foi observada uma infecção por uma cepa resistente à FTC no grupo que recebeu TDF-FTC (mutação M184V). Esses dados corroboraram para que em setembro de 2011 o comitê de monitoramento de dados e segurança suspendesse o tratamento com TDF por via oral por futilidade, em novembro de 2011 o gel de TDF também foi suspenso pelo mesmo motivo. Somente os grupos TDF-FTC e placebo oral continuaram até o final do estudo, em agosto de 2012.

**FEM PrEP [12]**

Publicado no New England Journal em 2 de agosto de 2012 consiste em um estudo randomizado, fase 3, duplo cego controlado por placebo, realizado na Quênia, África do Sul e Tanzânia. Teve como objetivo primário estimar a redução de novas infecções pelo HIV em mulheres que recebiam a combinação de TDF 300 mg e FTC 200 mg via oral diariamente e como objetivos secundários avaliar o perfil de segurança dos medicamentos e a mudança no comportamento sexual das participantes

Os critérios para a inclusão foram mulheres entre 18 e 35 anos, HIV negativas, não grávidas ou amamentando, com risco aumentado para a infecção ( dois ou mais atos de sexo vaginal nas ultimas duas semanas ou mais de um parceiro no mês anterior) e que tivessem alteração hepática e renal.

As participantes foram acompanhadas por até 60 semanas (52 semanas recebendo as medicações e 8 semanas de acompanhamento sem medicação após as 52 semanas iniciais) com consultas mensais na qual era distribuída a medicação e a contagem da mesma, orientações quanto a compensação de risco e métodos contraceptivos, testagem para HIV e avaliação dos efeitos colaterais.

As 2120 participantes foram divididas em dois grupos, sendo que 1063 receberam o TDF-FTC via oral diariamente e as 1058 participantes do grupo controle receberam o placebo via oral diariamente. O estudo foi interrompido por inutilidade e, até o momento que foi feito ocorreram 35 infecções no grupo controle e 33 no que recebia a medicação. Portanto, esses números não evidenciaram significativa redução da infecção pelo HIV ( IC 95%, 0,59 a 1,52; p= 0,81) a ponto de indicar as medicações para mulheres com características semelhantes das incluídas nesse estudo.

Alterações hepáticas e renais não foram significativas quando se compara os dois grupos. Nâuseas (p= 0,04), vômitos (p= <0,001) e elevação da alanina aminotransferase (p= 0,03) foram maiores no grupo que recebia TDF-FTC, sendo esses efeitos mais comuns no primeiros meses de acompanhamento.

Não foram observadas mutações que causam resistência ao TDF ( K65R e K70E). Foram detectadas cinco mutações que causam resistência ao FTC , uma no grupo placebo, três no grupo que recebeu a medicação (M184V) e uma outra com mutação M184I.

Quando questionadas sobre a adesão ao medicamento 95% das mulheres relataram que o tomavam diariamente, porém quando foi coletado amostras para dosar os fármacos na corrente sanguínea ,os pesquisadores encontraram 26% de detecção ( 7 de 27 participantes) no grupo que recebeu a medicação e em 35% ( 27 de 78 participantes) no grupo controle.

Em relação ao comportamento sexual, 70% relataram que acreditavam que não estavam expostas ao vírus. Houve reduções modestas, mas significativas no número de parceiros (redução média, 0,14; p <0,001), atos sexuais vaginais (redução média, 0,58; p <0,001), e sexo sem preservativo (redução média, 0,46; p <0,001) .

**US MSM Safety Trial 2013[13]**

Publicado em setembro de 2013 no JAIDS (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes) consiste em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo. O objetivo primário desse estudo foi avaliar os efeitos colaterais do fármaco TDF, que nos estudos em animais causou mais efeitos adversos que o FTC. Para isso foram selecionados para compor o estudo HSH entre 18 e 60 anos que tenham tido múltiplos parceiros nos últimos 12 meses e que não tinham doenças previas renais e ósseas. O acompanhamento dos pacientes foi feito nas cidades de Atlanta, São Francisco e Boston entre janeiro de 2005 e julho de 2007 com frequência de três em três meses. As visitas tinham a finalidade de observar efeitos colaterais, dispensação de medicamentos, testagem para o vírus do HIV e outras ISTS, aconselhamento sobre a adesão e compensação de risco e quantificação da adesão através de entrevista e contagem do medicamento. No total, 400 pessoas participaram do estudo sendo que 201 receberam o TDF e 199 o placebo.

Duas pessoas que recebiam o placebo foram excluídas do estudo devido o aumento de Cr maior que 0,5 mg/ dl o valor basal, ambas pertencentes ao grupo controle, uma pessoa devido hipofosfatemia grave pertencente ao grupo controle e onze devido a desmineralização *óssea*, sendo que 8 recebiam o TDF e as outras 3 recebiam o placebo.

Os efeitos adversos mais relatados foram: diarreia em 57 pacientes do placebo e 42 do TDF, lombalgia em 14 do placebo e 31 do TDF, náusea em 13 do placebo e 27 do TDF. 90% dos efeitos colaterais foram considerados leves e moderados.

Embora o objetivo primário do estudo não fosse observar a redução nas taxas de infecção do HIV, constatou-se que ao final do estudo sete pessoas foram infectadas, nenhuma delas pertencente ao grupo que recebia o TDF.

Baseado nesses estudos, o Ministério da Saúde iniciou em Dezembro de 2017 a Profilaxia Pré- exposição ao HIV (PrEP) que consiste na distribuição de comprimidos combinados de fumarato de tenofovir desoprolina (TDF) e entricitabina (FTC) para serem usados como mais uma estratégia da Prevenção Combinada que já inclui: Testagem para o HIV, profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP), uso regular de preservativos, diagnóstico oportuno e tratamento adequado de infecções sexualmente transmissíveis (IST), redução de danos, gerenciamento de vulnerabilidades, supressão da replicação viral pelo tratamento antirretroviral e imunizações[4].

Atualmente, sessenta e cinco locais espalhados por todo o país estão aptos para selecionar, distribuir e acompanhar os pacientes que optaram pela PrEP como um método para evitar infecção pelo HIV[14].

É importante ressaltar que para receber a medicação, é necessário não somente pertencer aos grupos de risco, mas sim apresentar um comportamento de risco (múltiplos parceiros, uso infrequente de preservativo, busca frequente pela profilaxia pós - exposição, episódios frequentes de outras IST´s e troca de sexo por dinheiro, moradia, drogas etc.) [4].

**Tabela 1- Grupos prioritários e indicação da PrEP**

| Grupos prioritários | Definição | Critérios de indicação de PrEP |
|---|---|---|
| Gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSM) | Homens que se relacionam sexualmente ou afetivamente com outros homens | Relação sem uso de preservativo nos últimos seis meses<br>Uso repetido de PEP<br>Episódios recorrentes de IST's |
| Pessoas trans | Expressão de um gênero diferente do de nascimento | Relação sem uso de preservativo nos últimos seis meses<br>Uso repetido de PEP<br>Episódios recorrentes de IST's |
| Profissionais do sexo | Pessoas que recebem dinheiro ou outros benefícios em troca de sexo | Relação sem uso de preservativo nos últimos seis meses<br>Uso repetido de PEP<br>Episódios recorrentes de IST's |
| Parcerias sorodiscordantes para o HIV | Parceria heterossexual ou homossexual na qual uma das pessoas é infectada pelo HIV e a outra não | Relação sexual anal ou vaginal com uma pessoa infectada pelo HIV sem preservativo |

Tabela criada pela autora adaptada de Ministério da Saúde, 2018

Na primeira consulta, a fim de avaliar se o paciente se adéqua aos quesitos para receber a profilaxia, o paciente deve ser questionado o motivo que o levou a buscar a PrEP, avaliar os hábitos sexuais, identificar se paciente deve receber a PEP, solicitar sorologia para IST´s, quantificar as funções renal e hepática[4].

O paciente que atende aos quesitos para receber a medicação deve inicialmente passar por duas consultas mensais e depois trimestrais. Nessas consultas, o paciente é avaliado quanto à adesão, o medicamento é distribuído, são coletadas amostras sanguíneas para avaliar função renal e hepática e para testar HIV, sífilis, hepatite B e C,

gonorreia e clamídia ( essas duas ultimas a cada seis meses), além de ser incentivado o uso de preservativo, uma vez que a PrEP não é um fator protetor para as demais IST's [4].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos apresentados é possível concluir que a PrEP mostrou-se como um método eficaz na prevenção de novos casos de HIV nas pessoas que tem um maior comportamento de risco. A adesão ao medicamento é essencial para uma melhor eficácia do método, uma vez que os estudos demonstraram uma diferença significativa quando os participantes tiveram drogas quantificadas na corrente sanguínea. É importante destacar que nenhum estudo apresentado nesse trabalho quantificou o fármaco na corrente sanguínea de todos os participantes, o que pode ser um viés dos estudos. Dois estudos realizados em mulheres heterossexuais não foram capazes de evidenciar redução de novos casos, talvez por conta da menor exposição das participantes ao vírus quando se compara os outros estudos. O Ministério da Saúde optou por incluir mulheres heterossexuais no público alvo da medicação desde que elas sejam profissionais do sexo ou parceiras de um homem soropositivo e, em ambas as situações, não estarem em uso frequente de preservativo.

Sobre os fármacos utilizados, a via de administração e a frequência das tomadas, os estudos que utilizaram a combinação de TDF-FTC em dose única diária por via oral se mostraram mais eficazes. Outros estudos para verificar a segurança da medicação por livre demanda ou por outra via sem ser a oral devem ser realizados.

Com relação aos efeitos colaterais pode-se concluir que os estudos não encontraram diferenças significativas entre os grupos, sendo a grande maioria desses de caráter leve e transitório. Treinar os profissionais de saúde que acompanham os pacientes que optaram pela PrEP quanto aos possíveis efeitos colaterais e seu tratamento é de suma importância para melhorar a adesão. Como nenhum estudo foi feito em participantes que já tinham alterações hepáticas e renais prévias, bem como nas gestantes e mulheres que amamentam ainda não é possível indicar com segurança a PrEP nesses grupos.

Também não houve evidencia significativa de que a PrEP é capaz de causar mutações que levem à resistência aos fármacos.

Com relação ao aumento do comportamento de risco, os estudos concluíram que não houve compensação de risco nos pacientes que receberam a PrEP. Uso de

preservativo, compartilhamento de agulhas, número de parceiros e taxas de detecção de outras IST's foi semelhante entre os grupos. Como os comportamentos de risco são avaliados através de relato pessoal do participante, a sua omissão pode ser um viés importante dos estudos. Novamente se faz necessário destacar que o acompanhamento frequente dos participantes é essencial para que não haja compensação de risco e para que os pacientes sejam orientados com relação aos tipos de prevenção combinada.

Uma vez que a grande maioria dos estudos já apresentados são estudos randomizados fase 3 é importante que estudos randomizados fase 4 sejam feitos, pois esse tipo de estudo mostra com mais realidade a eficácia e repercussões da PrEP.

Por fim, a PrEP deve ser entendida como um conjunto de fatores que incluem medicação e orientação. É errôneo pensar que o controle da epidemia de uma doença tão complexa seria possível apenas com o uso de medicamentos. A PrEP torna-se eficaz quando feita uma correta seleção de quem se beneficiaria do método, acompanhamento adequado dos pacientes que optaram por esse tipo de profilaxia, bem como incentivo à prevenção combinada com os outros métodos que já existem.

## REFERÊNCIAS

1. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci S, Longo DL, Loscalzo J et al. Medicina Interna de Harrison. 19. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2016.
2. UNAIDS [homepage na internet]. Resumo informativo – Dia Mundial Contra a AIDS 2017. Estatísticas globais sobre HIV. [Acesso em 10 de Agosto de 2018 Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. HIV AIDS 2017. Bol Epidemiol.2017; 5(1): 1-64.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
5. Szwarcwald CL, Pascom AR, Souza Júnior PR. Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/AIDS in Brazil, 2012. J AIDS Clin Res 2015;6:7.
6. Kerr L, Kendall C, Guimarães MDC, et al. HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil: results of the 2nd national survey using respondent-driven sampling. Medicine (Baltimore). 2018;97(1S Suppl 1):S9-S15.
7. AIDSMAP [homepage na internet].Animal studies. [Acesso em 29 de Novembro de 2018 Disponível em: http://www.aidsmap.com/Animal-studies/page/1746642/
8. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010; 363(27): 2587-99.
9. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M

et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013; 381(9883): 2083-90.
10. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012; 367(5): 399-410.
11. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodi N, Nair G et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med. 2015; 372(6), 509–518.
12. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med. 2012; 367(5): 411-22.
13. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 64(1): 79-86.
14. AIDS [homepage na internet]. Serviços de Saúde- PrEP. [Acesso em 01 de Dezembro de 2018 Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/acesso_a_informacao/servicos-de-saude/prep

# INCIDÊNCIA DE CESARIANAS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS CONSTANTINO OTTAVIANO E SUA CLASSIFICAÇÃO DE ROBSON

*INCIDENCE OF CESARIANS INT THE HOSPITAL OF TERESOPOLIS CONSTANTINO CLINICS OTTAVIANO AND ITS ROBSON CLASSIFICATION*

***Gleycielle C. Dias[1]; Ana Paula V. S. Esteves[2];***

Descritores: Cesárea, Incidência, Classificação de Robson
*Keywords: Cesarean section, Incidence, Robson Classification*

**RESUMO**

**Introdução:** O Brasil vem apresentando ao longo dos anos um significativo aumento nas taxas de cesarianas, que são muitas vezes realizadas sem indicação do ponto de vista médico, ultrapassando o que é recomendado pela Organização Mundial de Saúde. **Objetivo:** Conhecer os índices de partos cesáreos no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano e comparar com as taxas ideais propostas atualmente. **Método:** trata-se de uma pesquisa retrospectiva, documental, que foi realizada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano através da análise dos prontuários das gestantes internadas nas enfermarias de Obstetrícia no período referente ao segundo semestre de 2017. **Resultados:** O estudo englobou um total de 779 mulheres internadas, sendo destas 377 submetidas a partos cesáreos, determinando uma taxa de 48,4% de cesarianas. Os grupos que mais contribuíram para esse índice foram os grupos 5 e 2. **Conclusões:** Foi evidenciada uma alta taxa de cesarianas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, ultrapassando a taxa de 15% prevista pela OMS, demonstrando o uso indiscriminado deste procedimento e refletindo as taxas atuais e globais.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Over the years Brazil has presented a significant increase in cesarean rates, which are often performed without medical indication, exceeding what is recommended by the World Health Organization. **Objective:** To know the rates of cesarean deliveries in the Hospital das Clínicas of Teresópolis Constantino Ottaviano and

[1] Acadêmica do curso de Medicina da UNIFESO – gleyciellecardoso@hotmail.com
[2] Professora do curso de Medicina da UNIFESO – anapaulaesteves@me.ufrj.br

compare with the ideal rates currently proposed. **Method:** this is a retrospective, documental study that was carried out at the Hospital das Clinicas of Teresópolis Constantino Ottaviano through the analysis of the medical records of pregnant women hospitalized in the obstetrics ward in the period referring to the second semester of 2017. **Results:** The study encompassed a total of 779 hospitalized women, of which 377 were submitted to cesarean deliveries, determining a rate of 48,4% of cesarean sections. The groups that contributed most to this index were groups 5 and 2. **Conclusions:** A high rate of cesarean sections was demonstrated at the Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, exceeding the rate of 15% predicted by the WHO, demonstrating the indiscriminate use of this procedure and reflecting current and global rates.

## INTRODUÇÃO

O Brasil é apontado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um dos principais líderes na realização de cesáreas em todo o mundo[1]. O aumento dessa prática vem ocorrendo desde a década de 1970, fugindo do que é preconizado pelo Ministério da Saúde. Uma análise mais recente mostrou uma estabilização dos números no ano de 2016, com uma taxa de 55,5% de cesáreas, frente a 44,5% de partos vaginais[2].

A OMS declarou que a taxa de cesárea ideal seria entre 10 e 15% do total de partos, e que acima dessa média não haveria associação com a redução da mortalidade materna e neonatal. Sendo assim, a cesárea só deveria ser considerada quando realmente houvesse indicações médicas, visto que sua prática indiscriminada também pode causar complicações e riscos significativos[3].

Entretanto, a realidade atual reflete números acima da média esperada, trazendo grandes preocupações, visto que a gestação e o ato de parir, que se caracterizam por serem fenômenos naturais e fisiológicos, foram transformados em um processo patológico e medicalizado[4].

Diante de todas essas considerações, esta pesquisa visou analisar a incidência de cesarianas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO), no período referente de Julho a Dezembro de 2017, classificando-as segundo a escala de Robson. Essa pesquisa irá refletir o cenário de grande parte da cidade de Teresópolis, e desse modo permitir a comparação com a realidade mundial. Conhecer a real incidência de cesarianas é de suma importância para identificarmos possíveis erros em situações que possam estar indicando essa cirurgia de modo equivocado. Além disso, poder reconhecer a necessidade de propostas e estratégicas que visem diminuir essas

taxas, e assim evitar expor essas gestantes a riscos desnecessários.

## OBJETIVO PRIMÁRIO

Conhecer os índices de partos cesáreos no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano.

## OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar com as taxas ideais propostas atualmente pelo Ministério da Saúde, e realizar a Classificação de Robson destas cesarianas realizadas no período para categorizá-las como proposto pela Organização Mundial de Saúde.

## REVISÃO TEÓRICA

A cesárea é um ato cirúrgico que consiste na retirada do feto através de uma incisão na parede abdominal. Essa via traz benefícios as gestantes e aos recém-nascidos quando sua indicação é bem determinada. As indicações de cesáreas podem ser agrupadas em maternas e fetais, ao mesmo tempo em que são divididas em absolutas e relativas, sendo a maior parte considerada relativa[5]. Algumas dessas situações incluem: herpes ativa no momento do trabalho de parto, condilomas ou outros tumores que impeçam a progressão da apresentação fetal, distócias/falha na progressão do parto (de ombro, por desproporção céfalo-pélvica, macrossomia fetal ou apresentação pélvica), infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (a depender da carga viral e de condições ligadas ao trabalho de parto), acretismo placentário, o descolamento prematuro de placenta (se a cesariana for a vida de parto mais rápida), placenta prévia central, eclampsia, prolapso de cordão umbilical e dentre outras intercorrências obstétricas[6].

Todas essas situações devem ser analisadas pelo médico de forma individual, buscando garantir o melhor desfecho para o binômio mãe-filho.

Algumas pesquisas já realizadas previamente citam alguns fatores que parecem influenciar a decisão da gestante quanto ao tipo de parto. Os fatores sócio-culturais foram citados por um grupo de obstetras que destacaram dois pilares: o medo da dor durante o trabalho de parto, e o conceito de que a cesariana permite a mulher manter a fisiologia e a anatomia da vagina e do períneo sem alterações[7].

Entretanto, o que não é muito valorizado na hora dessa escolha, são as possíveis consequências tanto para a mãe quanto para o feto. O risco de interromper prematuramente a gravidez por erro no cálculo da idade gestacional e o risco de angústia

respiratória, são significativos em recém-nascidos de parto cesáreo. Além disso, a mortalidade e a morbidade são maiores em mulheres submetidas a cesarianas, sendo as infecções puerperais uma das principais causas. Segundo o Sistema Único de Saúde (SUS) há 4,35 vezes mais riscos de infecção, e a mortalidade materna é três vezes maior após uma cesariana quando comparada com o parto normal ou abortamento[8]. Somado a isso, alguns fatores como tempo prolongado de cirurgia, lesão acidental de órgão, cesariana de emergência e cesariana após início de trabalho de parto, aumentam a chance de infecção do sítio cirúrgico.

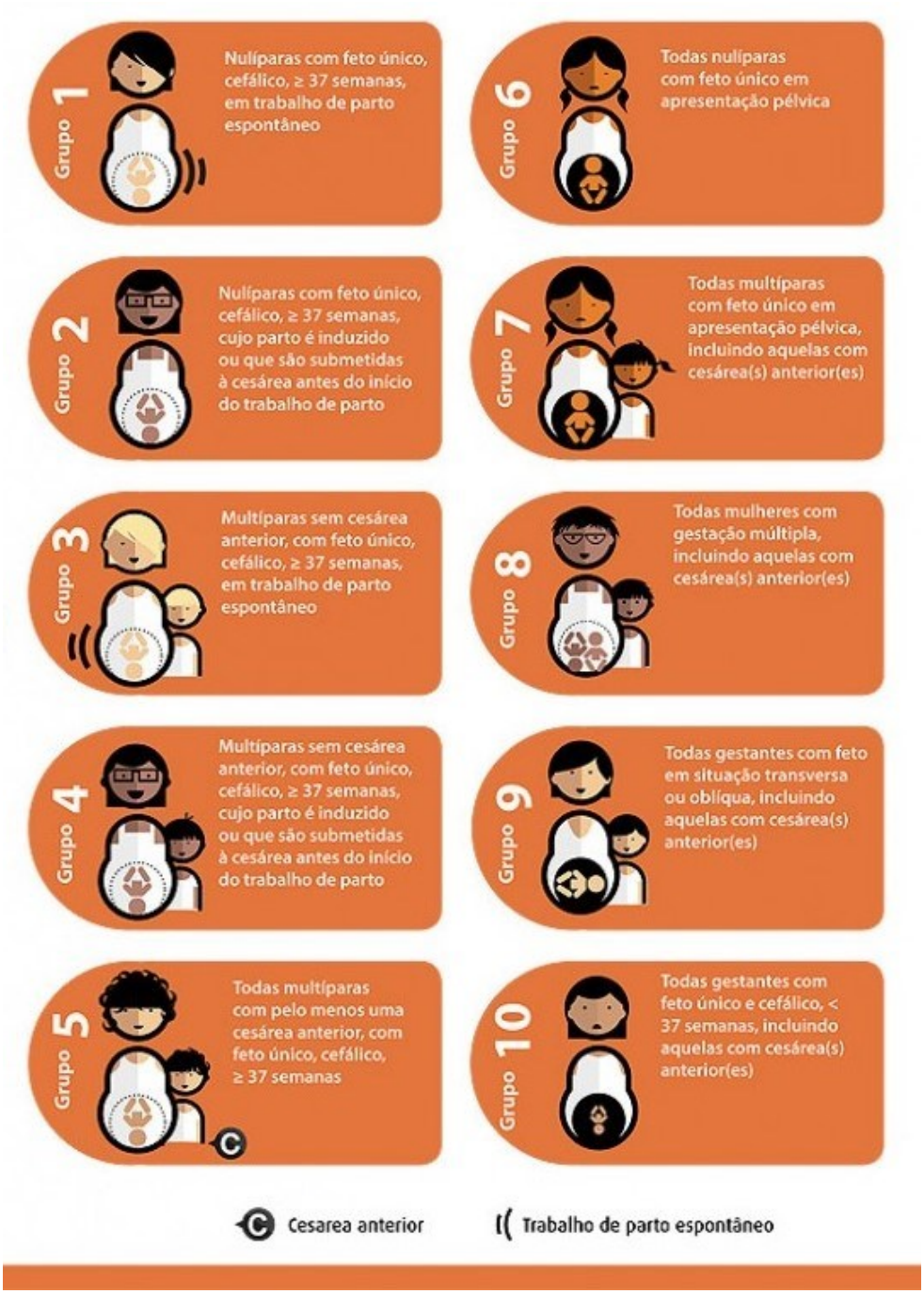
Embolia pulmonar, hemorragias, complicações anestésicas e um pós-operatório dolorido e com demorada recuperação são outras situações que também podem estar associadas com a prática da cesariana[7,9].

Sendo assim, fica visível que a cesárea pode causar complicações importantes, e às vezes permanentes, assim como sequelas ou mortes, principalmente quando são realizadas fora do contexto ideal, sem o devido preparo e segurança[10,11].

## MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa com abordagem quantitativa, retrospectiva, documental, realizada no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano na cidade de Teresópolis-RJ, com vistas a desvendar a incidência de cesarianas no segundo semestre de 2017. Apresenta a amostra de conveniência, pois envolve a análise da base de dados SINASC (Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos) a partir da Declaração de Nascidos Vivos referentes a esse período. Para categorização dos dados será utilizada a Classificação de Robson (figura 1).

**Figura 1: Classificação de Robson**




Fonte: Manual de Aplicação – Classificação de Robson, OMS

A Classificação de Robson foi criada pelo médico irlandês Michael Robson em 2001, com o objetivo de identificar grupos de mulheres clinicamente relevantes, nos quais existem diferenças nas taxas de cesáreas e dessa forma permitindo comparações em uma mesma instituição ao longo do tempo ou até mesmo entre instituições diferentes[12].

Esse sistema classifica as gestantes em um dentre dez grupos, sendo totalmente inclusivo e mutuamente exclusivo. Inclusivo, pois todas as mulheres atendidas no serviço

serão incluídas na classificação, e mutuamente exclusiva pois cada uma das mulheres será incluída em apenas um grupo[13]. A classificação é baseada em seis itens, realizada de maneira padronizada e incluem: Idade gestacional, onde a gestação pode ser Termo quando > 37 semanas ou Pré-Termo quando < 37 semanas; Paridade, sendo considerada Nulípara a mulher que nunca teve filhos e Multípara a mulher que já teve parto de bebê com >500g ou >22semanas de gestação; Se multípara, com ou sem cesárea prévia; Início do trabalho de parto, podendo ser Espontâneo quando o início de trabalho de parto se dá espontaneamente mesmo que a gestante tenha agendado uma cesárea, ou Induzido, quando é praticado qualquer método de indução, como amniotomia, ocitocina, misoprostol, balão intracervical, entre outros; Apresentação fetal, que se refere a região do feto que ocupa a área do estreito superior e que irá nela se insinuar, podendo ser Cefálica, Pélvica ou Oblíqua; e por último, se a gestação é Única ou Múltipla[3,13].

Em 2015, a OMS declarou que a Classificação de Robson seja utilizada como instrumento padrão em todos os hospitais, com o intuito de avaliar, monitorar e comparar as taxas de cesarianas, sendo possível identificar quais são os grupos de mulheres submetidas às cesarianas e, portanto, se há excesso em algum grupo[3].

Como forma de interpretação e avaliação dos dados, foi construída uma planilha Excel com as variáveis necessárias para realizar a Classificação de Robson que será a forma utilizada para a interpretação dos dados. Estas variáveis analíticas são: o número de cesarianas em cada grupo; o número de partos em cada grupo; o tamanho proporcional de cada grupo (%); o percentual de cesáreas em cada grupo (%); a contribuição absoluta (%) de cada grupo para a taxa de cesárea; a contribuição relativa (%) de cada grupo para a taxa de cesárea. Acrescida das variáveis primárias classificatórias: antecedente obstétrico; cesariana anterior; número de fetos na gestação atual; apresentação fetal; idade gestacional e início de trabalho de parto. A posteriori foi utilizada uma categorização seguindo três pilares: qualidade dos dados, tipo de população e taxas de cesariana.

Para realização do estudo foi solicitada a autorização da direção de Ensino e direção da Equipe de Ginecologia e Obstetrícia do HCTCO e do Comitê de ética e pesquisa da UNIFESO.

## RESULTADOS

Para melhor entendimento da Classificação, é importante elucidar que o grupo 1

é composto por nulíparas, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto único, cefálico e com trabalho de parto espontâneo. O grupo 2 é composto por nulíparas, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto único, cefálico e com trabalho de parto induzido ou que são submetidas a cesárea antes do início do trabalho de parto. O grupo 3 é composto por multípara (sem cesárea anterior), com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto único, cefálico, com trabalho de parto espontâneo. O grupo 4 é composto por multípara (sem cesárea anterior), com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto único, cefálico, com parto induzido ou que são submetidas a cesárea antes do início do trabalho de parto. O grupo 5 é composto por multípara, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, feto único, cefálico, com cesárea anterior. O grupo 6 é composto por nulíparas com feto em apresentação pélvica. O grupo 7 é composto por multíparas com apresentação pélvica, incluindo aquelas com cesárea anterior. O grupo 8 é composto por todas mulheres com gestação múltipla, incluindo aquelas com cesárea anterior. O grupo 9 é composto por todas mulheres com feto em situação transversa ou obliqua, incluindo aquelas com cesárea anterior. O grupo 10 é composto por todas gestantes com feto único, cefálico, com menos de 37 semanas, incluindo aquelas com cesárea anterior.

Na Tabela 1 estão dispostos os 10 grupos com a determinada quantidade de partos em cada um deles, obtidos através de coleta de dados realizados no HCTCO.

**Tabela 1**

| Grupo | Número de cesárea no grupo | Número de partos no grupo (cesáreas + vaginal) |
|---|---|---|
| 1 | 10 | 35 |
| 2 | 125 | 253 |
| 3 | 5 | 64 |
| 4 | 33 | 136 |
| 5 | 139 | 188 |
| 6 | 10 | 13 |
| 7 | 15 | 15 |
| 8 | 2 | 3 |
| 9 | 2 | 2 |
| 10 | 36 | 70 |
| **Total** | **377** | **779** |

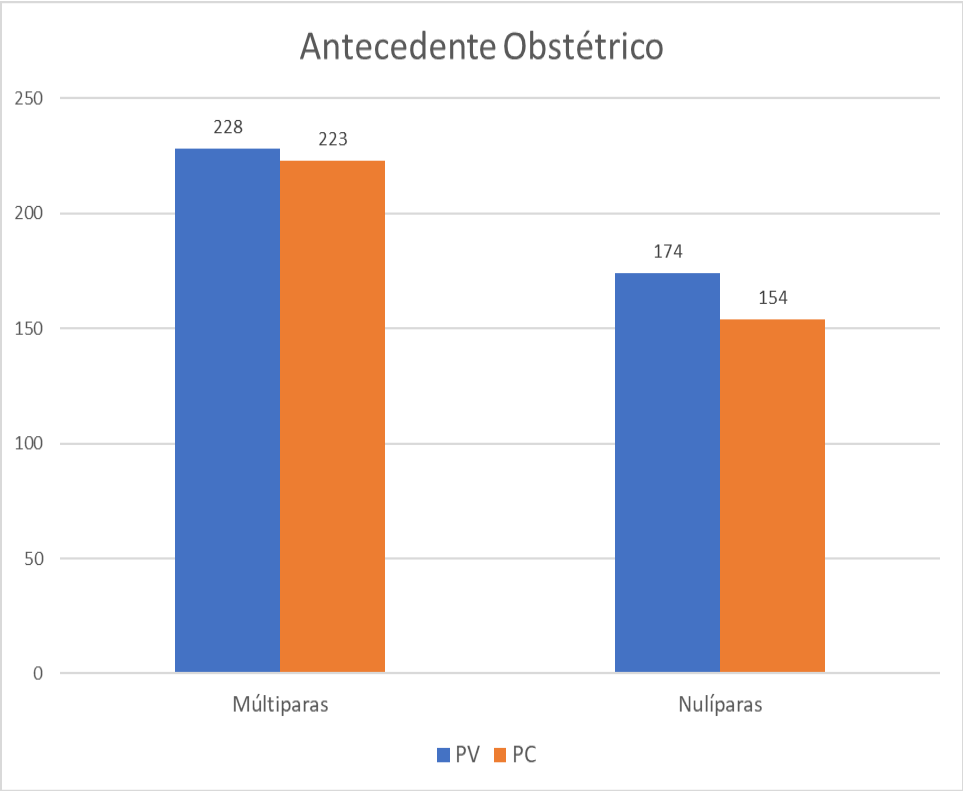
Fonte: Instrumento de coleta de dados

**1 – Caracterização da amostra:**

Os resultados da pesquisa foram agrupados segundo as variáveis coletadas e

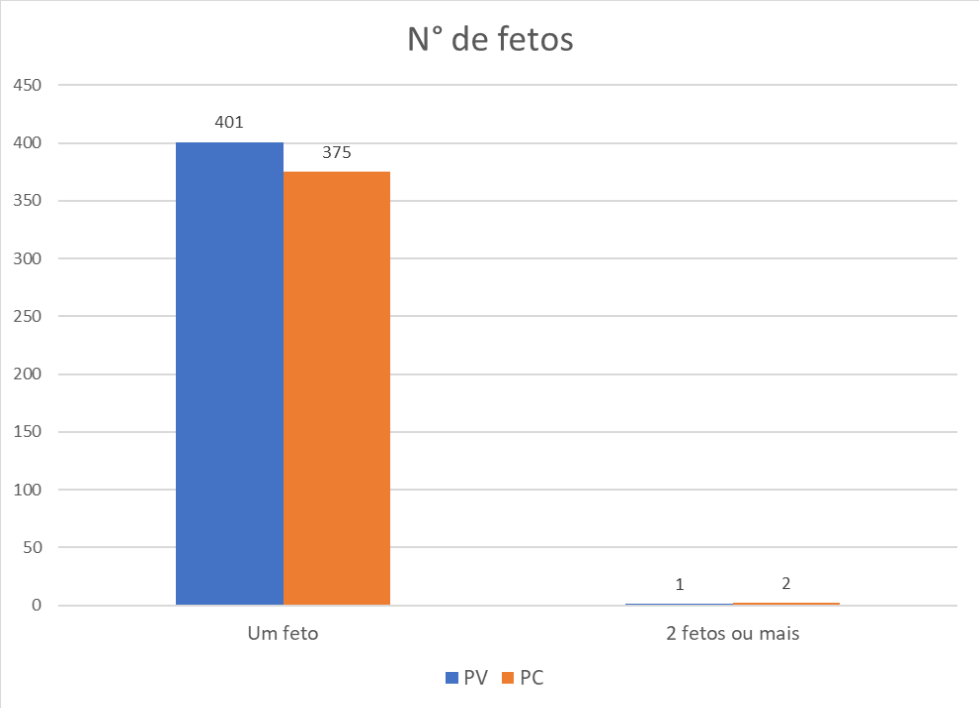
elaborados gráficos como seguem abaixo.

**Gráfico 1 – Antecedente Obstétrico**



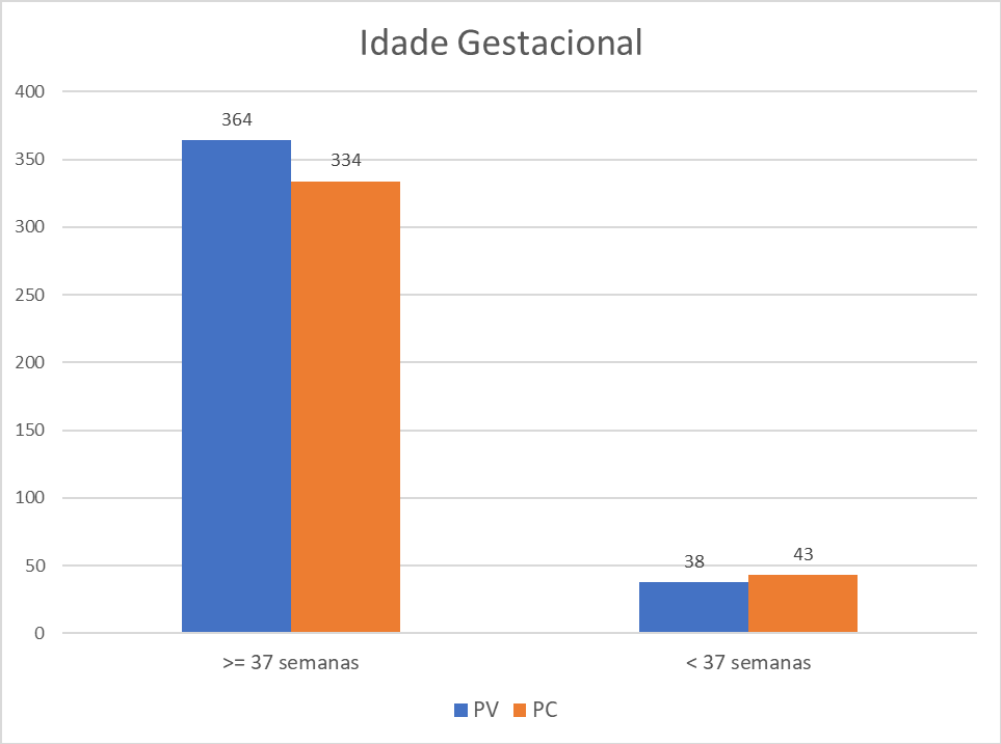

Fonte: instrumento de coleta de dados

**Gráfico 2 – Número de Fetos**



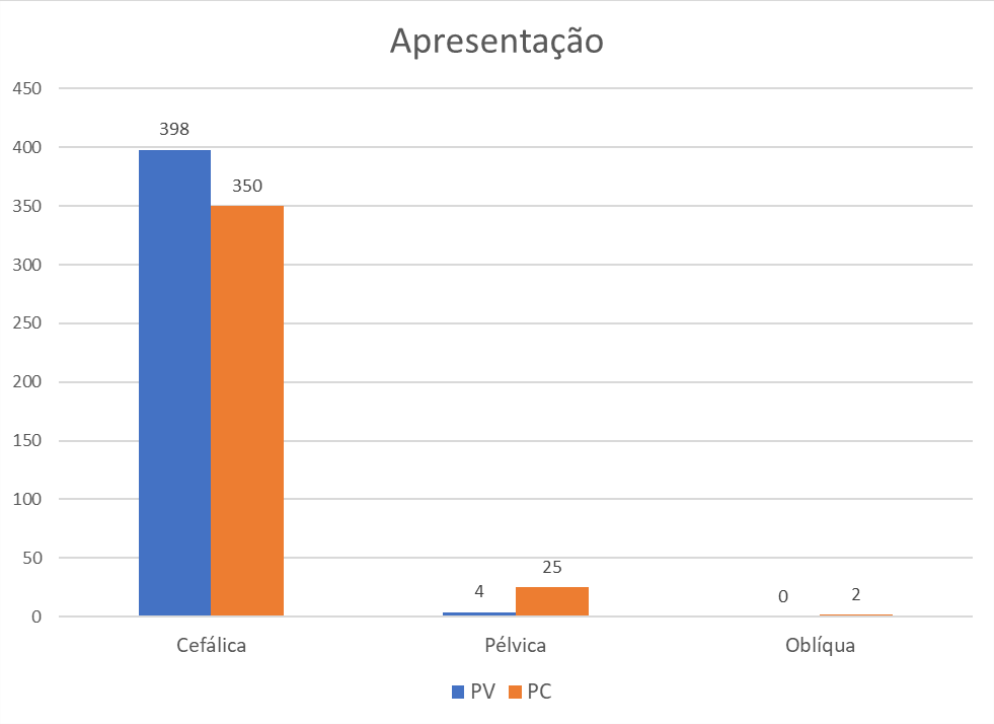

Fonte: instrumento de coleta de dados

**Gráfico 3 – Idade Gestacional**



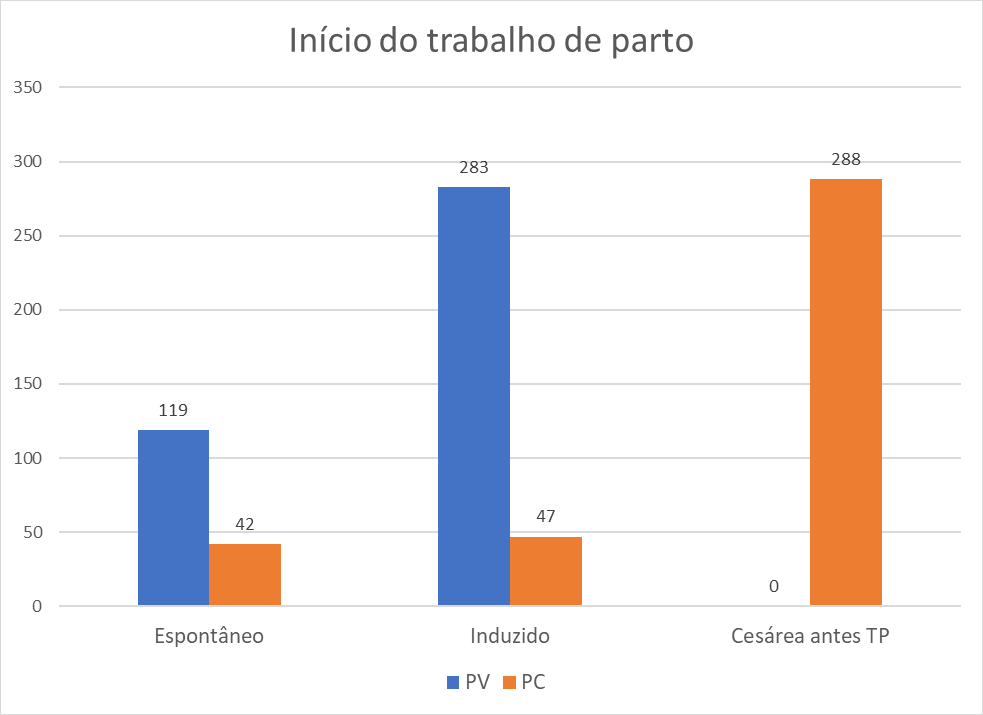

Fonte: instrumento de coleta de dados

**Gráfico 4 – Apresentação**




Fonte: instrumento de coleta de dados

**Gráfico 5 – Início do Trabalho de Parto**




Fonte: instrumento de coleta de dados

A Tabela 2, traz os demais resultados oriundos da coleta de dados e sobre o prisma da Classificação de Robson:

**Tabela 2**

| Grupo | Número de cesárea no grupo | Número de partos no grupo | Tamanho do grupo (%) | Taxa de cesárea do grupo (%) | Contribuição absoluta para taxa de cesárea (%) | Contribuição relativa para a taxa de cesárea (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10 | 35 | 4,5 | 28,6 | 1,3 | 2,6 |
| 2 | 125 | 253 | 32,5 | 49,4 | 16,0 | 33,2 |
| 3 | 5 | 64 | 8,2 | 7,8 | 0,6 | 1,3 |
| 4 | 33 | 136 | 17,5 | 24,3 | 4,2 | 8,8 |
| 5 | 139 | 188 | 24,1 | 73,9 | 17,8 | 37 |
| 6 | 10 | 13 | 1,7 | 76,9 | 1,3 | 2,6 |
| 7 | 15 | 15 | 1,9 | 100,0 | 1,9 | 4 |
| 8 | 2 | 3 | 0,4 | 66,7 | 0,3 | 0,5 |
| 9 | 2 | 2 | 0,3 | 100,0 | 0,3 | 0,5 |
| 10 | 36 | 70 | 9,0 | 51,4 | 4,6 | 9,5 |
| **Total** | **377** | **779** | **100** | **48,4** | **48,4** | **100,0** |

Fonte: Instrumento de coleta de dados

## DISCUSSÃO

Para realização da pesquisa, o alvo da análise incluiu todas as mulheres internadas no Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano, no período de Julho a Dezembro do ano de 2017. Para coleta dos dados, utilizamos a Declaração de Nascido Vivo (Figura 2), de onde extraímos todas as informações necessárias para

posterior classificação (via de parto, idade gestacional, início de trabalho de parto, número de fetos, apresentação, histórico obstétrico e paridade). Em seguida os dados foram compilados para uma base de dados Excel, onde foram dispostos entre os dez grupos (Tabela 2).

**Figura 2: Declaração de Nascido Vivo**

Foi calculado o tamanho de cada grupo (dividindo o número de partos em determinado grupo pelo número total de partos), a taxa de cesárea de cada grupo (dividindo o número de cesáreas de cada grupo pelo número total de partos pertencentes a esse mesmo grupo), a contribuição absoluta para a taxa de cesárea (número de cesáreas de cada grupo dividido pelo número total de partos x 100) e a contribuição relativa para a taxa de cesárea (número de cesáreas de cada grupo dividido pelo número total de cesáreas x 100).

De acordo com Robson, a interpretação dos dados pode ser facilitada seguindo três pilares: a análise da qualidade dos dados, do tipo de população e da taxa de cesariana. A qualidade dos dados é verificada através do número total de cesáreas e do total de partos no hospital, que devem ser idênticos, nos mostrando que não há dados

faltando ou incorretos. Além disso o tamanho do grupo 9 deve ser menor que 1%, assim como a taxa de cesárea do grupo 9 deve ser de 100%. Sendo assim, constatamos que os dados em questão possuem boa qualidade para análise.

A avaliação do tipo de população ajuda a entender as características das mulheres envolvidas no estudo. O tamanho dos grupos 1 e 2 somados, usualmente representa 35-42% da população na maioria dos hospitais (HCTCO – 37%). O tamanho dos grupos 3 e 4 usualmente representam 30% da população, porém uma razão para o tamanho dos grupos ser menor é o tamanho do grupo 5 ser grande, o que geralmente acompanha alta taxa global de cesárea. É exatamente o que acontece no HCTCO, visto que os grupos 3 e 4 são menores que o previsto enquanto o grupo 5 ultrapassa o esperado (em locais com altas taxas de cesarianas esse grupo é >15%). O tamanho dos grupos 6 + 7 deve ser entre 3-4% (HCTCO – 3,58%), e o tamanho do grupo 8 deve estar entre 1,5-2% (quando a taxa é menor, como no caso do HCTCO – 0,32%, provavelmente uma parte dos gêmeos está sendo referenciada para outro local). O tamanho do grupo 10 deve ser <5%, como no HCTCO observamos um tamanho de 8,98% isso nos indica um alto risco de prematuridade na população.

O terceiro e último passo consiste na análise das taxas de cesáreas, o que nos ajuda a entender e comparar essas taxas dentro dos 10 grupos e identificar os grupos que mais contribuem para a taxa global de cesárea no HCTCO. Em relação a taxa do grupo 1, segundo Robson taxas menores que 10% são possíveis. O taxa do grupo 2 deve variar entre 20-35% (HCTCO possui uma taxa de 49,2%), a taxa do grupo 3 usualmente não é maior que 3% e a taxa do grupo 4 raramente é maior que 15% (o HCTCO possui uma taxa de 24,3%, sendo assim esse dado pode ser explicado por desejo materno ou desejo laqueadura tubária). A taxa do grupo 5 entre 50-60% é considerada apropriada (HCTCO – 73,9%), assim como a taxa do grupo 8 é usualmente cerca de 60% (HCTCO – 66,7%). Em relação ao grupo 10, o esperado é uma taxa de 30% (HCTCO – 51,4%).

Diante de todas essas análises, podemos constatar que o HCTCO no segundo semestre de 2017 realizou um total de 779 partos, sendo destes 377 partos cesáreos, o que corresponde a 48,4% contra 51,6% de partos vaginais. Baseado na revisão sistemática da OMS que prevê uma taxa de 10-15% de cesarianas, concluímos que o HCTCO possui estatísticas acima do que é preconizado. O grupo que mais contribui para essa taxa é o grupo 5 (todas multíparas, com pelo menos uma cesárea anterior, feto único, cefálico, >37 semanas),com uma contribuição relativa de 37%, seguido do

segundo maior grupo – 2 (nulíparas com feto único, cefálico, >37 semanas, cujo parto é induzido ou que são submetidas a cesárea antes do início do trabalho de parto), que possui contribuição relativa de 33,2%.

Em virtude das altas taxas de cesarianas, uma das estratégias lançada pelo Ministério da Saúde, foi o projeto ApiceOn (Aprimoramento e Inovação no Cuidado e Ensino em Obstetrícia e Neonatologia), que tem por objetivo qualificar e ampliar a atenção ao parto e ao nascimento nos hospitais de ensino, a fim de mudar essa cultura hoje instituída na maioria dos serviços[14]. O projeto tem como alvo a redução das taxas de cesáreas na população piloto, representadas pelos grupos 1 a 4 de Robson, os quais estão sendo mal indicadas de modo geral[15,16].

## CONCLUSÃO

O estudo em questão, vem ressaltar como a prática de cesarianas está difundida em nosso meio, e isso se reflete em nosso Hospital Escola – HCTCO. Ao longo dos anos vem ocorrendo um aumento significativo nas taxas de cesarianas, causando muita preocupação a Febrasgo (Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia) e a OMS.

A preocupação surge quando a taxa está acima do recomendado, pois isso traduz más indicações de cesarianas. Ou seja, inúmeras mulheres estão sendo expostas a uma cirurgia sem a real necessidade e assim, aumentando os riscos tanto maternos quanto fetais.

Dessa forma, essa situação se torna uma questão de saúde pública, o que requer uma abordagem minuciosa, que conte com estratégias que visem incentivar o parto vaginal como evento natural e benéfico na vida da mulher.

Nesse contexto, a Classificação de Robson surge como um instrumento para manejar essa situação. Ela foi criada com o intuito de monitorar e comparar as taxas de cesáreas ao longo do tempo, e, portanto, deve ser difundida em todos os hospitais. Sendo assim, poderemos universalizar o modo de controle dessas taxas, e se necessário, propor intervenções em grupos específicos de acordo com cada local.

Por fim, devemos entender que os esforços devem se concentrar em garantir que as cesáreas sejam feitas nos casos em que são de fato necessárias, dessa forma diminuímos os riscos significativamente.

## REFERÊNCIAS

1. Carniel EF, Zanolli ML, Morcillo AM. Fatores de risco para indicação do parto cesáreo em Campinas (SP). Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia. 2007; 29(1): 34-40.

2. Ministério da Saúde. Número de Cesarianas cai pela primeira vez desde 2010. 2017. Disponível em http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/03/numero-de-cesarianas-cai-pela-primeira-vez-desde-2010. Acessado em 10/09/2018
3. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva. 2015. Disponível em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf;jsessionid=AE1B3DE97E93FC0B14AF388FB0550163?sequence=1. Acessado em 12/09/2018
4. Campana HCR, Pelloso SM. Levantamento dos partos cesárea realizados em um hospital universitário. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2007. 9(1): 51-63
5. Amorim MMR, Souza ASR, Porto AMF. Indicações de cesarianas baseadas em evidência: parte I. FEMINA. 2010. 38(8): 416-421.
6. Câmara R, Burlá M, Ferrari J, Lima L, Junior JÁ Braga, Filho JR. Cesariana a pedido materno. Rev. Col. Bras. Circ. 2016. 43(4): 301-10.
7. Faúndes A, Cecatti JG. A operação cesárea no Brasil: Incidência, tendência, causas, consequências e propostas de ação. Rio de Janeiro. Caderno de Saúde Pública. 1991. 7(2): 73-150.
8. Medidas de Prevenção e Critérios Diagnósticos de Infecções Puerperais em Parto Vaginal e Cirurgia Cesariana. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. Anvisa, 2017. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/documents/Caderno-medidas-de-prevencao-e-criterios-diagnosticos-de-infeccao-puerperais-em-parto-vaginal-e-cirurgia-cesariana. Acessado em 15/09/2018.
9. Nomura RMY, Alves EA, Zugaib M. Complicações maternas associadas ao tipo de parto em hospital universitário. Revista Saúde Pública. 2004. 38(1): 9-15.
10. Moraes MS, Goldenberg P. Cesáreas: um perfil epidêmico. Rio de Janeiro. Caderno de Saúde Pública. 2001. 17(3): 509-519
11. 11-Diretrizes de Atenção à Gestante: a operação cesariana. Ministério da Saúde. Brasília. 2015. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDTCesariana_CP.pdf. Acessado em 15/09/2018.
12. Clode N. A classificação de Robson. Apenas uma forma de classificar cesariana?. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa. Coimbra. 2017. 11(2): 80-82.
13. Ferreira EC. Utilização do Sistema de Classificação de Dez Grupos de Robson para partos na investigação da morbidade materna grave. Campinas. 2014. 7(2): 10-14.
14. Ministério da Saúde. Revista APICE ON. Brasília/DF. 2017. Disponível em http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/18/Apice-On-2017-08-11.pdf. Acessado em 01/10/2018.
15. FIGO WorkingGrouponChallenges in CareofMothersandInfantsduringLabourand Delivery. Best practiceadviceonthe 10-Group Classification System for cesarean deliveries. Int J GynecolObstet 2016; 135(2): 232-3.
16. Tita AT. When is Primary Cesarean Appropriate: Maternal and Obstetrical Indications. Semin Perinatol. 2014; 36(5): 324-7

# MANEJO DA ANAFILAXIA AO LÁTEX ATRAVÉS DO OLHAR DA ANESTESIOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*MANAGEMENT OF ANAPHYLAXIS TO LATEX, THROUGH ANESTHESIOLOGY'S LOOK: A LITERATURE REVIEW*

***Leonardo. P.D. Junior[1]; Mário Castro A. Perez[2];***

Descritores: anafilaxia; anafilaxia ao látex;anafilaxia peri-operatória.
Keywords: anaphylaxis; anaphylaxis to latex;peri-operative anaphylaxis.

**RESUMO**

**Introdução:** O látex é uma substância derivada de 14 proteínas componentes da seiva da árvore da borracha (Hevea brasiliensis), sendo utilizado em inúmeros itens hospitalares. Dado seu potencial antigênico, o látex pode causar reações alérgicas e até anafilaxia. O estudo das reações alérgicas ao látex se mostra importante, pois há grande dificuldade no seu diagnóstico, apesar da severidade possível em algumas dessas reações. **Objetivos**: Analisar a incidência, reconhecimento diagnóstico e manejo da anafilaxia ao látex no pré, intra e pós-operatório, destacando as modalidades aplicadas ao diagnóstico e seu impacto na conduta. **Métodos**: Revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e BVS de artigos na língua inglesa, espanhola e portuguesa, além da descrição das diretrizes da unidade de anestesia do Hospital Albert Einstein. **Conclusão**: É de suma importância que, na consulta pré-anestésica, o anestesista identifique no paciente a existência de fatores de risco para a ocorrência de anafilaxia ao látex e que, uma vez instalado o quadro, ele reconheça as manifestações clínicas num paciente em que tal reconhecimento é mais difícil, por estar o mesmo sedado,permitindo-lhe imediata instalação do tratamento. Além disso, findo o ato anestésico, também é de responsabilidade do anestesista dar continuidade ao tratamento inicial desses pacientes.

**ABSTRACT**

**Background**: Latex anaphylaxis is directly related to the 14 sap proteins in the rubber tree Hevea brasiliensis. This substance is used in innumerable hospital items that can cause allergic reactions and even anaphylaxis. Its study is important since there is great difficulty in its diagnosis despite the severity of such reactions. **Aims**: To describe the

[1] Estudante do curso de medicina do UNIFESO – passosleo@live.com
[2] Professor titular do curso de medicina do UNIFESO – mcalvarez@globo.com

incidence, diagnosis and management of latex anaphylaxis in the preoperative, intra operative and postoperative, highlightingthe ways to recognize its occurrence and their impact on the management. **Methods**: Bibliographic review in PubMed and BVS databases, selecting articles in English, Spanish and Portuguese. Also, the guidelines of Albert Einstein Hospital Anesthesia Unit are analyzed. **Conclusions**: It is extremely important that anesthesiologists identify in the pre-operatory consultation the risk factors for latex anaphylaxis and that they recognize the clinical manifestations, once present, even in the sedated patient, since it allows the immediate institution of adequate treatment. In addition, it is also their responsibility to begin the treatment of the affected patients in the immediate postsurgical period.

## INTRODUÇÃO

Anafilaxia é o termo utilizado para designar uma reação aguda sistêmica, severa e potencialmente fatal, imunologicamente mediada ou não. Embora possa não ter relação com a ativação do sistema imune (Figura 1), condição em que a anafilaxia era outrora designada “reação anafilactoide”, o quadro é geralmente ocasionado por hipersensibilidade mediada por IgE e envolve fatores genéticos e ambientais. Há uma sequência de três fases para ocorrência de uma reação anafilática, as fases de sensibilização, de ativação e efetora. Nesse sentido, num primeiro contato com o alérgeno, é induzida a diferenciação das células TCD4+ num padrão de resposta Th2, o que contribui para a produção de imunoglobulinas IgE específicas contra tal antígeno.[1,2]

Os anticorpos produzidos irão revestir as membranas dos mastócitos e basófilos, que possuem receptores de FC para IgE. Num segundo contato, o alérgeno se liga a tais imunoglobulinas, ativando as células que irão liberar mediadores químicos, provocando aumento da permeabilidade vascular¸ vasodilatação, contração do músculo liso brônquico e visceral, dessa forma ocasionando hipotensão arterial sistêmica, angioedema e broncospasmo. Uma vez instalada, a anafilaxia pode ser amenizada ou se resolver espontaneamente por processos compensatórios, mas caso significativamente sintomático, o tratamento específico inclui o uso de adrenalina intramuscular e medidas de suporte.[1]

O látex é uma seiva leitosa produzida pela árvore da borracha (Hevea brasiliensis). Essa substância é utilizada para a produção de luvas, as quais são universalmente utilizadas em procedimentos médicos, incluindo cirurgias. Reações alérgicas ao látex podem complicar procedimentos cirúrgicos, pois podem agir como

antígenos provocando reações de hipersensibilidade tanto em médicos como pacientes. [2]

Apesar da severidade dos quadros e da existência de critérios diagnósticos estabelecidos, há uma grande dificuldade tanto para os médicos quanto para os pacientes na sua identificação e manejo, o que foi comprovado pela pesquisa feita por Besen e Motta (2017) com adolescentes e adultos jovens, entre 13 e 21 anos – hoje, a população mais acometida pela condição –, em que apenas 36% relataram espontaneamente episódios de anafilaxia, enquanto quando sintomas individuais foram questionados, a taxa obtida foi de 71%. Outro estudo aplicou um questionário em 207 profissionais que trabalhavam na emergência dos Estados Unidos; apenas 9% deles relataram usar critérios diagnósticos vigentes, 42% administravam adrenalina na maioria dos casos atendidos, e menos de 50% liberavam os pacientes com prescrição de adrenalina injetável e/ou os encaminhavam ao alergista.[2]

## OBJETIVOS

O objetivo dessa revisão de literatura é fazer uma análise acerca da incidência, diagnóstico e manejo da anafilaxia ao látex no pré, intra e pós-operatório, tendo como foco a atuação do anestesista nesses casos.

## MÉTODOS

O levantamento de dados nas bases de dados BVS ePubMedocorreu no dia 6 de novembro de 2018, usando os seguintes descritores: anafilaxia; anafilaxia ao látex; anafilaxia perioperatoria; anaphylaxis; anaphylaxistolatex. Como critério de inclusão foi selecionado artigos entre 2008 e 2018, nos idiomas português, inglês e espanhol. Inicialmente, foram encontrados 14.776 artigos, sendo selecionados, para embasamento teórico deste trabalho, 17 artigos.

## DISCUSSÃO

### Retrospectiva histórica

A primeira reação de anafilaxia ao látex foi descrita em 1927. A partir de 1980, houve um aumento na notificação de casos, principalmente por conta do uso maciço das luvas de látex, o que decorreu da facilitação do seu processo de fabricação e substituição do talco por amido nas luvas, uma vez que há muito tempo é reconhecido que o amido é um importante veículo no transporte de alérgenos. [2]

Embora o uso médico de luvas tenha se tornado mais frequente após a primeira

guerra mundial, seu uso só se tornou universal a partir da preocupação com a transmissão de doenças infecciosas como a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), que teve grande impacto nesse sentido, após a proposta do CDC (Centers for DiseaseControlandPrevention – Atlanta/Estados Unidos), firmada entre 1987 e 1989, de instituição de medidas de precaução universal; isto gerou um grande aumento no uso das luvas, tanto na área da saúde como em outras áreas da vida cotidiana.[3]

**Epidemiologia e Fatores de Risco**

São escassos e variados os dados de prevalência e incidência de alergia e anafilaxia ao látex, mas considera-se que a prevalência da sensibilização ao látex na população geral é de 1%.2 Entretanto,esses dados são diferentes se estudamos os diversos grupos de risco. A literatura relata que os pacientes mais suscetíveis são aqueles submetidos a exposições frequentes ao látex.[1]Nesse sentido, como exemplo, em crianças com mielomeningocele, por serem expostas muito precocemente ao látex presente em luvas, cateteres, dispositivos intravenosos e garrote, a prevalência da alergia pode chegar a 72%.[3] Por outro lado, entre adultos trabalhadores da área da saúde, essa taxa varia geralmente entre 0,5% e 5%, podendo chegar a 36%, sendo que a incidência de sensibilização ao látex nesses indivíduos que usam a luva com pó chega a 1%, enquanto que naqueles que utilizam a luva sem pó, a incidência é um pouco menor, chegando a 0,9% em um ano.[3]Em outro estudo, cerca de 10% dos profissionais da saúde eram afetados,sendo essa taxa de 24% entre os anestesiologistas.[4]

Em termos da distribuição de casos conforme o gênero, é maior a ocorrência da alergia ao látex entre as mulheres, sendo essa maior predisposição atribuída ao uso rotineiro de luvas de borracha nas atividades domésticas e ao elevado número de intervenções ginecológicas e obstétricas.5Segundo a literatura, as cirurgias ginecológicas, obstétricas e abdominais são as que mais frequentemente geram reações ao látex,vistas em aproximadamente 20% dos casos.[5]Em pacientes com atopia, a alergia ao látex chega a uma prevalência de 2-4%.2Além disso, a anafilaxia ao látex continua a ser a segunda causa de reações anafiláticas durante a anestesia, com uma taxa de ocorrência de 12-40% e mortalidade de 5-7%.[2]

**Fisiopatologia – Imunologia e Reação Cruzada**

Como exposto acima, o mecanismo clássico da anafilaxia envolve a produção de anticorpos da classe IgE contra alérgenos do ambiente. Essas imunoglobulinas se ligam a mastócitos e basófilos, sendo responsáveis pela ativação de células após novo contato com o antígeno específico. No caso da anafilaxia ao látex, as imunoglobulinas são

específicas para proteínas do látex já identificadas, que serão citadas a seguir. As manifestações clínicas são decorrentes da ação dos mediadores liberados por essas células[1].

A fase efetora ocorre com três padrões distintos: aguda, que ocorre minutos após a exposição e é decorrente da ação de mediadores; tardia ou bifásica, que surge horas depois, mesmo sem reexposição,em que leucócitos recrutados influenciam novas reações; e crônica, que ocorre após uma exposição prolongada ao alérgeno, sendo, porém, pouco frequente na anafilaxia[1].

Durante o processamento do látex natural, esse material é submetidos ao processo de vulcanização onde aditivos químicos são lhe adicionados, podendo levar ao surgimento de novos alérgenos. Hoje,se estima que 25% dos peptídeos presentes no látex tenham propriedades alérgenas, tendo a capacidade de produção de imunoglobulinas IgE específicas. Segundo o Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da IUIS (International Union ofImmunologicalSocieties), estão identificados e caracterizados 14 alérgenos do látex, que foram denominados de Hev b1a Hev b14. Considera-seque um alérgeno é maior se houver uma resposta IgE específica positiva em mais de 50% dos soros dos doentes alérgicos ao agente.[6]

A sensibilização alérgica ao látex pode ocorrer por duas vias de exposição, por intervenções cirúrgicas e ocupacionais.[2]Diferentes tipos de exposição fazem com que ocorram diferentes tipos de sensibilização,de acordo com o grupo de risco.[5] Hoje, sabemos que os antígenos Hev b1 e Hev b3 possuem concentrações maiores na superfície externa das luvas, enquanto que os alérgenosHev b5 e Hev b6.02 têm maiores concentrações na parte interna das luvas. Isso ajuda a explicar as características clínicas específicas de cada grupo de risco.[6]

De qualquer forma, as reações alérgicas induzidas pelo látex podem ser classificadas, em termos etiopatogênicos, em 2 tipos de reação de hipersensibilidade, a seguir expostos.

**Reações alérgicas do tipo I (hipersensibilidade imediata):**

Diretamente relacionadas à existência de imunoglobulinas específicas da classe IgE, essas reações ocorrem por contato direto do látex com a pele ou mucosa (neste caso, incluindo inalação causando rinite), atuando o anticorpo diretamente sobre as proteínas. As manifestações clínicas mais frequentes nesse tipo de reação sãoasma, erupções cutâneas, angioedema, conjuntivite e anafilaxia. Essas manifestações clínicas podem ser desencadeadas também através da manifestação látex-fruta (ver explicação

abaixo).[7]

**Reações alérgicas do tipo IV (hipersensibilidade retardada):**

Limitadas à área onde houve o contato direto com o látex, representam um tipo de dermatite de contato (reação imune mediada por células). É importante lembrar que, atualmente, o amido é utilizado na parte interna das luvas, onde se liga aos alérgenos do látex, levando à formação de aerossóis que estão em grande quantidade em ambientes hospitalares; então, além do contato direto por meio das luvas e dos diversos produtos hospitalares fabricados com látex, há a exposição ao látex através das vias aéreas por meio desse aerossol.[7]

Há um importante grupo de proteínas no látex chamadas de proteínas de defesa. Presentes em várias plantas de origens taxonômicas diferentes, incluindo árvores frutíferas (p.ex., abacate e banana), essas proteínas também estão associadas à ocorrência de fenômenos de reatividade cruzada, com importantes manifestações clínicas. Este fenômeno representa uma das manifestações da alergia ao látex, sendo denominada síndrome látex-fruta, condição que pode estar presente em até 21-58% dos pacientes com alergia ao látex.[2] A identificação desse fenômeno no pré-operatório tem grande importância para o anestesiologista, devendo o mesmo questionar o paciente, na consulta pré-anestésica, sobre a existência de possíveis alergias; quando houver referência a alergia às frutas possivelmente envolvidas nessa reação cruzada, deve haver maior cuidado com o paciente, pois há possibilidade de alergia ao látex e maior risco de desenvolvimento de reações anafiláticas no período per-operatório.[6]Abacate, castanha, banana e kiwi são as frutas mais alergênicas, tendo, portanto, maior importância clínica[8]. Figos, maçãs, aipo, melões, batatas, papaias e frutas sem caroço, como cerejas e pêssegos, causam sintomas progressivos começando com coceira oral.[8]A alergia à caseína do leite também tem sido associada à alergia ao látex, já que, no seu processamento,este último pode ser adicionado à caseína.[8]

**Manifestações Clínicas**

O diagnóstico da anafilaxia é eminentemente clínico, incluindo um vasto número de sinais e sintomas. Uma vez que o paciente anestesiado está sedado e, portanto, incapaz de referir sintomas, o processo diagnóstico é difícil; dessa forma, é indispensável que o médico anestesista esteja atento ao desenvolvimento de sinais relacionados que podem ser por ele observados. [9]

Os sinais e sintomas da anafilaxia incluem erupção cutânea de início rápido, urticária, rubor, eritema, angiodema, manifestações gastrintestinais (náuseas, vômitos,

diarréia e cólicas), respiratórias (rinoconjutivite, dispneia, sibilos, tosse, edema de laringe, espirros, coriza, obstrução e prurido nasal), cardiovasculares (taquicardia, hipotensão arterial, tonturas, síncope, dor precordial e choque) e neurológicas (cefaléia e convulsões). Outras manifestações possíveis incluem incontinência urinária, cólicas uterinas, gosto metálico, sensação de morte iminente e desorientação. [9]

Pacientes sob sedação apresentam mais comumente os seguintes sinais, que são as manifestações que requerem mais atenção nesse contexto (anestesia e sedação): edema facial, urticária, exantema, rubor, broncoespasmo, edema de laringe, hipotensão arterial, taquicardia e até parada cardíaca.[5] Também deve haver suspeita de anafilaxia quando um paciente tem hipotensão arterial inexplicável e refratária a vasopressores e/ou dificuldade de ventilação e broncoespasmo; alguns pacientes podem também apresentar o chamado reflexo de Bezold-Jarish, que corresponde à presença de bradicardia (ao invés de taquicardia) com hipotensão arterial sistêmica.[10]

As reações anafiláticas são classificadas de acordo com a Tabela 1.[11]

**Tabela 1 – Classificação das Reações Anafiláticas/Anafilactoides (SFAR 2001)**

| Grau | Pele/Mucosa | Sistema Respiratório | Sistema Cardiovascular | Sistema Gastrintestinal |
|---|---|---|---|---|
| I | Eritema Generalizado | | | |
| | Urticária | | | |
| | Edema Face/ Mucosas | | | |
| II | Edema Face/ Mucosas | Tosse | Aumento FC > 30% | Náuseas |
| | | Dispneia | Redução PAS > 30% | |
| III | Urticária | Broncoespasmo | Choque | Vômitos ou diarreia |
| | Edema Face/ Mucosas | Cianose | | |
| IV | Urticária | Parada respiratória | Parada Cardíaca | Vômitos ou diarreia |
| | Edema Face/ Mucosas | | | |

Fonte: Tratado de anestesiologia SAESP

**Diagnóstic**

O diagnóstico da anafilaxia ao látex deve se basear, principalmente, na clínica do paciente, nunca se esquecendo de que, como os pacientes no período per-operatório estão sedados, a atenção deve ser redobrada às manifestações supracitadas. Além disso, é importante lembrar que deve ser especificamente questionado pelo anestesista ao paciente, no pré-operatório, em relação à alergia a frutas que têm relação com a síndrome látex-fruta, além de outras perguntas especificamente relacionadas com a

sensibilidade ao látex – perguntas que o paciente pode não referir espontaneamente se não for especificamente questionado a respeito –, como dermatites de contato ao uso de luvas. Isto é particularmente importante em pacientes trabalhadores da área de saúde, pacientes submetidos a múltiplas cirurgias e procedimentos em que é muito exposto ao látex, atentando-se para a presença de fatores de risco.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia recomenda a utilização de um questionário padronizado (Figura 2) para a investigação de casos de alergia ao látex:[12]

**Figura 2. Questionário da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para diagnóstico de alergia ao látex.**

Paciente:
Data de nascimento:/ / Registro: Sexo: ( ) M ( ) F
Telefone:( ) Endereço:
Bairro: Cidade: Estado:
Responsável: ( ) Mãe ( ) Outro
**I. Fatores de Risco:**
Profissão atual: Há quanto tempo:
Já foi profissional de saúde? ( ) Não ( ) Sim ( ) Não trabalha
( ) Médico – Especialidade: Tempo: ( ) Enfermagem Tempo:
( ) Dentista Tempo: ( ) Outro Tempo:
Há quanto tempo usa luvas de látex? Quantas horas por semana?
Possui: ( ) Espinha bífida ( ) Malformação urológica ( ) Malformação ortopédica
Intervenções cirúrgicas: ( ) Não ( ) Sim Quantas ao todo? Idade de início:
Número de cirurgias: ortopédicas: Urológicas: Neurocirúrgicas: Gastrointestinais:
Partos cesáreos: Outras cirurgias:
Derivação ventrículo-peritoneal: ( ) Não ( ) Sim Idade de início:
Usa (ou usou) sonda vesical:( ) Não ( ) Sim
 Intermitente – Tipo de sonda:( ) borracha ( ) silicone Tempo de uso:
 Contínua – Tipo de sonda:( ) borracha ( ) silicone Tempo de uso:
Recebeu alimentação por sonda nasogástrica: ( ) Não( ) Sim Por quanto tempo:
Tem contato com outros produtos de látex (balões de festa, preservativos, etc.)? ( ) Não ( ) Sim Quais?
Tem algum *hobbie* ou lazer em que use materiais de borracha? ( ) Não ( ) Sim Quais?
**II. Antecedentes Familiares de Alergia ao Látex:**
( ) Não ( ) Sim Quem?
**III. Manifestações Clínicas no Contato com o Látex:** Idade de início dos sintomas:
Pele:( ) Dermatite de contato ( ) Prurido ( ) Urticária ( ) Angioedema( ) Urticária de contato ( ) Não
Com que produto? Idade:
Nariz:( ) Espirros ( ) Prurido ( ) Congestão nasal ( ) Rinorreia ( ) Não
Com que produto? Idade:
Olhos:( ) Prurido ( ) Hiperemia ( ) Lacrimejamento ( ) Não
Com que produto? Idade:
Orofaringe:( ) Arranhar ( ) Alteração de voz ( ) Sensação de sufocamento ( ) Não
Com que produto? Idade:
Pulmão: ( ) Dispneia ( ) Tosse ( ) Chiado ( ) Opressão torácica ( ) Insuficiência respiratória (com intubação) ( ) Não
Com que produto? Idade:
Outros sintomas:
Com que produto? Idade:
Alguma dessas reações necessitou de internação? ( ) Não ( ) Sim Qual?
**IV. História de Reação em Procedimentos ou Exames:**
( ) Não ( ) Sim Número de reações:
( ) perioperatória( ) tomografia ( ) ressonância magnética ( ) ultrassonografia ( ) radiografia
( ) urografia excretora ( ) dentista ( ) coleta de sangue ( ) cateterismo vesical ( ) exame ginecológico
( ) outros Qual reação?
**V. História Pessoal de Atopia**

1. Asma:( ) Sim ( ) Não 2. Rinite:( ) Sim ( ) Não 3. Dermatite atópica:( ) Sim ( ) Não
4. Dermatite de contato:( ) Não ( ) Sim Qual agente? ( ) Não identificado
5. Reação a medicamentos:( ) Não ( ) Sim Quais ?
6. Alergia alimentar:( ) Não ( ) Sim Idade de início
Quais alimentos? Qual reação?
Alguma reação a alimentos necessitou de internação? ( ) Sim ( ) Não
**VI. História Familiar Atopia**(Pai ou Mãe):
1. Asma:( ) Sim ( ) Não 2. Rinite:( ) Sim ( ) Não 3. Dermatite Atópica:( ) Sim ( ) Não
4. Dermatite de contato:( ) Não ( ) Sim Qual agente? ( ) Não identificado
5. Reação a medicamentos:( ) Não ( ) Sim Quais ?
6. Alergia alimentar:( ) Não ( ) Sim Quais?

Além do diagnóstico clínico, a anafilaxia ao látex pode ser confirmada por testes laboratoriais, como o teste de liberação de histamina e dosagem de triptase durante a crise. O racional da realização desses testes é o fato de haver ativação de mastócitos e basófilos durante as crises, com aumento da liberação de histamina, tanto nas reações alérgicas mediadas por IgE quanto nas não mediadas por essa imunoglobulina, permanecendo suas concentrações séricas elevadas por 30-60 minutos. Já a triptase é uma proteína neutra também presente em mastócitos e basófilos, que se mantém elevada por 60-90 minutos após a ativação dessas células.[11] A triptase tem duas apresentações: alfa pro-triptase e beta triptase; a fração alfa é encontrada no plasma em situações normais, enquanto a beta é liberada por mastócitos apenas em reações alérgicas.[10]

A dosagem de IgE no momento da crise também pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica confirmatória, embora possa ser negativa. No entanto, posteriormente, sua pesquisa é importante para a educação do paciente e a tomada de decisão acerca de medidas terapêuticas a serem adotadas.[9]

Os pacientes com reações alérgicas graves, com parada cardíaca, queda abrupta da pressão arterial, broncoespasmo com diminuição da saturação arterial de oxigênio (especialmente se resistente a tratamento), *rash* cutâneo, urticária e/ou angioedema, devem ser referidos ao imunologista para realização de testes cutâneos voltados à pesquisa da ocorrência de anafilaxia pré operatória. Realizados entre quatro e seis semanas após o evento, esses testes têm a capacidade de avaliar agentes específicos, devendo ser interpretados de acordo com o contexto do paciente.[11] Nesse sentido, cabe destacar que o *pricktest* é útil para a pesquisa de reação ao látex, antibióticos e bloqueadores neuromusculares.[11]

O seguimento dos pacientes afetados deve ser feito para que seja encontrado o fator causal da alergia. No caso do látex, o grande número de procedimentos em que os pacientes podem voltar a ser expostos mostra a importância dessa identificação, educação do paciente, tratamento e seguimento clínico.[13]

**Tratamento**

Diante de forte suspeita de anafilaxia ao látex, deve se iniciar a terapêutica o mais rápido possível, já que se trata de uma patologia com potencial risco de morte. A base do tratamento parece ser a administração de epinefrina e fluidoterapia, principalmente nos graus III e IV. No tratamento perioperatório, recomenda-se que os seguintes passos sejam seguidos:[13]

1. Suspender todas as substâncias que sejam possíveis agentes causais da anafilaxia;
2. Garantir via aérea com oferta de oxigênio a 100%;
3. Suspender as drogas anestésicas, caso o quadro ocorra no momento da indução anestésica;
4. Administrarepinefrina o mais rápido possível;
5. Pedir ajuda do restante da equipe;
6. Posicionar o paciente em posição de Trendelemburg;
7. Se possível, abreviar o procedimento cirúrgico.

A epinefrina é uma catecolamina que possui ação alfa e beta agonista, provocando, portanto, reversãoda vasodilatação e dilatação de vias aéreas. Além disso,ela aumenta a contração miocárdica e suprime a liberação de mediadores inflamatórios. Adultos em reações leves a moderadas geralmente respondem à administração intravenosa de 0,01 a 0,05 mg de epinefrina; em casos extremos, pode-se chegar a administrar uma dose cumulativa de 5 mg em uma hora. Pacientes que necessitam de muitas doses em *bolus* repetidas e aqueles que se mostram refratários a essa conduta podem ser tratados com infusão intravenosacontínua da epinefrina.[11,13.] Nesse caso, a melhor conduta é iniciar infusão contínua na dose de 0,05-0,4 microgramas/kg/minuto. Não havendo acesso venoso disponível, a opção é a via intramuscular, especialmente no músculo vastolateral. Deve-se estar sempre preparado paralançar mão dos*guidelines* do Suporte Avançado de Vida, caso advenha parada cardíaca.[10,13]

Conforme citado anteriormente, a anafilaxia é classificada em graus de acordo com a gravidade de suas manifestações clínicas. Na Figura 2, temos um quadro com o tratamento considerado adequado para cada grau de gravidade.

"Extraído de YimR.Uma atualização em ANAFILAXIA PERIOPERATÓRIA.Anaesthesia tutorial ofthe week.18 de janeiro de 2016;volume324: ( 1-6) "

Em relação à fluidoterapia, pode ser necessária a infusão de mais de 20 mL/kg por conta da perda de líquido intravascular para o espaço intersticial. Pode ser feito uso tanto de coloides como cristaloides; no entanto, há registro de que os coloides podem ser causa de reações anafiláticas, devendo seu uso ser, portanto,reservado. [11,13]

**Figura 2:** Dose de bolus de adrenalina no manuseio da anafilaxia.[7](intravenoso, IV; intramuscular, IM)

| Grau de Anafilaxia | Dose para adultos | Dose para crianças |
|---|---|---|
| **Grau 1-2** | 5-20 microgramas IV | 1-5 microgramas $kg^{-1}$ IV |
| **Grau 3** | 100-200 microgramas IV | 5-10 microgramas $kg^{-1}$ IV |
| **Grau 4** | 1 milligrama IV | 0.01 milligrama $kg^{-1}$ IV |
| **Se acesso intravenoso não disponível** | 10 microgramas $kg^{-1}$ IM (máximo 500 microgramas) | <12 anos: 300 microgramas IM<br><6 anos: 150 microgramas IM |

Em casos refratários ao tratamento padrão acima discutido, a vasopressina pode ser considerada com fármaco auxiliar na terapêutica. É importante lembrar que ospacientes em uso prévio/atual de beta-bloqueadoresnão respondem bem àepinefrina, sendo uma melhor opção nesses casos o uso do glucagon; esses casos podem necessitar de infusão contínua de epinefrina.[10,13]

Caso não ocorra a melhora do quadro com as intervenções supracitadas, devemos administrar outros medicamentos como noradrenalina oumetaraminol. O salbutamol intravenoso poderá ser administrado nos casos com broncoespasmo persistente10.

**Manejo após a Crise**

Apesar de não demonstrarem alteração no resultado clínico final, anti-histamínicos e esteroides podem ser utilizados após ressuscitação inicial.[10]Os esteroides utilizados são a dexametasona(0,1-0,4 mg/Kg)ou hidrocortisona (2-4mg/kg). Esses agentes inibem a transcrição de proteínas pró-inflamatórias, coibindo a ocorrência de reações bifásicas, com posterior reagudização do quadro. [10]

Anti-histamínicos com antagonismo combinado dosreceptores H1 e H2 podem ser mais eficientes que o bloqueio isolado dos receptores H1. Há que se ressalvar, contudo, que seu uso intravenoso pode causar hipotensão arterial, caso a injeção seja procedida

de forma muito rápida, além de poder levar a dano tecidual se houver extravasamento. As preparações orais possuem menos efeitos colaterais.[10]

Em todo paciente vítima de reação anafilática, é importante a admissão do paciente no centro de tratamento intensivo para monitorização, especialmente considerando-se que a reação pode durar até 32 horas e que podem ocorrer reações bifásicas. Mesmo que o tratamento seja exitoso, os pacientes devem ser monitorizados por 6 a 8 horas em caso de eventos respiratórios e por 12 a 24 horas, no caso de colapso cardiovascular.[10]

Além disso, o rastreio para a ocorrência de lesões/disfunção de órgãos decorrentes de hipoperfusão tecidual deve ser realizado através da realização de gasometria arterial, testes de função renal e provas bioquímicas hepáticas.[10]

**Prevenção**

A anestesia vem se tornando cada vez mais segura no decorrer dos anos. No entanto, a mistura de substâncias que alteram funções fisiológicas e as suas complicações têm múltiplas causas, resultantes de falhas ou de condições preexistentes do paciente, como exemplo a hipersensibilidade ao látex.[14]

No período Peri-operatório, os bloqueadores neuromusculares são os principais fatores causais de anafilaxia, seguidos pelo látex e administração profilática de antibióticos. Embora cada vez mais importância venha sendo dada às reações alérgicas instaladas nesse período, é difícil caracterizar a real epidemiologia de tais reações.

Num estudo sobre a capacidade da avaliação pré-operatória em detectar a existência de reação alérgica ao látex, os pacientes reagentes ao mesmo tinham história prévia de fatores que indicavam sensibilização ao agente, embora o questionário pré-anestésico padrão não incluísse especificamente questões relacionadas. Isto demonstra que tal questionário padrão não é suficiente para detectar esse tipo de sensibilização, mostrando que perguntas diretas sobre o assunto devem ser feitas aos pacientes. Por essa razão, a verbalização de uma pergunta específica sobre passado de alergia a frutas ou látex deve ser parte da rotina de interrogatório pré-operatório.[14]Além disso, a instituição de medidas de segurança deve ser redobrada nos pacientes que possuem fatores de risco, como aqueles submetidos a múltiplos procedimentos médicos, crianças com espinha bífida e trabalhadores da área de saúde.[14]

Nos pacientes com predisposição à anafilaxia provocada pelo látex, a prevenção deve ser feita evitando a exposição ao agente. Um grande exemplo é observado de rotina em crianças com espinha bífida congênita. Hoje, já existe maior cuidado com o

desenvolvimento de centros cirúrgicos livres de látex (*latex-free*), onde tais crianças são operadas como se fossem, desde o nascimento, alérgicas ao látex. Esse tipo de procedimento já deve ser considerado hoje como procedimento padrão.[14]

Outra iniciativa que merece destaque é o protocolo da Unidade de Anestesia do Hospital Albert Einstein, que deve ser adotado após a identificação do paciente como pertencente a um grupo de risco para alergia ao látex. Trata-se de um protocolo baseado no seguinte procedimento operacional:

1. Identificação do paciente, específica para alergia ao látex;

2. Os cuidados, em todo o período de internação, devem ser coordenados entre os seguintes profissionais: Anestesiologistas, Cirurgiões, Clínicos, Enfermagem, Radiologia e Laboratório, Fisioterapia, Serviço de Higiene, Farmácia, Serviço de Nutrição;

3. Agendar cirurgia eletiva para o primeiro horário do centro cirúrgico, por ser o horário com menos antígenos dispersos no ar;

4. Identificação de “sala isenta de látex” no prontuário, pulseira, sala de cirurgia (dentro e fora), recuperação anestésica e porta do quarto;

5. Carrinho identificado como “isento de látex”;

6. Cuidados: (1) uso de luvas sem látex;(2) cobrir colchonetes e braçadeiras, não identificados como isentos de látex, com lençol de algodão;(3) não aspirar/diluir através das tampas dos frascos;(4) não aspirar/injetar pelos injetores das bolsas; (5) não puncionar nos injetores laterais dos equipo;(6) caso o anestesiologista e/ou o cirurgião seja(m) alérgico(s), usar luvas sintéticas e, na falta destas, sem pó e não alergênicas, lavar as mãos e secá-las logo após retirar as luvas.[15]

Nos casos de cirurgias em que reações ao látex ocorreram, testes alérgicos devem ser feitos antes de qualquer anestesia futura. Nesse contexto, após um episódio de anafilaxia, o anestesista é responsável por fazer a documentação descrevendo o alérgeno suspeito, o tratamento administrado e o seu efeito. Uma carta contendo essas informações deve ser entregue aos responsáveis pelo paciente, devendo o mesmo ser encaminhado a um imunologista, que o conduzirá e aconselhará caso futuras anestesias se revelem necessárias.[15]

Há também, atualmente, discussão em relação ao uso profilático de medicamentos pré-anestésicos em pacientes com alto risco, voltados à prevenção de eventos de anafilaxia, como glicocorticoides e anti-histamínicos. Todavia, não há ainda comprovação cientifica de sua eficácia, segundo a última revisão sistemática feita pela

Cochrane.[16, 17]

## CONCLUSÃO

Essa revisão demonstra a importância do anestesiologista, tanto no pré, como no intra e pós-operatório, quando se considera o risco relacionado à anafilaxia provocada pelo látex. Nesse sentido, é de grande importância para essa área da Medicina detectar, durante a consulta pré-anestésica, os fatores de risco para a sua ocorrência, como pacientes com múltiplas intervenções cirúrgicas e clínicas precedentes, com espinha bífida ou deformidades urogenitais, trabalhadores da área de saúde e pacientes atópicos.

Deve-se considerar de suma importância a investigação quanto a passado de alergia a frutas, o que permite detectar uma possível reação látex-fruta através de perguntas diretas relacionadas a possíveis alergias alimentares, assim como histórico de reações de hipersensibilidade ao látex, com manifestação clínica na forma de dermatite de contato.

Além da consulta pré-anestésica, em que, como anteriormente assinalado, devem ser avaliados fatores de risco associados à alergia ao látex, a equipe como um todo deve estar atenta ao desenvolvimento de manifestações clínicas típicas de anafilaxia em pacientes sedados, com ênfase em manifestações cutâneas, respiratórias e cardiovasculares. Caso presentes, tais manifestações devem disparar a instituição imediata do tratamento, que é baseado na administração de epinefrina e fluidoterapia.

No caso de crises anafiláticas, também é de responsabilidade do anestesista dar seguimento ao tratamento inicial, notificar os responsáveis pelo paciente e proceder o seu direcionamento para um imunologista, visando à detecção do agente etiológico específico, o que permitirá melhorar a terapêutica e evitar recorrência do quadro.

## REFERÊNCIAS

1. Besen DC, Motta Ribeiro A. ANAFILAXIA. 46. 2017.
2. Álvarez D, Rojas H. Latex allergy, an update. 32. 2016.
3. Bueno de Sá A, C. Malloz M, Solé D. Alergia ao látex: atualização. Braz J Allergy Immunol. 33(5):173-83, 2010.
4. Nunes DC. Alergia ao látex: análise da produção científica dos enfermeiros. 2013.
5. Mota ANB, Turrini RNT. Perioperative latex hypersensitivity reactions: an integrative literature review. Rev Latino-Am Enfermagem.;20(2):411-20, 2012.
6. Gaspar Â, Faria E. Alergia ao látex. Rev Port Imunoalergologia. 2012;20(3):173-92.
7. Sion FS, Motta-Rubini NdPd, Guimarães CS, Cunha-Pinto JFd, Pereira IA-E, Sá CAMd. Alergia al latex: an emergentes. 2013.

8. Galvão V, P G-B, M C. Perioperative anaphylaxis. 2014.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Anafilaxia. Guia prático de atualização departamento de alergia. 1-8, Outubro, 2016.
10. Uma atualização em anafilaxia perioperatória. Anaesthesia tutorial of the week;volume324, 2016.
11. Texeira CLC, Pinto AS, Anafilaxia e anestesia: relato de caso.2016
12. De Sá AB, Sabino Garro L, Rodrigues Fernandes F, V. Rizzo MC, Das Neves A. Sandrin L, Ensina LF, et al. Recomendações para o diagnóstico de alergia ao látex. Braz J Allergy Immunol. 2012.
13. Machado JA, Cunha RCd, Oliveira BHd, Silva Jd. Reação anafilática induzida por látex em paciente submetido à apendicectomia aberta: relato de caso. Revista Brasileira de Anestesiologia. ;61(3):363-6, 2011.
14. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol;128(2):366-73, 2011.
15. Hospital Albert Einstein, Hospital Israelita. Protocolo de Alergia ao Látex – Unidade de
Anestesia. Março, 2009.
16. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy;65(10):1205-11, 2010.
17. Sheikh A, ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. Cochrane Database Syst Rev. (1):Cd006160, 2007.

# O ENSINO MÉDICO E O DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS EM ESTUDANTES DE MEDICINA

*MEDICAL EDUCATION AND THE DEVELOPMENT OF MENTAL DISORDERS IN MEDICAL STUDENTS*

***Pâmella G. F. Silva[1]; Annibal C. Amorim[2]***

Descritores: Educação médica; transtornos mentais; estudantes de medicina; humanização.
*Keywords: Medical education; mental disorders; medical students; humanization.*

**RESUMO**

**Introdução:** Os estudantes de medicina são expostos a fatores estressores que contribuem para o desenvolvimento de transtornos mentais. Os transtornos mentais em estudantes de medicina fragilizam o processo de humanização da atenção à saúde da população tão estimulado nas últimas décadas. **Objetivos:** Analisar a interferência dos métodos de ensino médico no desenvolvimento de transtornos mentais em estudantes de medicina e avaliar as estratégias de humanização no ensino médico como formas de minimizar as agressões à saúde mental desse grupo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a partir das bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs e Cochrane, entre o período de 28 de julho de 2018 e 15 de outubro de 2018. Os descritores utilizados foram: “saúde mental”, “transtorno mental”, “educação médica”, “estudantes de medicina”, “aprendizagem baseada em problemas” e “humanização” e suas respectivas traduções em espanhol e na língua inglesa. **Resutados e discussão:** A alta prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é uma realidade em escolas de medicina de todo o mundo. Os fatores estressores intrínsecos e extrínsecos ao estudante podem ser amenizados a partir de estratégias de humanização do ensino médico para garantir a humanização da assistência à saúde. **Considerações finais:** Em um contexto de reformulações no entendimento da saúde e na formação médica com as exigências de médicos humanizados, é necessário que além do estímulo da humanização na assistência se valorize o cuidado com o aluno de medicina, prevenindo agravos à saúde mental.

[1]Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. freitas.pam@hotmail.com
[2]Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

## ABSTRACT

**Background:** Medical students are exposed to stressors that contribute to the development of mental disorders. Mental disorders in medical students weaken the process of humanization in health care so stimulated in the last decades. **Aims:** To analyze the interference of medical teaching methods in the development of mental disorders in medical students and to evaluate strategies of humanization during their medical education as ways of minimizing the damages on this group's mental health. **Methods:** This is a narrative review of the literature, from the databases Scielo, Pubmed, Lilacs and Cochrane, between the period from July 28, 2018 and October 15, 2018. The keywords used were: "mental health", "mental disorder", "medical education", "medical students", "problem-based learning" and "humanization" and their respective translations into Spanish and English. **Results:** The high prevalence of mental disorders in medical students is a reality in medical schools around the world. Intrinsic and extrinsic stressors to the student can be softened by strategies of humanization throughout the medical education to ensure the humanization of health care. **Conclusions:** In a context of reformulations in the understanding of health and medical training with the requirements of humanitarian physicians, it is not only necessary to stimulate humanization in healthcare, but also to value the attention given to medical students, preventing damages to their mental health.

## INTRODUÇÃO

A compreensão da saúde como um estado que excede a ausência de doenças, incluindo também um amplo bem estar físico, mental e social foi uma quebra de paradigma para as ações de saúde em todo o mundo. Esse foi o conceito defendido pela OMS na década de 40 que, ao ampliar a visão saúde, respaldou e disseminou a visão de integralidade do cuidado ao paciente e a valorização da atenção à saúde mental reforçando a sua importância para a compreensão do processo saúde-doença[1].

A saúde mental dos médicos e outros profissionais da saúde é um tema amplamente estudado. Diversos fatores presentes no exercício da profissão já foram apontados como potencializador ou causador de agravos à saúde mental desse grupo, seja a carga horária excessiva de trabalho, a necessidade de tomada de decisões sob pressão ou o enfrentamento do sofrimento e morte dos pacientes de forma rotineira[2], fazendo com que alguns autores defendam que transtornos psiquiátricos devem ser entendidos como uma doença ocupacional, já que são condições que comprometem a

integralidade psíquica do trabalhador[3-4]

Sabe-se que desde a formação médica, e até no preparo para o ingresso ao curso, os estudantes de medicina são expostos a inúmeros fatores estressores que contribuem para o desenvolvimento de transtornos mentais ainda durante a graduação[3]. A prevalência de ansiedade, depressão, síndrome de burnout, transtornos mentais comuns (TMC), abuso de drogas lícitas e ilícitas e suicídio é maior nessa população do que na população geral[5-6-7]. Essa prevalência tem sido fonte de observação em universidades no mundo todo, na tentativa de determinar causas ou fatores de risco para o surgimento desses transtornos, através da investigação desde características individuais dos alunos até elementos relacionados ao curso de medicina, como as metodologias de ensino médico[3].

Nas últimas duas décadas o ensino médico brasileiro vem passando por transformações marcantes. As Diretrizes Nacionais Curriculares para o curso de graduação de medicina publicada em 2001 foi o documento mais importante no sentido de sugerir que na busca pela melhoria no atendimento à população, as metodologias ativas de ensino na graduação de medicina seriam a melhor alternativa, recomendando a substituição gradual em relação ao modelo tradicional flexneriano em ampla vigência nas escolas médicas[8-9-10-11].

O modelo tradicional que se baseia no professor como principal fonte de conhecimento com ênfase em aulas expositivas e com um currículo bem delimitado em ciclo básico e profissionalizante seria então substituído por um modelo mais preocupado com a integralidade da formação dos novos médicos. O modelo de Aprendizagem Baseada em Problemas (ABP) ou em inglês, Problem Based Learning (PBL), é um tipo de metodologia ativa de ensino que coloca o aluno como construtor do seu próprio conhecimento, estimulando a busca ativa da informação, enfatiza um currículo integrado e multidisciplinar e tem como pilar didático a discussão e resolução de problemas em pequenos grupos de alunos e um tutor/orientador[8].

Estudos que avaliam a educação médica aceitam a eficácia do PBL na formação de médicos mais proativos, capazes de resolver problemas práticos no dia a dia da profissão, com melhora da relação médico-paciente e da assistência à população, em suma, com importante melhora da humanização da prática médica[12]. Contudo, no que diz respeito à humanização no ensino médico e, por conseguinte, na prevenção de agravos à saúde mental dos graduandos e futuros médicos, não é uma realidade tão evidente assim[3].

É fundamental compreender de que forma a humanização influencia na formação médica, se os modelos de ensino médico priorizam essa questão e quais estratégias de humanização têm sido adotadas para a prevenção de transtornos psiquiátricos nessa população.

## OBJETIVOS

### Primário

Analisar a interferência dos métodos de ensino médico no desenvolvimento de transtornos mentais em estudantes de medicina

### Secundários

Comparar os métodos de ensino médico em relação à influência do surgimento de transtornos mentais em estudantes de medicina

Avaliar a aplicação de estratégias de humanização no ensino médico e sua influência do desfecho de prevenção de transtornos mentais nos estudantes de medicina

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura iniciada em dezembro de 2017 com a leitura de 3 livros, e a partir das bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs e Cochrane, entre o período de 28 de julho de 2018 e 15 de outubro de 2018. Os descritores utilizados foram: “saúde mental”, “transtorno mental”, “educação médica”, “estudantes de medicina”, “aprendizagem baseada em problemas” e “humanização” e suas respectivas traduções em espanhol e na língua inglesa, que foram consultadas e escolhidas a partir do MeSH. A pesquisa foi realizada através do sistema de busca simples e avançada utilizando o conector “E/AND”. Com a combinação dos descritores de dois em dois, foram encontrados, pela análise de título, 127 artigos sobre o tema. Foram selecionados 28 artigos através da leitura dos resumos, descartados 8 artigos pelos critérios de exclusão: Texto completo indisponível e data de publicação anterior ao ano de 1998. Esse trabalho inclui artigos dos últimos 20 anos, de 1998 a 2018. Além disso, foram selecionados mais 4 estudos primários de relevância sobre o tema a partir da análise das referências dos artigos escolhidos primariamente nas bases de dados supracitadas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Saúde e saúde mental

Ao definir a saúde como “Um estado de completo bem-estar físico, mental e social,

e não apenas a ausência de doença ou enfermidade", a Organização Mundial da Saúde (OMS) determina uma quebra de paradigma na compreensão do processo de saúde-doença e nas ações da área de saúde globalmente. Esse avanço na dissociação da relação estreita e limitada entre saúde e enfermidades foi um estímulo à criação e consolidação de outros conceitos como o da integralidade na assistência através de estratégias de promoção, proteção e recuperação à saúde, garantida da LEI Nº 8.080 de 1990, que dispõe sobre a organização e o funcionamento das ações e serviços do Sistema Único de Saúde (SUS)[1].

O reconhecimento da saúde mental como pilar fundamental para considerar uma pessoa saudável favoreceu a busca por mais estudos nessa área, aumentando a visibilidade na comunidade científica para achados como a alta prevalência de distúrbios psiquiátricos e o grau de prejuízo que os agravos à saúde da mente causam no indivíduo e na coletividade[1].

A forma com que homem e sociedade se relacionam influencia diretamente no processo saúde-doença. As transformações nas relações sociais e econômicas, em específico, na microesfera laboral, estabelecem um novo cenário que exige uma percepção individualizada sobre a saúde nesse contexto[1].

A ocupação laboral possui um papel na vida de um indivíduo que vai além das questões financeiras. De maneira geral, o trabalho é um ambiente de convívio social onde existe exposição a situações de estresse, fracasso, cansaço ou ansiedade. A forma com que o trabalhador recebe esses estímulos mentais e como responde a eles determina se o ambiente de trabalho será um fator condicionante ou determinante para o desenvolvimento de distúrbios mentais, de menor ou maior gravidade[4].

Doenças relacionadas ao trabalho são geradas por fatores diretamente ligados ao exercício da ocupação profissional que causem dano físico ou psíquico. Segundo o Ministério da Saúde alguns transtornos mentais e do comportamento são considerados doenças relacionadas ao trabalho. Alcoolismo Crônico Relacionado ao Trabalho, Episódios Depressivos e Síndrome do Esgotamento Profissional ou Síndrome de Burn-out são alguns dos transtornos incluídos como doença ocupacional e que são associados em relação à prevalência com alguns grupos profissionais de prestadores de serviço, como trabalhadores da área da saúde[4].

**Saúde mental dos médicos e estudantes de medicina**

A saúde mental dos médicos e outros profissionais da área da saúde é foco de análise em diversos estudos há décadas. Esse grupo é mais propenso ao

desenvolvimento de agravos ao funcionamento psíquico[3], uma vez que essa ocupação exige um alto grau de interação emocional com outras pessoas, podendo se relacionar com uma demanda psíquica aumentada para esses profissionais. De maneira mais específica, a formação médica se destaca nesse cenário[2-13].

A expectativa da sociedade e da academia médica de que o médico seja formado com a capacidade não só de manejar uma patologia garantindo o diagnóstico e cura, e sim, com a habilidade de compreender o paciente globalmente e oferecer a assistência individualizada atendendo amplamente suas necessidades, demonstra como é fundamental que esse profissional tenha sua saúde mental preservada[2-14].

A observação da prática e posteriormente a comprovação científica de índices elevados da prevalência de distúrbios psiquiátricos nesse setor de atuação corroborou para uma ressignificação da visão sobre esse tema[3].

É de senso comum que médicos são expostos a altos graus de estresse na sua rotina de trabalho e por muito tempo essa realidade, entendida como intrínseca à profissão, foi considerada aceitável e isenta de consequências maiores. Esse pensamento reforça um ciclo de sobrecarga mental que antecede o curso de graduação de medicina.

A escolha da profissão em uma idade de transição da adolescência para vida adulta, um processo seletivo muito concorrido e expectativas, muitas vezes imaturas, em relação ao curso, estabelecem uma realidade repleta de fatores estressores que testam a habilidade mental do futuro médico em lidar com frustações, incertezas e a capacidade de manter-se produtivo a despeito das adversidades. Essa é uma fase que marca a relação da formação médica com o surgimento de distúrbios psiquiátricos, seja pela sobrecarga mental que se torna mais intensa ou pela determinação de um perfil de egressos competitivos e que se submetem à rotina e metas extenuantes que repercutem em um prejuízo no lazer, saúde física e mental, sendo um padrão que tende a se repetir na graduação[6].

A faculdade de medicina expõe rotineiramente os estudantes a uma intensificação do estresse, seja através de fatores relacionados ao curso ou às características individuais de cada um, favorecendo o adoecimento no que tange ao aspecto psíquico. Tais fatores estressores podem causar ou facilitar o surgimento de transtornos mentais nessa população, com sérias repercussões negativas na qualidade de vida, na produtividade acadêmica e, por conseguinte, na assistência médica[3-6].

**Transtornos mentais em estudantes de medicina**

Na busca de investigar e traçar um perfil da saúde mental entre estudantes de medicina e médicos, pesquisas em faculdade de medicina em todo o mundo revela dados alarmantes acerca da prevalência de transtornos mentais nesse grupo. Diversos estudos se propuseram a investigar a presença dos distúrbios mentais e seus desfechos durante a formação médica. Foram avaliados alguns transtornos, entre eles estão a Depressão, Ansiedade, Síndrome de Burn-out, Ideação suicida, Abuso de álcool e outras substâncias, Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), Transtornos alimentares, Transtorno de imagem, Distúrbios do sono e Transtorno Mental Comum[15].

Em metanálise publicada em 2017, que analisou estudos realizados em escolas médicas brasileiras a prevalência elevada de transtornos mentais em estudantes de medicina foi um achado que corrobora as estatísticas levantadas na literatura mundial[15]. Nessa revisão os transtornos de ansiedade foram os mais frequentes nos estudos, considerando que os transtornos de ansiedade incluem uma variedade de patologias, que convergem nos sintomas associados à ansiedade, porém tem particularidades e critérios diagnósticos específicos.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM V), ansiedade é definida como a "antecipação de ameaça futura", e nos transtornos de ansiedade é uma característica excessiva em associação com o medo desproporcional a um pensamento ou situação que se apresenta na vida[16]. Portanto, uma resposta fisiológica do ser humano, fundamental para a adaptação as situações adversas e novos desafios, quando exagerada gera prejuízos na vida prática[17]. Durante a formação médica o estudante enfrenta situações que são fonte de estresse, podendo influenciar no surgimento da ansiedade[6-17]. Sintomas associados ao processo ansioso foram encontrados em mais de 80% dos alunos brasileiros avaliados em estudos sobre o tema[15]. Vale ressaltar que os transtornos mentais podem se apresentar de maneira associada, assim como os fatores estressores que poderiam estar associados com a gênese ou agravamento do quadro[15]. Em estudo transversal realizado em 2011 e publicado em 2018 que avaliou a prevalência de ansiedade social e distúrbios de imagem entre 479 estudantes de medicina em universidade brasileira, concluiu alta prevalência desses distúrbios, cerca de um terço da amostra[18]. Outro estudo brasileiro, longitudinal, descritivo, retrospectivo, que buscou avaliar a ansiedade social entre os acadêmicos de medicina, realizado em 2012 com 70 alunos de medicina, concluiu que mais de 25% da amostra apresentava sintomas sugestivos de ansiedade social e que havia redução da prevalência em relação ao aumento de tempo de curso[6].

O abuso de álcool e outras substâncias em estudantes de medicina é uma realidade. A faculdade de medicina é vista por muitos estudantes como fonte de estresse[6] e parte dos graduandos consideram que deveriam lidar melhor com esse estresse, acreditando que os desequilíbrios psíquicos que sofrem são condições intrínsecas à sua personalidade ou que não há necessidade de atenção de especialista ou tratamento, negligenciando a própria saúde mental. Essa associação de eventos muitas vezes favorece o uso de substâncias como estratégia para amenizar o estresse e/ou na tentativa de tratar os transtornos mentais que começam a se manifestar, evidenciado nas altas taxas de automedicação entre esse grupo de pessoas com ansiolíticos e antidepressivos[17]. Em estudo transversal, realizado em uma escola médica do Ceará em 2007, com amostra de 200 graduandos, que investigou a prevalência de estresse, observou uma prevalência de quase 50% de sintomas de estresse, sendo maior em homens do que em mulheres, o que diverge da associação da literatura mundial onde mulheres mais vulneráveis ao estresse[2].

Além do álcool, o consumo de outras drogas foi observado nas pesquisas sobre o tema, como tabaco, maconha e cocaína[6]. A prevalência agregada de estudos que verificavam o uso abusivo de álcool foi de 32,9% em metanálise publicada em 2018[15]. As repercussões de dados como esses incluem prejuízos individuais e coletivos como redução do desempenho do graduando, absenteísmo e formação de médicos com problemas associados à dependência de substâncias e as repercussões desse tipo de profissional na atenção à saúde da comunidade[15].

Os transtornos depressivos, segundo o DSM V, se assemelham nas características de “humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo”[16]. Esses transtornos foram associados durante as fases de transição no curso de medicina, como nos momentos em que são expostos ao contato com os pacientes, principalmente ao ter que lidar com o sofrimento e morte bastante comuns no cuidado com pacientes graves[5]. A depressão tem prevalência de aproximadamente 30% entre alunos de medicina brasileiros[15]. Existe um amplo espectro de sinais e sintomas encontrados em graduandos de medicina descritos na literatura desde os mais típicos como o humor deprimido e lentificação cognitiva, como outros achados mais sutis como queda do desempenho acadêmico e sensação de culpa[14].

Existe a associação na bibliografia entre depressão e ideação suicida ou mesmo com o desfecho do suicídio em casos mais graves. No Brasil, um estudo verificou

prevalência superior à 13% de ideação suicida em estudantes de escolas médicas[15]. Esse desfecho é verificado há décadas entre estudantes de medicina. Na década de 60, o suicídio ocupou a segunda posição na causa de mortes entre alunos em escolas americanas[14].

Síndrome de Burn-Out ou Síndrome Do Esgotamento Profissional é um transtorno mental decorrente do estresse crônico associado ao exercício da profissão, se apresenta com uma inclinação ao espectro dos transtornos depressivos. No Manual de Doenças Relacionadas ao Trabalho do Ministério da Saúde de 2001, descreve que "O trabalhador perde o sentido de sua relação com o trabalho, desinteressa-se e qualquer esforço lhe parece inútil." No contexto da atuação médica essa caracterização tem um peso ainda maior uma vez que a perda do interesse e da motivação pelo trabalho e pelo paciente fragiliza o sentimento de empatia e impossibilita a assistência humanizada na saúde[4-19]. A prevalência desse transtorno em estudantes da graduação de medicina verificada em 3 estudos brasileiros, variou entre 10,2 e 16,4% [15], alertando para a gravidade de permitir um sistema que forma médicos já exaustos e desmotivados antes mesmo do ingresso ao mercado de trabalho.

A despeito de todos os fatores externos potencialmente causadores de agravos à saúde mental dos estudantes de medicina, é frequente nos estudos que se propuseram a detectar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais nessa população um questionamento acerca de qual seria a parcela de contribuição das características intrínsecas à saúde mental desses indivíduos antes do ingresso na faculdade[15].

**Educação médica e interferência na saúde mental**

A educação médica passou por inúmeras transformações ao longo do tempo. A profissão que outrora era ensinada de maneira individualizada com a transferência do conhecimento médico de maneira estreita entre mestre e aluno passa por adaptações buscando atender a demanda da comunidade pelo aumento do número de médicos, iniciando uma fase de formação com caráter quantitativo, marcada pela ampliação estrutural, com o aumento de escolas e hospitais. Décadas mais tarde o anseio da sociedade por um ensino voltado para a qualificação de profissionais e da assistência iniciou uma nova fase na educação médica[19].

Nesse contexto histórico da formação médica é fundamental a compreensão dos métodos de ensino aplicados no Brasil e no mundo. O modelo Flexneriano, que surgiu a partir do Relatório Flexneriano publicado no início do século passado se caracteriza por

uma transmissão de conhecimento vertical, onde o professor é a fonte primária da informação e se baseia em aulas expositivas, em um conhecimento fragmentado e prioriza o modelo biomédico[8]. Com as atualizações dos conceitos de saúde e a criação de novas formas de assistência defendidas pela OMS e acolhidas pelo Ministério da saúde, assim como o surgimento do SUS com o estabelecimento de princípios básicos que guiam as ações de saúde em território nacional tornou-se imperativas que as escolas médicas se adaptassem a essa nova realidade e reformulassem seus currículos. O modelo de ensino baseado nas metodologias ativas, que tem como representante o PBL, surge como uma alternativa ao modelo Flexneriano/tradicional respondendo às exigências das DCN's de 2001 e 2014, apresentando o aluno como construtor do seu próprio conhecimento, com habilidades de reconhecer as complexidades da atenção à saúde e capacidade de resolução de problemas teóricos e práticos[8-9-12-20].

De maneira geral, o curso de medicina, independente da metodologia de ensino apresenta características consideradas promotoras do agravamento de sofrimento psíquico em estudantes de medicina, tais como a elevada carga horária, o grande volume de conteúdo estudado, a falta de tempo para atividades de lazer e a redução das horas de sono. De maneira mais específica, os cursos com metodologia tradicional se relacionaram com desmotivação do aluno por entrar em contato com os pacientes tardiamente, descontentamento por cobranças desproporcionais entre o que os professores ensinam e o que cobram nas avaliações. Já as metodologias ativas se relacionaram com a ansiedade pela dificuldade de compreender e se adaptar a uma forma diferente de adquirir conhecimento, incerteza sobre a eficácia do método e frustação por não se adaptar às novas exigências[3-13-14-17].

No contexto de uma medicina cada vez mais capitalizada, em que o saber se tornou produto, as cobranças de cumprimento de metas extenuantes é usado como ferramenta para garantir a realização/produção, e os futuros médicos em formação se tornaram parte da engrenagem, perdendo a identidade de indivíduo e se submetendo a uma rotina de competitividade, é possível entender o motivo de transtornos psíquicos que já foram observados há décadas se manterem prevalentes[3-13].

Humanização na assistência e na educação médica

Reflexo de uma sequência de atualizações na percepção da saúde, as Diretrizes Nacionais Curriculares para o curso de graduação de medicina de 2001 apresentaram um novo panorama sobre as características dos futuros médicos[10].

> "[...] perfil do formando egresso/profissional médico, com formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, capacitado a atuar, pautado em princípios éticos,

> no processo de saúde-doença em seus diferentes níveis de atenção, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação à saúde, na perspectiva da integralidade da assistência, com senso de responsabilidade social e compromisso com a cidadania, como promotor da saúde integral do ser humano" (Ministério da Educação, 2001, p.1).

A ideia de integralidade e humanização da assistência passam a permear as discussões sobre saúde mais intensamente, principalmente após a criação da Política Nacional de Humanização em 2003. Para Paulo Freire, torna-se necessária a discussão sobre humanização uma vez que os processos de desumanização se fazem presentes com muita frequência em diversos cenários das nossas vivências diárias[21-22].

A humanização é proposta para alcançar um novo patamar na qualidade da atenção à saúde. Esse paradigma se pauta no fundamento de que a autonomia do paciente deve ser respeitada, garantindo um atendimento que reconheça a singularidade do indivíduo e a subjetividade das suas necessidades e do meio em que está inserido. Além disso, a relação médico-paciente tem lugar de destaque através de uma relação horizontal, onde o profissional e o paciente são protagonistas se responsabilizam mutuamente pelas decisões compartilhadas[9-12-19]. Para Pinheiro et al (2015, p.145) "Vínculo é algo que liga as pessoas, que transforma as relações, que cria compromisso dos profissionais com o paciente e vice-versa;" explicando como estratégias relacionais humanizadas podem qualificar a atividade médica[21].

As novas recomendações foram determinantes para que as escolas médicas passassem a repensar os currículos pautados na visão biomédica[9], considerada obsoleta por não atender as complexas necessidades da sociedade atual e iniciassem a transição dos currículos incluindo conteúdos e ações práticas que enfatizassem a humanização na saúde.

É um fato observado em muitos estudos que avaliaram a inclusão de um currículo humanizado nas escolas médicas que esses conteúdos não são prontamente aceitos ou bem recebidos pelos alunos, podendo ser considerados de menor relevância por eles e pelos próprios professores nos cenários práticos. Segundo Rios (2010, p.1726): "A desarticulação da área de humanidades na formação médica é fato. Fazer sua inserção, o desafio." [23-24]. Considerando o cenário atual em que a formação médica é direcionada para a assistência à doença e não à saúde, não é inesperado que o paciente, um ser biopsicossocial, seja negligenciado nos seus aspectos psicossociais[12-21-25].

Na área da saúde o humanismo não pode ser aprisionado no campo das ideias, a teoria tem que impulsionar a prática. Dessa forma, a humanização aplicada como regra curricular ou exposição teórica não tem impacto significativo na transformação da

conjuntura atual. A mudança efetiva na educação médica acontece quando o pensamento se torna humanizado, quando o protagonismo do ensino médico é partilhado entre gestores, docentes e discentes[9-24]. As práticas humanizadas na educação médica no que diz respeito à atenção ao estudante de medicina, que também deve ser observado como um ser biopsicossocial, é um direcionamento do pensamento da humanização consideravelmente menos discutido dentro da comunidade acadêmica do que a humanização na assistência à saúde.

Sabe-se que o curso médico de diversas maneiras é considerado fonte de estresse para o aluno, interferindo no seu equilíbrio psíquico e social e, muitas vezes causando prejuízo à sua saúde[6]. Foram descritas na literatura diversas estratégias dos alunos para lidar com o ambiente estressor em que estão inseridos, como: valorização da contato interpessoal, religiosidade, busca por ajuda psicológica e melhorar as condições de sono, alimentação e atividade física. O lazer foi apontado em diversos estudos como principal fator aliviador do estresse e o exercício físico destacado na prevenção de agravos mais importantes à saúde mental dos alunos[2-3]. Estratégias adotadas por escolas médicas que foram sugeridas na literatura com o objetivo de reduzir os níveis de estresse e a prevalência de sofrimento psíquico entre os alunos de medicina, como: orientar os alunos sobre as formas de redução de estresse, envolver os alunos nas tomadas de decisão sobre temas importantes que interferem em sua vida e dar suporte psicopedagógico[13-14-17].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mudança de paradigma de como se entende saúde e a assistência à saúde que foi se estabelecendo nas últimas décadas foi seguida de grandes transformações nos currículos das escolas médicas em busca da qualificação na assistência à população com ações humanizadas e uma atenção mais ampla ao paciente, agora reconhecido em sua complexidade biopsicossocial. Contudo, a aplicação prática das bases do humanismo no ensino médico ainda enfrenta resistência devido às marcas de uma longa trajetória de formação com enfoque biomédico.

Dentro desse cenário de reformulações do ensino e exigências de formação de médicos cada vez mais preparados para lidar com diferentes graus de demanda e sofrimento de maneira humanizada, crítica, proativa e empática, a formação médica se apresenta em sua estrutura como um ambiente estressante, com diversos fatores que potencialmente estimulam o desenvolvimento ou agravamento de sofrimento psíquico

nesses médicos em formação. Isso se traduz em prevalência elevada de inúmeros transtornos mentais nos estudantes de medicina e médicos, o que impossibilita a formação de profissionais com as características necessárias para atender as demandas de humanização da saúde.

Tal contexto justifica a necessidade de criar estratégias institucionais que amenizem ou interrompam o ciclo de sofrimento psíquico que, independente de ter sido gerado por fatores individuais intrínsecos ao estudante de medicina, por fatores estressores relacionados ao ensino médico, ou uma associação entre eles, devem ser reconhecidos precocemente e manejados adequadamente evitando o desfecho de desenvolvimento de transtornos psíquicos mais graves.

Algumas estratégias institucionais podem ser pensadas e aplicadas com o objetivo de intervir nos fatores estressores modificáveis, como prestar esclarecimentos aos alunos sobre o funcionamento do método de ensino em que ele será formado ainda no início do curso, o estímulo à participação dos alunos nas tomadas de decisões da instituição nas questões acadêmicas, a realização de eventos e disseminação de informações para docentes e discentes sobre os agravos à saúde mental em que estão expostos e como lidar com o surgimento de sinais precoces do desenvolvimento desses transtornos, oferecer serviço de apoio psicopedagógico bem estruturado e amplamente divulgado, organizar um currículo e carga horária que não impeça o lazer dos acadêmicos, prevenindo a intensificação do estresse e surgimento de desfechos mentais graves.

É de grande valia que as escolas médicas tracem o perfil da saúde mental dos seus alunos através de estudos que se proponham a determinar a prevalência de transtornos mentais de maneira geral ou específica, através de métodos validados pela literatura internacional e estudos longitudinais que acompanhem fatores de risco intrínsecos ou extrínsecos ao aluno ou à metodologia. Só é possível encontrar soluções efetivas para os problemas que são percebidos e compreendidos com profundidade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Annibal Coelho Amorim, pelo incentivo e preocupação com a excelência da nossa pesquisa e contribuição para o meu desenvolvimento profissional.

## REFERÊNCIAS

1. Vianna, L.A. Processo Saúde-Doença. Módulo Político Gestor, UNASUS/UNIFESP. 2012; 1-21.

2. Aguiar SM, Vieira APGF, Fernandes Vieira KM, Aguiar SM, Nóbrega JO. Prevalência de sintomas de estresse nos estudantes de medicina. J Bras Psiquiatr. 2009;58:34-38.
3. Tenório LP, Argolo VA, Sá HP, Melo EV, Costa EFO. Medical Students' Mental Health under Different Educational Models. Rev. bras. educ. med..2016;40(4)574-582.
4. Ministério da Saúde . Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2001; 1-580.
5. Costa EF, Santana YS, Santos AT, Martins LA, Melo EV, Andrade TM. Depressive symptoms among medical intern students in a Brazilian public university. Rev Assoc Med Bras. 2012; 58:53-59.
6. Reis B.M.V. Et Al . O impacto da metodologia ativa de ensino na evolução dos sintomas de ansiedade social dentre os acadêmicos de medicina. Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. Vol. 17, Nº. 3. 2013; 31-47.
7. Fiorotti KP, Rossoni RR, Borges LH, Miranda AE. Transtornos mentais comuns entre os estudantes do curso de medicina: prevalência e fatores associados. J Bras Psiquiatr. 2010;59:17-23.
8. Silva RHA; Perim GL; Abdalla IG; Costa NMSC; Lampert JB; Stella RCR. Abordagens Pedagógicas e Tendências de Mudanças nas Escolas Médicas. Revista Brasileira De Educação Médica. 2009; 33 (1 Supl. 1): 53-62.
9. Bôas LMV, Daltro MR, Garcia CP, Menezes MS. Educação médica: desafio da humanização na formação. Saúde em Redes. 2017; 3 (2):172-182.
10. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução nº4, de 7 de novembro de 2001. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Brasília (DF): Ministério da Educação; 2001.
11. Wenceslau LD, Röhr F. Desafio da humanização da formação médica e as possíveis contribuições da medicina antroposófica. ArteMed. 2011.
12. Silva LA, Muhl C, Moliani MM. Ensino Médico e Humanização: Análise a partir dos currículos de cursos de medicina [Education and medical humanization: analysis from medicine courses curriculum]. Psicol Argumento. 2015; 33(80): 298-309.
13. Lima MC, Domingues MS, Cerqueira AT. Prevalence and risk factors of common mental disorders among medical students. Rev Saude Publica. 2006;40(6):1035-1041
14. Andrade JBC, Sampaio JJC, Cidrão ISM, Filho FFAM. Aspectos Psíquicos de Estudantes De Medicina em Duas Escolas que Adotam Aprendizagem Baseada em Problemas. Congresso Internacional. São Paulo. 2010.
15. Pacheco JP, Giacomin HT, Tam, WW, Ribeiro TB, Arab C, Bezerra I, et al. Mental health problems among medical students in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Rev Bras Psiquiatr. 2017;39(4):369-378.
16. Nascimento MIC, et al. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. American Psychiatric Association. Porto Alegre: Artmed. 2014; 5.
17. Mota FSB, Sales JF, Vargas ML, Souza AB, Oliveira MVM. Ansiedade e o uso de ansiolíticos em estudantes do método de aprendizagem tradicional e do método baseado em problemas. Revista Bionorte. 2015; 4 (2).
18. Regis JMO, Ramos CATA, Lima MCP, Torres AR. Social anxiety symptoms and body image dissatisfaction in medical students: prevalence and correlates. J. bras. psiquiatr.

2018; 67( 2 ): 65-73.
19. Rios IC, Sirino CB. A Humanização no Ensino de Graduação em Medicina: o Olhar dos Estudantes. Rev. bras. educ. med. Rio de Janeiro. 2015; 39 (3) : 401-409.
20. Gomes, Andréia Patrícia; REGO, Sergio. Transformação da educação médica: é possível formar um novo médico a partir de mudanças no método de ensino-aprendizagem?. Rev. bras. educ. med. Rio de Janeiro. 2011; 35 ( 4): 557-566.
21. Pinheiro, Roseni et al. (Org.). Cultura do cuidado e o cuidado na cultura: dilemas, desafios e avanços para efetivação da integralidade em saúde no Mercosul. Rio de Janeiro: CEPESC. 2015.
22. Jorge MSB, Silva RM, Catrib AMF (Orgs.). A transversalidade epistemológica da saúde coletiva: Saberes e Práticas. Fortaleza: EdUECE. 2013.
23. Rios IC. Humanidades e medicina: razão e sensibilidade na formação médica. Ciênc. saúde coletiva. 2010 ; 15( Suppl 1 ): 1725-1732.
24. Casate JC, Corrêa AK. A humanização do cuidado na formação dos profissionais de saúde nos cursos de graduação. Rev. esc. enferm. USP. 2012; 46( 1 ): 219-226.
25. Rios IC, Schraiber LB. Humanizações e humanidades em medicina. 1.ed. São Paulo: UNESP. 2012.

# CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA VISÃO SOBRE OS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO.

*PROSTATE CANCER: AN INSIGHT INTO THE MAJOR RISK FACTORS.*

***Glauco G. S. e Silva[1], Renato G. Barbosa.[2]***

Descritores: Câncer, Próstata, Saúde do Homem, Fatores de Risco.
Keywords: Cancer, Prostate, Man s Health, Risk Factor.

**RESUMO**

**Introdução:** O adenocarcinoma de próstata é sinônimo de câncer de próstata, devido a sua predominância nos casos (acima de 95%), é categorizado em 3 tipos, tendo como base o escore de Gleason. O mais comum é o de baixo grau, oferece pouco risco; o intermediário é o segundo mais comum e tem o prognóstico menos previsível; o terceiro é o mais agressivo, de alto grau, tem o pior prognóstico. Os pacientes podem apresentar uma sobrevida longa, ainda que tenham desenvolvido metástase, devido a baixa taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia, que pode ser muito lenta. Sendo a idade média para o diagnóstico os 68 anos, provavelmente a maioria dos pacientes com a doença localizada, morrerão por outras causas e não pela neoplasia da próstata. **Objetivos:** Esse trabalho tem como objetivo identificar na literatura os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de próstata. Este artigo não tem como objetivo esgotar o assunto. **Materiais e métodos**: Para realização desse trabalho foi utilizado artigos de bases de dados online, incluindo Scielo, Sociedade Brasileira de Endocrinologia, Sociedade Brasileira de Urologia e PubMed, além da utilização de livros textos. **Resultados/ Discussão:** A neoplasia que mais tem relação com a idade é o câncer de próstata, é considerado o câncer da terceira idade, sendo 75% dos casos no mundo ocorrem depois dos 65 anos. Outro fator relevante é a história familiar de câncer de próstata e risco aumentado para seu desenvolvimento. Foi demonstrado que o grupo que apresenta história familiar positiva em parentes de primeiro grau (pai ou irmão), apresentam duas a três vezes mais chances de desenvolver o tumor. Também encontramos relações entre essa neoplasia e o tabagismo e obesidade, sendo assim uma patologia multifatorial. **Conclusões**: Como o câncer de próstata é uma doença

[1] Discente do curso de Medicina do UNIFESO.

[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos.

comum, existem muitas pesquisas para encontrar maneiras de reduzir seu risco de incidência. Os fatores de risco para o câncer de próstata não são tão bem compreendidos como os de alguns outros tipos de câncer, como câncer de pulmão e câncer de pele. As evidências atuais justificam as seguintes recomendações: Homens que correm maior risco devido à sua idade, etnia, antecedentes, ou a história da família devem realizar testes de triagem para câncer de próstata.

## ABSTRACT

**Introduction**: Prostate adenocarcinoma is synonymous with prostate cancer, due to its predominance in cases (above 95%), is categorized into 3 types, based on the Gleason score. The most common is the low grade, offers little risk; the intermediate is the second most common and has the least predictable prognosis; the third is the most aggressive, high-grade, has the worst prognosis. Patients may have a long survival, although they have developed metastasis, due to the low rate of tumor growth of this neoplasia, which can be very slow. Being the mean age for diagnosis at age 68, probably the majority of patients with localized disease, will die from other causes and not from prostate neoplasia. **Objectives:** This study aims to review studies on the associations between high - grade prostate cancer with low circulating testosterone levels and the influence of hormone replacement therapy on patients' prognosis. **Materials and methods**: In order to carry out this work, articles from online databases were used, including Scielo, Lilacs, Brazilian Society of Endocrinology, Brazilian Society of Urology, JAMA and PubMed, as well as the use of textbooks**. Results / Discussion:** The most common neoplasia related to age is prostate cancer, it is considered the cancer of the third age, with 75% of the cases in the world occurring after the age of 65 years. Another relevant factor is the family history of prostate cancer and increased risk for its development. It has been shown that the group that has a positive family history in first-degree relatives (father or sibling) is two to three times more likely to develop the tumor. We also found relationships between this neoplasm and smoking and obesity, thus being a multifactorial pathology. **Conclusions**: Because prostate cancer is a common one, there are many researches to find ways to reduce your risk of incidence. Risk factors for prostate cancer are not as well understood as those of some other types of cancer, such as lung cancer and skin cancer. Current evidence justifies the following recommendations: Men who are at highest risk because of their age, background ethnicity, or family history should undergo screening tests for prostate cancer.

## INTRODUÇÃO

Segundo alguns autores podemos definir o câncer, de maneira bem simples e superficial, como um tumor maligno[1] .Em uma análise mais profunda ele é definido como uma doença de base genética, onde um único ou um grupo de genes de uma determinada célula sofre um dano, tendo esse dano como base, inúmeros processos de metabolização e maturação celular tem início, sendo que no final do processo isso resultará em um falha no mecanismo final de reparação ou destruição celular, que geralmente são realizados pelo sistema imunológico[2.].

Existem 3 mecanismos básicos envolvidos na formação de um câncer (carcinogênese):

Iniciação - é quando o dna celular é exposto a um carcinógeno, com essa interação ocorre uma mutação permanente naquele DNA. A célula com o dna alterado (célula iniciada) pode seguir dois caminhos, o primeiro é ser destruída pelo sistema imunológico ou permanecer de forma latente no organismo por um determinado período. Promoção - No segundo estágio, geralmente através de exposição prolongada a agentes oncopromotores (hormônios, componentes de alimentação, tabaco, etc.), a célula iniciada é transformada em maligna, de forma lenta e gradual. Progressão - é o último estágio e se caracteriza pela multiplicação desordenada e irreversível das células, o tumor maligno já está instalado e as primeiras manifestações clínicas começam a surgir.[3]

O adenocarcinoma de próstata é sinônimo de câncer de próstata, devido a sua predominância nos casos (acima de 95%), uma lesão que em mais de 70% das vezes surge na zona periférica da glândula (posterior), o que na maioria das vezes possibilita o alcance pelo toque retal.[4]

O adenocarcinoma de próstata é categorizado em 3 tipos, tendo como base o escore de gleason. O mais comum é o de baixo grau, oferece pouco risco; o intermediário é o segundo e tem o prognóstico menos previsível; o terceiro é o mais agressivo, de alto grau, tem o pior prognóstico e a próstata deve ser removida.[5]

Os pacientes podem apresentar uma sobrevida longa, ainda que tenham desenvolvido metástase, devido a taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia, que pode ser muito lenta ou moderadamente rápida. Sendo a idade média para o diagnóstico os 68 anos, provavelmente a maioria dos pacientes com a doença localizada, morrerão por outras causas e não pela neoplasia da próstata.[6]

O segundo tipo de câncer mais comum em homens no mundo é o câncer de próstata, um levantamento indica 1.618.000 casos e 366.000 mortes em 2015.[7]

O câncer de próstata é o câncer masculino mais comum no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, com estimativa de cerca de 68 mil novos casos em 2018, o que representa o risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens.[8]

Em relação à mortalidade, é o segundo tipo de câncer que mais mata homens no país, sendo registrados em 2014 cerca de 14 mil óbitos pela doença, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 14,91 óbitos por 100 mil homens.[1]

Uma grande parte dos casos de câncer de próstata não são clinicamente evidentes, uma série de autópsias demonstrou que 30% dos homens de 55 anos apresentavam câncer de próstata sem nenhuma clínica e esse percentual aumenta nos homens de 80 anos, chegando a 60% dos autopsiados.[9] Os sintomas relacionados ao câncer de próstata são raros, pois a maioria dos casos são diagnosticados no estágio local e nessa fase raramente apresentam sintomas urinários específicos (hematúria ou hematospermia), e quando estão presentes, na maior parte dos casos estão relacionados a condições não malignas.[10]

As manifestações clínicas quando presentes, estão relacionadas a metástase do câncer de próstata, esses pacientes representam 6%. A disseminação predominantemente ocorre para os ossos e o sintoma clássico é a dor[11].

A dor no início é insidiosa e gradativamente aumenta ao longo do tempo, pode haver exceções e a dor aparecer de forma súbita, mas esses casos são raros e estão relacionados a fraturas patológica ou colapso de um corpo vertebral que contém metástase. Os pacientes relatam essa dor como a dor de “dente” bem localizada, embora existe uma complicação comum relacionada a metástases vertebrais que muda o quadro descrito, ela provém do aprisionamento da raiz do nervo, e causa dor do tipo queimação ou irradiada.[12]

A doença metastática pode apresentar outros sintomas, como a perda de peso, fraqueza, fadiga resultante de anemia, insuficiência renal e urinários (hematúria, incapacidade de esvaziar a bexiga e incontinência.[13]

O tratamento para o câncer de próstata vai variar de acordo com a disseminação da doença e expectativa de vida do paciente. A maioria dos homens com adenocarcinoma de próstata de baixo risco, pode ser submetido a vigilância ativa e caso ocorra evidência de doença progressiva, a terapia definitiva é realizada. Os pacientes com doença localizada recém diagnosticada, pode optar pela terapia definitiva com intenção curativa, existem várias maneiras, por exemplo, braquiterapia, ultrassom focalizado de alta intensidade, crio terapia, radioterapia por feixe externo e

prostatectomia radical. O tratamento hormonal também é uma opção, mas não é considerado como terapia definitiva com intenção curativa. A escolha do tratamento mais adequado deve ser individualizada e definida após médico e paciente discutirem os riscos e benefícios de cada um.[13]

Devido à grande prevalência e incidência dessa doença, é necessário estudar a fundo os fatores de risco relacionado ao câncer de próstata para podermos traçar melhores condutas profiláticas e/ou terapêuticas nesse grupo de pacientes.

## OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é identificar os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de próstata na literatura. Este artigo não tem como objetivo esgotar o assunto.

## MÉTODOS

Para realização desse trabalho foram utilizadas bases de dados online, incluindo Uptodate, Pubmed, Scielo, Sociedade Brasileira de Urologia, com descritores: “Câncer de Próstata”; “Fator de Risco”; “Próstata”; “Saúde do Homem”. Incluem-se nesse trabalho artigos recentes sobre os principais fatores de risco para câncer de próstata. Os critérios de escolha dos artigos foram o ano de publicação, seu nível de confiabilidade e o grau de relevância de seus títulos e resumos. Os artigos excluídos não respeitavam os critérios utilizados para a inclusão na fila de leitura e ou não estavam atualizados.

## RESULTADOS/ DISCUSSÃO

De acordo com estudos realizados podem ser identificados vários fatores de risco para o câncer de próstata, alguns deles tem uma forte relação enquanto outros não foram confirmados, a tabela a seguir apresenta alguns deles com grande evidencia.

| Fatores de risco | Força da evidencia |
|---|---|
| Idade avançada | Forte |
| Descendência africana | Forte |
| Histórico familiar | Forte |
| Alterações genéticas | Forte |
| Obesidade (Aumento da mortalidade) | Forte |
| Tabagismo (Aumento da mortalidade) | Forte |

Tabela 1 : Fatores de risco.[1]

A neoplasia que mais tem relação com a idade é o câncer de próstata, é considerado o câncer da terceira idade, sendo 75% dos casos no mundo ocorrem depois dos 65 anos, o que pode ser observado no mapa da figura 1.[4]

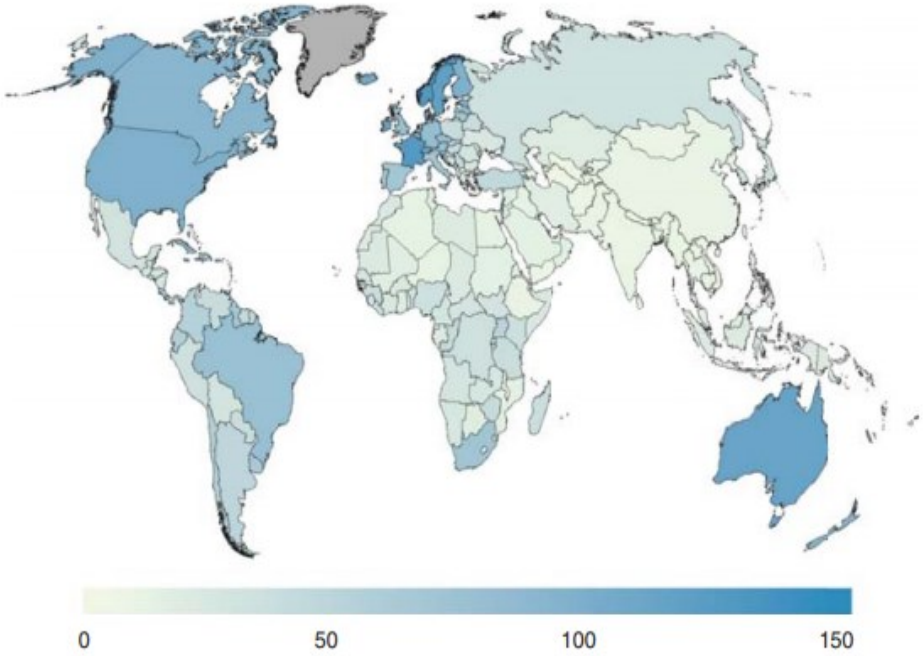



Figura 1: Taxas de incidência de câncer de próstata ajustadas por idade em todo o mundo.4

Um estudo histológico através de biópsia da próstata em pacientes que não apresentavam sintomas clínicos, corrobora o que foi dito anteriormente, ele aponta que a prevalência de câncer de próstata oculto é muito maior que os casos diagnosticados, além de mostrar que a prevalência aumenta significativamente com a idade, como podemos verificar[14]

| |
|---|
| ●20 a 30 anos, 2 a 8% dos homens com câncer oculto |
| ●31 a 40 anos, 9 a 31% dos homens com câncer oculto |
| ●41 a 50 anos, 3 a 43% dos homens com câncer oculto |
| ●51 a 60 anos, 5 a 46% dos homens com câncer oculto |
| ●61 a 70 anos, 14 a 70% dos homens com câncer oculto |
| ●71 a 80 anos, 31 a 83% dos homens com câncer oculto |
| ●81 a 90 anos, 40 a 73% dos homens com câncer oculto |

Tabela 1:PubMEd 2016.[14]

Entre as etnias a negra é a que apresenta maior predisposição a desenvolver câncer de próstata, seguido dos brancos e hispânicos[15]. Alguns pesquisadores sugerem que pode estar associado a outros fatores (dietéticos e/ou genéticos), que apresentaremos adiante.

Além da incidência, um estudo americano demonstrou que as mortalidades relacionadas ao câncer de próstata são 2,4 vezes maiores entre os negros quando comparado com os brancos. Os grupos étnicos que apresentam a menor taxa de incidência e consequentemente mortalidade são asiáticos (ilhas do Pacífico), índio americano (nativos do Alasca) e hispânicos comparados com homens brancos não hispânicos.[16]

A idade em que aparece o câncer de próstata também é mais precoce nos negros, uma série multi-institucional com 12000 casos demonstrou que 8,3% dos negros tinham idade inferior a 50 anos, comparados com 3,3% dos brancos nessa mesma faixa etária [17]. As taxas de recorrência bioquímica também são mais altas em pacientes afro-americanos que fazem o diagnóstico da doença em estágio inicial, de acordo com uma pesquisa em um banco de dados americano.[18]

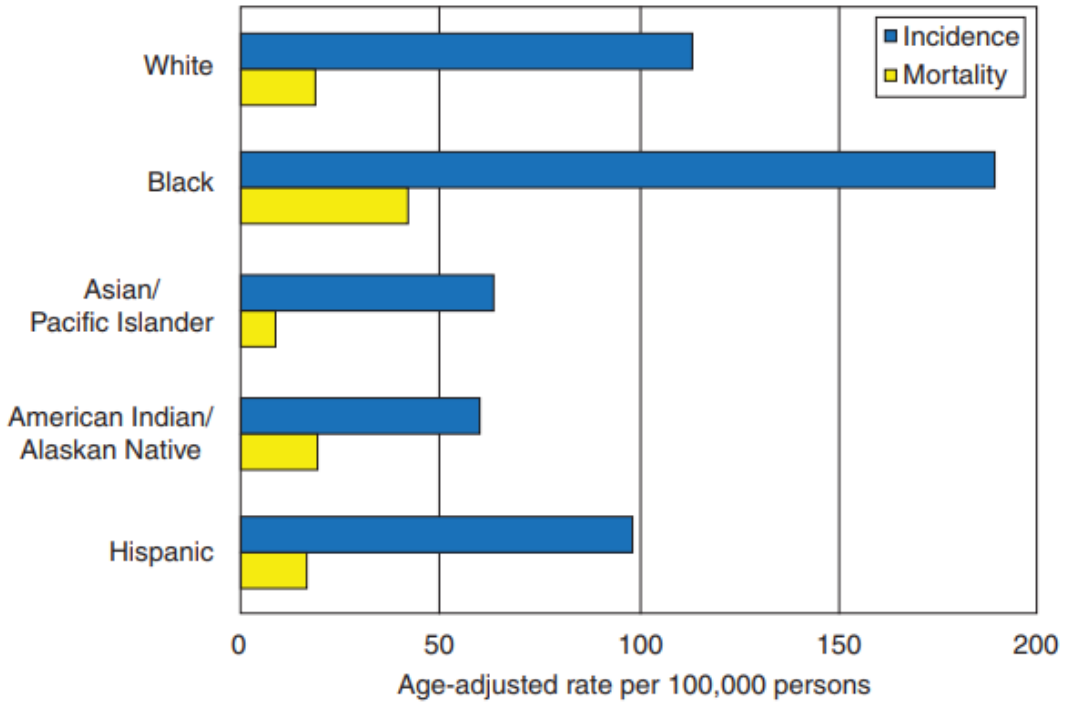



Figura 2: Incidência do câncer de próstata e taxas de mortalidade (por 100.000) por raça / etnia nos Estados Unidos, 2010–2014. [18]

Para entendermos melhor o motivo dessa disparidade, desde o início dos sintomas, até a mortalidade, mais estudos devem ser realizados, entretanto algumas evidências apontam que a diferença na mortalidade tem uma ligação com o momento do diagnóstico e o acesso aos cuidados.[19]

Existe uma grande relação evidenciada em estudos, entre história familiar de câncer de próstata e risco aumentado para seu desenvolvimento. Foi demonstrado que o grupo que apresenta história familiar positiva em parentes de primeiro grau (pai ou irmão), apresentam duas a três vezes mais chances de desenvolver o tumor, nos casos em que ambos apresentam, o risco sobe para 9 vezes em relação a um indivíduo sem história familiar. Um estudo realizado com gêmeos mostrou que a herdabilidade de fatores genéticos para câncer de próstata pode chegar a 57%. [20]

Nos últimos anos foram identificados muitos genes associados ou diretamente envolvidos ao câncer de próstata. Esses genes apresentam um alto valor para o estadiamento molecular, possibilitando um melhor tratamento para os pacientes, já que novos medicamentos podem ser desenvolvidos e tratamentos podem ser mais específicos, podendo agir na gênese da doença.[21]

Os principais genes envolvidos são: GSTP1 – Provavelmente a hipermetilação do gene S-transferase (GSTP), é a alteração mais frequente em um gene associado ao

câncer de próstata, sendo essa alteração anterior a tumorogênese.[21]

As GSTPs são enzimas que aceleram a conjugação de de substancias hidrofóbicas e/ou eletrofilicas com glutationa, desintoxicando e consequentemente protegendo as células de fatores carcinogênicos. A expressão de GSTP1 é perdida em consequência da hipermetilação em 90% do câncer de próstata e 70% das lesões de alto grau.[21]

Mutações BRCA- As mutações no BRCA em homens são encontradas geralmente em famílias de mulheres com câncer de mama e/ou de ovário, pois o BRCA são autossômicos dominante na herança genética. Quando a mutação ocorre no BRCA2, as chances de desenvolver adenocarcinoma de próstata aos 65 anos varia entre 2,5 e 8,6 vezes em relação aos homens sem a mutação. Algumas pesquisas retrospectivas chegaram à conclusão que pacientes com mutação no BRCA2 apresentam risco aumentado de desenvolver neoplasia prostática antes dos 65 anos e com score de gleason maiores, além de metástase a distância e alta taxa de mortalidade em consequência do câncer. [21]

Fusão do gene TMPRSS2-ERG – Encontrada em torno de 50%, essa fusão gênica é uma das alterações mais comum no câncer prostático. O gene TMPRSS2 é próstata especifico e tem sua expressão regulada por androgênios, o gene ERG pertence à família de transcrição para oncogênes, a fusão desses genes resultará em ativação de oncogenes em resposta a androgênios.[22] Nos casos de câncer de próstata localizados que se encontram a fusão TMPRSS2-ERG, ocorre alta taxa de recorrência após cirurgia.[22]

O tabagismo ainda representa uma incógnita devido a dados conflitantes na literatura, alguns estudos coorte não conseguiram estabelecer um significativo risco entre o tabaco e o câncer de próstata. Em outros estudos de caso-controle, foi encontrado que existe uma correlação entre eles, existindo um claro contraste na literatura que abrange esse fator de risco. Entre os potenciais causadores dessa discrepância, se destaca o viés de seleção, que por exemplo selecionam muitos pacientes de uma determinada etnia, ou de uma determinada região geográfica, o que pode camuflar um resultado mais preciso sobre o verdadeiro risco do cigarro.[23]

O que existe de consistente na literatura, é a associação do tabagismo com a mortalidade decorrente do câncer de próstata. Essa relação está bem demonstrada em uma revisão sistemática publicada que reuniu dados de aproximadamente 50.000 pacientes com câncer de próstata e mais de 11.000 mortos.[23]

A prevalência em todo o mundo, de sobrepeso e obesidade em homens é de 39% e 11%, respectivamente. Existe uma grande complexidade entre a obesidade e o câncer de próstata, sendo ela estudada extensivamente. Embora eles apresentem resultados variados, meta-analises indicam uma relação estatística significativa, entre essas duas doenças.[24]

O diagnóstico do câncer de próstata pode ser prejudicado quando o rastreio por antígeno especifico da próstata (PSA) não é fidedigno, isso pode ocorrer devido ao aumento do índice de massa corporal que diminui o PSA, dificultando a interpretação de causa e efeito entre o peso e a incidência do adenocarcinoma de próstata. [25]

O que está claramente associado na literatura é a relação entre a obesidade e a agressividade da neoplasia prostática, o que culmina no crescimento da taxa de recorrência bioquímica após tratamento e mortalidade em consequência do câncer, sendo ambas proporcionais ao grau de obesidade.[25]

A gordura animal pode estar envolvida no desenvolvimento do câncer de próstata de forma muito importante, se consumida demasiadamente. O que parece estar associada a esse risco potencializado é a combinação de ácido alfa-linolênico em abundância com a escassez de ácido linoleico, sendo essa combinação encontrada em carne vermelha e alimentos derivados do leite.[23]

O álcool também causou conflitos nos dados apresentados em algumas pesquisas, demonstrando resultados divergentes entre elas. Uma meta-análise realizada em 2001 com 235 estudos, abrangendo 117.000 casos, não encontrou uma relação significativa entre o álcool e o câncer de próstata. Porém, uma pesquisa nos estados unidos em 2009, com 260 pacientes que consomem mais do que 50 g /dia de álcool, o equivalente a 2,4% da população, encontrou um risco relativo de câncer de próstata de alto grau de 2,0 (IC 95% 1,3-3,1).[23]

O Fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) e a insulina, foram pautados em alguns estudos com a intenção de analisar a sua influência no desenvolvimento do câncer de próstata. [23]

De acordo com a meta-analise realizada individualmente com cerca de 3700 homens com já com câncer de próstata e 5200 controles, foi encontrado um pequeno aumento do risco dessa neoplasia nos homens que possuem níveis circulantes aumentados de IGF-1 (odds ratio 1,38, 95% CI 1,19-1,60, para o quintil mais alto versus o mais baixo). O câncer de baixo grau foi o que mais se associou com essa ocorrência, em relação com o de alto grau.[23]

De forma similar os resultados obtidos com o IGF-1, os níveis elevados de insulina sérica unido com um marcador de distribuição de gordura corporal (relação cintura quadril-RCQ) se relacionaram com o risco de câncer de próstata. Segundo um estudo caso-controle representativo de homens chineses, os que apresentam simultaneamente os tercis mais altos de RCQ e altos níveis de insulina séricos, tiveram um risco elevado em 8,55 vezes de desenvolver câncer de próstata em comparação aos pacientes com os tercis diminuídos de ambos fatores.[23]

## CONCLUSÃO

Os únicos fatores de risco totalmente estabelecidos para o câncer de próstata são idade avançada, obesidade, a etnia afro-americana e a história familiar de câncer de próstata. Os hormônios masculinos estão quase totalmente estabelecidos como um fator de risco, mas seu papel não é completamente compreendido.

Existem pesquisas para a ideia que ingestões acima da média de gorduras e carne vermelha estão associadas com aumento do risco da doença, porém as evidências para todos os outros supostos fatores de risco ou proteção é ainda mais conflitante ou limitada.

Como o câncer de próstata é uma doença comum, existem muitas pesquisas para encontrar maneiras de reduzir seu risco de incidência. Os fatores de risco para o câncer de próstata não são tão bem compreendidos como os de alguns outros tipos de câncer, como câncer de pulmão e câncer de pele.

As evidências atuais justificam as seguintes recomendações: Homens que correm maior risco devido à sua idade, etnia, antecedentes, ou a história da família devem realizar testes de triagem para câncer de próstata.

## REFERÊNCIAS

1. Tormes,AAD; Gaeta, PS.A importância do diagnóstico precoce e o conhecimento dos homens em relação ao câncer da próstata, Robbins; 2010.
2. Instituto Nacional do Câncer, INCA.https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer, acesso em 12/12/2018.
3. Instituto Nacional do Câncer, INCA.https://www.inca.gov.br/câncer-de-prostata, acesso em 12/12/2018.
4. Coleman MP; et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol.;9(8):730-56, 2008.
5. Hospital de Câncer de Barretos. https://www.hcancerbarretos.com.br/82-institucional/noticias-institucional/1300-informacao-saiba-quais-sao-os-tipos-de-cancer-mais-comuns-no-brasil, acesso em 12/12//2018.

6. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, disponivel em:ttp://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/, 2015.
7. Fitzmaurice C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol; 3:524, 2017.
8. Instituto Nacional do Câncer. http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp, acesso em 13/12/2018.
9. Bell KJ; et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer; 137:1749, 2015.
10. Philip W, Kantoff, MD, Taplin ME, Joseph A. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer, UpToDate, nov, 2018.
11. Collin SM, Metcalfe C, et al. Associações de sintomas de disfunção sexual com câncer de próstata localizado e avançado detectado por PSA: um estudo de caso-controle aninhado dentro do estudo de base populacional do Reino Unido ProtecT (teste de próstata para câncer e tratamento). Eur J Cancer; 45: 3254, 2009.
12. Sartor O; Steven J .Bone metastases in advanced prostate cancer: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, nov, 2018.
13. Penson, DF. Follow-up surveillance during and after treatment for prostate cancer. UpToDate, nov, 2018.
14. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. O papel da prevalência no diagnóstico do câncer de próstata.; Controle do Câncer,13 (3): 158, 2006.
15. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. J Natl Cancer Inst,92(24):2009.
16. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, et al. 2016. SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda,2013.
17. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, Brassell SA Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes, urology;78(1):110, 2011.
18. Hamilton RJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Freedland SJ; Race, biochemical disease recurrence, and prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy: results from the SEARCH databaseCancer;110(10):2202, 2007.
19. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. Cancer 118: 4280–4289, 2012.
20. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, Graff RE, Holst K, Möller S, Unger RH. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. JAMA 315: 68–76, 2016.
21. Griend, DV. Molecular biology of prostate cancer. UpToDate, nov, 2018.
22. Helgeson BE, et al. .Characterization of TMPRSS2:ETV5 and SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancerCancer Res. 2008.
23. Sartor,AO; Vogelzang,N; Robert,L;Richie,JP; Savarese,DMF. .Risk factors for

prostate cancer. UpToDate; nov, 2018.
24. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ.Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. Eur Urol. 2013.
25. Bañez LL, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer; JAMA. 2007.

# ARGININEMIA COMO CAUSA DE ESPASTICIDADE: UM RELATO DE CASO

*ARGININEMIA AS A CAUSE OF SPATICITY: A CASE REPORT*

***Laura A. F. Santos[1]; Andréia S. S. Moreira[2]***

Descritores: Argininemia; Deficiência de arginase; Hiperagininemia.
*Keywords: Arginine; Arginase deficiency; Hyperagininemia.*

**RESUMO**

**Introdução:** A hiperargininemia é um erro inato raro de metabolismo devido a um defeito na etapa final do ciclo da ureia. É causada pela atividade deficiente da enzima arginase I, codificada pelo gene ARG1. Sua apresentação clínica é diferente das outras doenças do ciclo da ureia e os primeiros sintomas são na infância, sendo eles: vômitos recorrentes e regressão do desenvolvimento neuropsicomotor associado à paraparesia espástica. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente do sexo masculino, adolescente, que nasceu aparentemente sem alterações, mas que aos três anos de idade apresentou os primeiros sintomas da doença. **Métodos:** As informações foram obtidas através da anamnese com paciente e familiares, exame físico, laboratorial e revisão da literatura por meio de plataformas online como PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. O caso foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil. **Discussão:** Doença de origem genética autossômica recessiva que sem um teste de screening logo após o nascimento ou o mais cedo possível, o diagnóstico se torna mais difícil e demorado, já que a doença apresenta uma característica quase assintomática nos anos iniciais. Com o passar do tempo, a criança pode vir a apresentar uma gradual deterioração neurológica e os sinais clínicos começam a ser notados. O paciente em questão foi um caso típico da doença, com regressão neuropsicomotora a partir dos três anos de idade. No entanto, o acompanhamento com neuropediatra teve início tardiamente aos 13 anos quando a doença já havia se instalado. **Conclusão:** O caso de hiperagininemia relatado teve início com um dos sintomas que mais deve chamar atenção para essa doença: a paraparesia espástica. Mesmo a criança morando no Brasil, um país que não tem teste de rastreio para a doença, caso o irmão estivesse sido diagnosticado este seria um caso de alerta para que o paciente fosse testado para argininemia. A HA é tratável, porém, os danos neuronais uma vez

[1] Estudante de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.laura_freire200@hotmail.com
[2] Professora Médica do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

ocasionados não podem mais ser revertidos.


## SUMMARY

**Background:** Hyperargininaemia is a rare inborn error of metabolism due to a defect in the final stage of the urea cycle. It is caused by the deficient activity of the enzyme arginase I, encoded by the ARG1 gene. Its clinical presentation is different from the other diseases of the urea cycle and the first symptoms are in childhood, being: recurrent vomiting and regression of neuropsychomotor development associated with spastic paraparesis. **Aims:** To report the case of a male, adolescent patient, who was born apparently without alterations, but at the age of three showed the first symptoms of the disease. **Methods:** Information was obtained through anamnesis with patient and family, physical examination, laboratory and review of the literature through online platforms such as PubMed, VHL, Google Scholar and Scielo. **Discussion:** A disease of autosomal recessive origin that without a screening test soon after birth or as soon as possible, the diagnosis becomes more difficult and time consuming, since the disease presents an almost asymptomatic characteristic in the initial years. Over time, the child may have a gradual neurological deterioration and clinical signs begin to be noticed. The patient in question was a typical case of the disease, with neuropsychomotor regression from the age of three years. However, follow-up with neuropediatrics started late at age 13 when the disease had already settled**. Conclusion:** The case of hyperagininemia reported began with one of the symptoms that should most draw attention to this disease: spastic paraparesis. Even the child living in Brazil, a country that does not have a screening test for the disease, if the sibling had been diagnosed, this would be an alert case for the patient to be tested for arginine. The HA is treatable, but the neuronal damage once caused can no longer be reversed.


## INTRODUÇÃO

A Hiperargininemia (HA) é caracterizada por um erro metabólico raro no ciclo da ureia, sendo a enzima hepática arginase-1 o componente defeituoso[1]. Existem diferentes tipos de mutações no gene *ARG1*, localizado na região cromossômica 6q23, que sintetiza a enzima arginase I. Este gene codifica uma cadeia polipeptídica composta de 322 aminoácidos. A enzima arginase I (ARG1) é encontrada sob uma forma de homotrímero desta cadeia, sendo que cada subunidade contém um sítio catalítico. Esta enzima é codificada em grande quantidade no fígado e nos eritrócitos, sendo que as formas encontradas nos hepatócitos e nas hemácias são consideradas idênticas. Outro

gene, codifica a isoenzima arginase II (ARG2) e está localizado na região cromossômica 14q24. Esta isoenzima, com uma cadeia polipeptídica de 355 aminoácidos, apresenta localização mitocondrial e não se expressa no fígado, tendo expressão em diferentes tecidos: rins, próstata, trato gastrointestinal e cérebro. O gene *ARG2* parece ser ancestral do gene *ARG1* e as cadeias de aminoácidos sintetizadas por estes genes apresentam 50% de homologia. Todos os casos descritos de HA foram provocados por mutações apenas no gene*ARG1* e nenhum outro gene foi envolvido como possível causa da doença[2]. A HA é uma doença autossômica recessiva, então se ambos pais possuem o gene pra mutação em ARG1, um filho(a) tem 25% de chance de ter a doença[3].

Quando em função normal, a arginase I catalisa a reação de conversão da arginina em ornitina e ureia. Porém, na hiperargininemia, as concentrações de arginina no plasma se elevam. Esse distúrbio é incomum quando comparado aos outros distúrbios do ciclo da ureia. Em geral, esses outros distúrbios já podem ser identificados no período neonatal ou no início da infância justamente pelo aparecimento de sinais clínicos neurológicos. Entretanto, na hiperargininemia, não aparecem precocemente (início dos sintomas entre um e quatro anos de vida)[4]. Estudos quantitativos apontam para taxas de prevalência dos distúrbios do ciclo da ureia mais estudados na proporção de 1:8200 nascimentos nos Estados Unidos. Dentro disso, destaca-se que a hiperargininemia apresenta taxas de incidência de 1:2.000.000 nascidos vivos e o primeiro caso provável de HA foi reportado em 1965[1,4].

As crises metabólicas com hiperamonemia, usualmente observadas nos outros distúrbios do ciclo da ureia, raramente ocorrem na HA. Uma possível explicação para esta diferença foi a identificação da enzima arginase II, que como dito a cima é expressa em maior quantidade em outros tecidos, predominantemente nos rins, e seu nível chega aumentar 40 vezes em condições de hiperamonemia quando a atividade da arginase tipo 1 citosólica do fígado é deficiente[2]. O curso mais lento do quadro típico da HA, quando comparado aos outros distúrbios do ciclo da ureia, pode ser causado pela atividade dessa segunda isoenzima[1,2].

A doença apresenta os primeiros sintomas com o desenvolvimento da criança, na infância. O aparecimento de paraplegia espástica progressiva é o sinal mais característico da doença. Outros sintomas são: ataxia, regressão no desenvolvimento e diminuição da aptidão mental, irritabilidade, vômitos recorrentes, aversão à proteína e anorexia. A taxa de crescimento permanece baixa, levando a baixa estatura. As convulsões ocorrem em mais da metade dos pacientes e geralmente na ausência de

hiperamonemia. São na sua maioria tônico-clônicas generalizadas, mas podem incluir epilepsia focal simples, epilepsia focal complexa, tônico generalizado e ausência generalizada. Microcefalia observada em alguns pacientes é provavelmente uma consequência da atrofia cerebral[1,3,4].

Os sintomas não neurológicos da doença são raros, afetando principalmente o fígado e o sistema esquelético. Como em outras doenças do ciclo da ureia o fígado pode estar envolvido com um espectro que varia de leve lesão hepatocelular com elevação transitória das transaminases hepáticas para disfunção grave com anormalidades de coagulação e insuficiência hepática aguda. Deformidades da coluna vertebral, tais como escoliose e lordose, pode ocorrer como consequência do aumentando a espasticidade[1,2,4].

O fato de a hiperargininemia ser menos conhecida que as outras doenças metabólicas
do ciclo da ureia, torna esse distúrbio subdiagnosticado principalmente de forma precoce na infância quando deveria ser iniciado seu tratamento.

Neste relato de caso apresenta-se um paciente do sexo masculino, adolescente, que exibiu características da doença, porém seu diagnóstico e tratamento foram feitos tardiamente já com manifestações clínicas irreversíveis.

## OBJETIVOS

### Primário

O objetivo primário deste trabalho é relatar para comunidade acadêmica o caso de um paciente do sexo masculino, adolescente, que nasceu aparentemente sem alterações, mas que aos três anos de idade demonstrou involução psicomotora. Atualmente não anda, não fala e apresenta um sinal clássico de suspeição da doença: espasticidade.

### Secundário

Revisar os principais aspectos da doença em questão, suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

## MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas através da anamnese com paciente e familiares, exame físico, laboratorial e revisão da literatura por meio de plataformas online como PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. Utilizou-se os seguintes descritores: Argininemia, Deficiência de Arginase, Hiperagininemia. Foram encontrados 1310 artigos, dos quais foram selecionados 17. Os critérios/filtros empregados foram os seguintes: (1) artigos em português e inglês na base de dados PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. (2): textos que trouxessem revisão bibliográfica ou relato de caso. (3): artigos que referem a doença em pacientes humanos.

Após a seleção dos artigos, de acordo com o descrito acima, foi realizada a leitura detalhada dos mesmos, destacando os pontos mais importantes para subsidiar o presente relato de caso.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, residente de São José – RJ. Filho de pais não consanguíneos. A sua gestação foi sem intercorrências, nasceu de parto cesáreo, a termo e aparentemente normal/sem alterações. Com um mês e meio de vida teve sua primeira crise convulsiva. Segundo a mãe era uma criança irritada e chorava muito.

Até os três anos teve um desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade, porém a partir daí começou a apresentar quedas frequentes e progressiva involução das habilidades psicomotoras até então adquiridas.

As crises epiléticas persistiram, sendo que predominam atualmente as do tipo mioclônica com ausência e também crises gelásticas.

Na sua história familiar, a mãe refere que gestou por três vezes sendo que o filho mais velho, falecido quando tinha 17 anos, também apresentava crises epiléticas e involução psicomotora, porém não foi acompanhado por médico e a mãe não tem diagnóstico. O segundo filho de 27 anos é saudável.

Na história patológica pregressa já realizou cirurgia nos ouvidos (procedimento não esclarecido pela mãe). Realizou também tenotomia para liberação do tendão e após o procedimento houve flacidez em dedos do membro inferior esquerdo e piora da atrofia. Neste período também houve piora e maior recorrência das crises convulsivas.

Ao exame físico: paciente ativo, reativo, eupneico em ar ambiente, normocorado, hidratado. Olhos fundos e discreto hipotelorismo. Sem outros dismorfismos. Peso: 22KG. Perímetro cefálico: 53 cm.

Aparelho cardiovascular, respiratório e abdome sem alterações. Ao exame neurológico: ausência de linguagem. Cognitivo aparentemente comprometido, sendo totalmente dependente para as atividades de vida diária. Motor: paciente não se locomove, síndrome piramidal bilateral desproporcionada mais predominante em membros inferiores que membros superiores. Presença de paraparesia espástica e retração tendínea (paciente não consegue mais trocar a fralda). Luxação de quadril bilateral.

Exames laboratoriais e seguimento nas as consultas subsequentes: Perfil de aminoácidos (13/02/2017): aumento de arginina. (24/05/18): TGO:330; TGP: 381; as crises epiléticas diminuíram. Crises de hipertonia e gelásticas com duração máxima de cinco minutos. A conduta foi diminuir o Levetiracetam (250mg + 500mg), solicitação de USG de abdome, sequenciamento ARG 1 e cromatografia de aminoácidos.

Dia (14/06/2018): Aumento da ecogenicidade hepática e volume hepático normal. Médica aguarda exames e encaminha para nutrólogo.

Exames laboratoriais dia (13/07/2018): lactato:1,5; amônia 15; gasometria venosa: pH: 7,35; $pCO_2$: 44; $HCO_3$: 22,8; BE-1,6. Creatinina: 0,5. Ureia:14; TGO:51; TGP:85; gamaGT:11; fosfatase alcalina:246; BT:0,9; BI: 0,6; BD:0,3; proteínas totais;6,9; albumina 4; perfil de aminoácidos quantitativos: aumento de arginina – 374,5( valor normal 4,0 – 75,0); fenilalanina:1,09; valina:3,13; citrulina:1,22. Paciente em uso de Levetiracetam 2 comprimidos de 12/12 horas, Clobazam 1 comprimido à noite, Benzoato de sódio 10% 8 ml de 8/8 horas, vitamina B12, Carbonato de cálcio 500mg 2x ao dia, Carnitina 10% 5ml de 12/12 horas, vitamina D 3 gotas ao dia.

Consulta (09/10/2018): A espasticidade tem relativa melhora devido a terapia realizada em casa três vezes na semana. As crises epiléticas voltaram a ser diárias com posterior sonolência (crises curtas em torno de 3 minutos). Paciente em acompanhamento com nutrólogo. Aguardando geneticista. Foi solicitado raio X devido suspeita de subluxação bilateral de quadril. O Levetiracetam foi aumentado, iniciado Baclofeno.

Consulta dia (16/11/2018): paciente com muita irritabilidade, melhora das crises epiléticas em relação a consulta anterior (fazendo 1 a 2 crises de hipertonia por semana). Solicitado exames.

Até o presente momento o diagnóstico genético/ molecular do caso não foi estabelecido, porém o quadro clínico e laboratorial é altamente sugestivo de tal enfermidade.

## DISCUSSÃO

A hiperargininemia se caracteriza por possuir origem genética recessiva autossômica, ligada ao cromossomo 6 (no braço longo ou ''q'') e ao gene arginase-1 (ARG1)[1,5]. Sem um teste de screening logo após o nascimento ou o mais cedo possível, o diagnóstico se torna mais difícil e demorado, já que a doença apresenta uma característica quase assintomática nos anos iniciais. Com o passar do tempo, a criança pode vir a apresentar uma gradual deterioração neurológica e os sinais clínicos começam a ser notados: tetraplegia espástica progressiva, convulsões e até mesmo atrofia cerebelar[1,2,5]. O caso apresentado retrata um quadro bem típico da doença com aparecimento dos principais sintomas a partir dos três anos de idade e involução do desenvolvimento desde então.

O diagnóstico pode ser feito por exame de sangue, com análise laboratorial que detecte a arginina em concentrações elevadas no plasma ou outros fluidos corporais como o líquor por exemplo, demonstrando desta maneira o defeito na enzima arginase I[1,2,5]. A concentração plasmática de arginina pode atingir 1,5 mM e há dados mostrando que no fluído cérebro-espinhal, os valores podem ser até 10 vezes superiores que o valor normal (o valor plasmático normal é de 21,8 a 87,8 μM e o valor liquórico normal é de 6,8 μM)[5,6,7]. No caso apresentado a cromatografia de aminoácidos sanguíneos mostra elevação bastante significativa.

Nesse distúrbio metabólico, vários componentes derivados da guanidina se acumulam no sangue e no líquor, com destaque para o acetato de guanidino sendo um fator importante no desenvolvimento de uma série de desequilíbrios fisiopatológicos, inclusive com potencial epiléptico já demonstrado[5,6]. Além disso, destaca-se que o óxido nítrico e a homoarginina também estão envolvidos na fisiopatologia da doença. O óxido nítrico, por exemplo, é formado a partir da arginina sob ação da enzima óxido nítrico sintase, sendo um radical livre que pode reagir com o superóxido e levar à formação de ânion peroxinitrito que é altamente citotóxico[1,5,7].

Em relação aos exames de imagem, a ressonância magnética de encéfalo pode mostrar anormalidades, como atrofias cerebral e cerebelar, além de um leve infarto bilateral nas porções posteriores do núcleo putamen em pacientes portadores de

hiperargininemia com grau avançado de lesão neurológica, porém, dificilmente em pacientes com graus mais leves de lesão no tecido nervoso. Uma elevada relação colina/creatina pode indicar a deposição de arginina no tecido nervoso[1,2,5]. Paciente mostra uma ressonância magnética de encéfalo no início do quadro, talvez se fosse repetida agora a atrofia cerebral e/ ou cerebelar pudesse ser observada.

No exame físico, os achados mais consistentes se relacionam ao envolvimento do neurônio motor superior. A perda de habilidades motoras e a hiperreflexia podem ser notadas pelo neurologista, assim como a atetose e a ataxia, que são menos frequentes[1,2,5,7]. O paciente em questão apresenta síndrome piramidal bilateral (hiperreflexia, hipertonia e espasticidade, clônus e Babinski bilateral), demonstrando o envolvimento do neurônio motor superior.

A paraparesia espática é sem dúvida o sintoma que mais chama a atenção no quadro de hiperargininemia. Por se tratar de um quadro progressivo a possibilidade de um erro inato do metabolismo deve ser sempre aventada.

Todos esses achados mostram a importância do exame físico e avaliação médica completa para fazer o diagnóstico desta doença. A história clínica de convulsões na hiperargininemia, em geral, resulta da hiperamonemia, sendo que a convulsão generalizada tônico-clônica se mostra como a mais prevalente[1,5]. As convulsões generalizadas são as mais frequentes no paciente deste relato.

Em relação aos exames anatomopatológicos, a avaliação histológica de biópsias retiradas do fígado de pacientes com hiperargininemia tendem a mostrar baixo grau de fibrose (hepatócitos com poucas alterações). Entretanto, estudos anatomopatológicos revelam que os portadores de hiperargininemia que desenvolvem hiperamonemia tendem a apresentar um grau mais elevado de fibrose hepática associada à atrofia do tecido nervoso[1,2,3].

No ano de 2018, o paciente apresentou elevação das enzimas hepáticas e ultrassonografia mostrando hiperecogenicidade hepática, o que poderia ser o início de um quadro de comprometimento hepático, porém não houve progressão e as enzimas voltaram a níveis normais, configurando assim uma elevação transitória de enzinas que pode estar presente nestes casos.

Nos últimos anos, em alguns países (o Brasil não está incluso) já está sendo oferecido o recurso do diagnóstico pré-natal, seja pela detecção de mutações no gene *ARG1* em vilosidades coriônicas ou amniócitos, ou ainda pela dosagem de arginase em eritrócitos fetais a partir da cordocentese[1,2].

Contudo, o aprofundamento das pesquisas permitirá estabelecer a sensibilidade deste método para a detecção de HA em termos populacionais, considerando-se que alguns afetados podem ser perdidos caso a coleta seja realizada muito precocemente no período neonatal[1].

A hiperargininemia é considerada uma doença metabólica que pode responder ao tratamento dietético, principalmente se iniciado precocemente e controlado rigorosamente, embora ainda seja incerta sua eficácia para evitar a progressão da espasticidade O tratamento iniciado ao nascimento pode ter um razoável sucesso, sem sequelas até a vida adulta. Isto é possível especialmente em irmãos de pacientes já diagnosticados[1,7,8]. Na experiência de alguns autores, pelo menos quatro pacientes, com diagnóstico precoce e tratamento dietético rigoroso desde os primeiros dias de vida, evoluíram sem manifestações neurológicas até os 30 anos de vida. A maioria dos autores menciona que o tratamento pode controlar as manifestações decorrentes das crises de hiperamonemia, e pode interromper a progressão do comprometimento neurológico[1,2,9]. Deve ser destacado que o tratamento não melhora as lesões cerebrais e as manifestações secundárias já presentes no início do tratamento.

O tratamento da HA deve enfocar os seguintes aspectos: (1) dieta hipoproteica com ingestão de quantidade mínima de proteínas; (2) suplementação com uso de fórmulas especiais sem arginina e contendo os aminoácidos essenciais; e (3) uso de drogas que promovam o desvio de amônia por vias metabólicas alternativas ao ciclo da ureia, para remoção do nitrogênio, como benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio[1,2,3,5]. O paciente em questão faz uso de dieta pobre em carne e utiliza o benzoato de sódio para redução dos níveis de amônia e arginina sanguíneos.

Sendo assim, a ingestão de proteína deve ser a menor possível para evitar o catabolismo proteico, manter a concentração normal dos outros aminoácidos e preservar o crescimento[1]. Estima-se que metade do aporte de proteínas deva ser oferecida por fórmulas dietéticas isentas de arginina. Para a maioria dos pacientes, é muito difícil a aderência a uma dieta suficientemente rigorosa para atingir os níveis de arginina próximos ao normal[1,2].

Parte dos pacientes que aderiram ao tratamento dietético apresentam progressão da espasticidade de membros inferiores, mesmo com o tratamento adequado[1].

Nos episódios agudos de hiperamonemia, os pacientes devem ser tratados como nos outros distúrbios do ciclo da ureia. O tratamento pode incluir: (1) redução do excesso de nitrogênio da dieta por restrição de proteínas e inibição do catabolismo proteico

através de aporte elevado de calorias como o uso parenteral de glicose; (2) redução de amônia por diálise; e (3) uso endovenoso de fenilacetato e benzoato de sódio[1,2,9].

Existem outras medidas que devem ser consideradas no manejo de pacientes com HA. O controle adequado da epilepsia deve ser realizado, uma vez que o quadro epiléptico pode influenciar inclusive no desempenho cognitivo e agravar o comprometimento neurológico na HA[5]. Além disso, existem outras medidas que devem ser consideradas no manejo como, por exemplo, a espasticidade em membros inferiores costuma ser grave e pode progredir apesar do tratamento para a doença de base[1,2,5]. Deve ser avaliado individualmente o benefício do uso de toxina botulínica, de procedimentos ortopédicos de liberação tendínea, e do uso de medicações para atenuar a espasticidade[1,2]. O paciente em questão faz uso de drogas anticonvulsivantes, medicamentos para espasticidade e já foi submetido a cirurgia para liberação de tendões.

Sendo assim, mesmo o tratamento disponível não sendo efetivo para 100% desses pacientes é uma opção benéfica para a estabilização do quadro e diminuição dos níveis de arginina e de amônia nos indivíduos portadores da doença[1,2,7].

## CONCLUSÃO

Esse trabalho apresentou um caso de hiperagininemia, que teve início na infância com um dos sintomas que mais deve chamar atenção para esse tipo de doença: a paraparesia espástica. Mesmo sendo uma enfermidade rara e que não tem teste de rastreio no Brasil, a criança em questão teve um irmão que apresentou os mesmos sintomas na infância e que, se estivesse sido diagnosticado seria um caso alerta na família para que o paciente fosse testado para Argininemia precocemente, uma vez que a doença é autossômica recessiva. Vale lembrar também que, mesmo sendo rara, a hiperargininemia é tratável e a terapêutica consiste em reduzir os níveis de arginina plasmática. Porém, os danos neuronais uma vez ocasionados não podem mais ser revertidos, por isso a importância do diagnóstico e tratamento precoce.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço à professora Andréia pelo apoio e ajuda oferecida e também por me proporcionar conhecer um pouco mais esse universo fascinante da neuropediatria.

**REFERÊNCIAS**

1. Carvalho DR, Avaliação clínica, genética e neurorradiológica de pacientes brasileiros com hiperargininemia. 111 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Brasília, DF, 2012.
2. Franzoi AEA, Patti MM, Magro DDD, Lima DD. As principais disfunções neurológicas em hiperargininemia – revisão de literatura. Rev Bras Neurol Psiquiatr. 2017; 21(3): 232-244.
3. Ortega RPM. PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA:ESTUDO PRELIMINAR EM UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA BRASILEIRA. 81 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, 2018.
4. Carvalho DR, Brand GD, Brum JM, Takata RI, Martins CES, Pratesi R. Analysis of novel ARG1 mutations causing hyperargininemia and correlation with arginase I activity in erythrocytes. Gene. 2012; 509(1): 124-30.
5. Rocha JC, Sequeira S, Cabral A, Almeida MF. Consenso para o tratamento nutricional das Doenças do Ciclo da Ureia. Acta Pediatr Port. 2009; 40(2): 83-93.
6. Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD. Arginase-1 deficiency. J Mol Med. 2015; 93: 1287–1296.
7. King N, Alvizures R, García P, Wessel A, Rohloff P. Arginemia as a cause of severe chronic stunting in a low-resource developing country setting: a case repot. BMC Pediatrics. 2016; 16(142): 1-4.
8. Güngör S, Akinci A, Firat AK, Tabel Y, Alkan A. Neuroimaging findings in hyperargininemia. J Neuroimaging. 2008; 18(4): 457-62.
9. Schiff M, Benoist JF, Cardoso ML, Elmaleh-Bergès M, Forey P, Santiago J, Ogier de Baulny H. Early-onset hyperargininaemia: a severe disorder? J Inherit Metab Dis. 2009; Suppl 1:S 175-8.
10. Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported? Mol Genet Metab. 2011; 104(1-2): 107-11.
11. Gupta DK, Menon PS. Ambiguous genitalia--an Indian perspective. Indian J Pediatr. 1997; 64(2): 189-94.
12. Kaminsky YG, Kosenko EA. Argocytes containing enzyme nanoparticles reduce toxic concentrations of arginine in the blood. Bull Exp Biol Med. 2012; 153(3): 406-8.
13. Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. Amino Acids. 2015; 47(9): 1751-62.
14. Bakhiet M, AlAwadi AMI, AlHammadi MM, Ali MF, Butti N. A case report of neurological complications owing to lately diagnosed hyperargininemia emphasizing the role of national neonatal screening policies in the kingdom of Bahrain. Medicine

(Baltimore). 2018; 97(20): e10780.
15. FIDALGO A, EUSÉBIO F, TASSO T, PEDROSO H, ALMEIDA IT, CABRAL A. Hiperargininémia. A Propósito de 3 Casos Clínicos. Acta Pediatr Port. 1997; 3(28): 231-5.
16. Rocha H, Sousa C, Fonseca H, Marcão A, Lopes L, Carvalho I, et al. Rastreio neonatal dos défices do ciclo da ureia em Portugal. Boletim Epidem. 2016; 7(3): 12-15.
17. Scholl-Bürgi S, Sigl SB, Häberle J, Haberlandt E, Rostásy K, Ertl C, et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase1 deficiency. J Inherit Metab Dis. 2008; 31(Suppl 2): S323-8.

# CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME CONVULSIVA FEBRIL E UMA VARIANTE DO SEU ESPECTRO: SÍNDROME DE DRAVET

*CHARACTERISTICS OF SEIZURES FEBRILE AND VARIANTE OF THE SPECTRUM: DRAVET SYNDROME*

***Gabriel J. M. Guimarães[1]; Andréia de S. S. Moreira[2]***

Descritores: Convulsão febril; epilepsia,mioclonica; síndrome de Dravet; evolução clínica.
*Keywords: Seizures, febrile; syndrome Dravet; epilepsies,myoclonic; clinical evolution.*

**RESUMO**

**Introdução**: As crises convulsivas febris (CF) são muito frequentes na infância, representando a maior parte das convulsões nessa faixa etária. Em media, 2-5% das crianças apresentam convulsões febris antes dos 5 anos de idade, embora até 15% tenham sido descritas em algumas populações. A CF é o protótipo de uma crise epiléptica, mas ainda não é considerada como tal devido ao seu fator provocativo, a febre. É dividida, de acordo com seu quadro clínico, em duas categorias: simples (benigna) e complexa. As CFs complexas originam as manifestações inicias da Síndrome de Dravet (SD), descrita por Charlotte Dravet, em 1978, como uma encefalopatia considerada a mais séria das epilepsias relacionadas à mutação do gene que codifica a subunidade alfa-1 do canal de sódio controlado por voltagem (SCN1A), a qual pode trazer graves complicações nerológicas e motoras à criança. O diagnóstico diferencial de outros eventos associados à febre, como síncopes, rubores, convulsões anóxicas e espasmos doloridos, é sempre importante. **Objetivos**: Caracterizar aspectos do espectro das convulsões febris nos seus dois extremos; o mais simples: a convulsão febril e o mais grave: a Síndrome de Dravet. **Métodos**: Realizada revisão bibliográfica não sistemática nas bases de dados, PUBMED, EBSCOHOST – MEDLINE COMPLETE, ScIELO e Google. **Resultados**: Foram analisados 15 artigos completamente, em que o tema central era a caracterização e aspectos da síndrome convulsiva febril e da síndrome de Dravet. **Conclusão**: ficou evidente um pior prognóstico nos pacientes com sd. De Dravet e uma associação forte com bases genéticas nesses quadros.

**ABSTRACT**

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
[2] Professora de graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

**Background:** Febrile seizures (FS) are very common in childhood, representing most seizures in this age group. On average, 2-5% of children have febrile seizures before 5 years of age, although up to 15% have been described in some populations. CF is the prototype of an epileptic seizure, but it is not yet considered as such because of its provocative factor, fever. It is divided, according to its clinical picture, into two categories: simple (benign) and complex. Complex CFs originate the early manifestations of Dravet's Syndrome (SD), described by Charlotte Dravet in 1978 as an encephalopathy considered the most serious epilepsy-related mutation in the gene that codes for the alpha-1 subunit of the sodium channel (SCN1A), which can lead to serious neurological and motor complications in children. The differential diagnosis of other events associated with fever, such as syncope, flushing, anoxic seizures and painful spasms, is always important. **Aims:** Characterize spectrum aspects of febrile convulsions at both ends; the simplest: the febrile seizure and the most severe: Dravet's syndrome. **Methods:** Bibliographic review was carried out in the databases, PUBMED, EBSCOHOST - MEDLINE COMPLETE, SciELO and Google. **Results:** fifteen articles were analayzed completely, in wich the central theme was the characterization and aspects of seizures febrile and Syndrome Dravet. **Conclusion:** with a worse prognosis in patients with sd. De Dravet and a strong association with genetic basis in these tables.

## INTRODUÇÃO

As crises convulsivas febris (CF) são muito frequentes na infância, representando a maior parte das convulsões nessa faixa etária. Em media, 2-5% das crianças apresentam convulsões febris antes dos cinco anos de idade, embora até 15% tenham sido descritas em algumas populações. A CF é o protótipo de uma crise epiléptica, mas ainda não é considerada como tal devido ao seu fator provocativo, a febre. É dividida, de acordo com seu quadro clínico, em duas categorias: simples (benigna) e complexa[1]. As CFs complexas originam as manifestações inicias da Síndrome de Dravet (SD), descrita por Charlotte Dravet, em 1978, como uma encefalopatia considerada a mais séria das epilepsias relacionadas à mutação do gene que codifica a subunidade alfa-1 do canal de sódio controlado por voltagem (SCN1A), a qual pode trazer graves complicações nerológicas e motoras à criança[2,3]. O diagnóstico diferencial de outros eventos associados à febre, como síncopes, rubores, convulsões por hipóxia e espasmos doloridos, é de extrema importância[1].

## OBJETIVOS

Caracterizar aspectos do espectro das convulsões febris nos seus dois extremos; o mais simples: a convulsão febril e o mais grave: a Síndrome de Dravet.

Este artigo não tem por objetivo esgotar todo o tema proposto a ser estudado.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica através da leitura integral de quatorze artigos identificados e disponível, escrito em língua espanhola ou inglesa, pesquisados em alguns bancos de dados como SciELO,PubMed, EBSCOHOST – MEDLINECOMPLETE.

A primeira pesquisa realizada foi na base de dados SciELO com seguintes termos: seizuresfebrile AND SyndromeDravet com o limitador de cinco anos. Foram identificados dois artigos e ambos foram selecionados para leitura completa.

A segunda pesquisa realizada foi na base de dados do PubMed com os seguintes termos: seizuresfebrile AND syndromeDravet AND clinical com o limitador de cinco anos e restrito a humanos. Foram identificados trinta e três artigos, dentre os quais onze foram selecionados para a leitura do resumo. Após essa leitura, cinco artigos foram selecionados para a leitura completa, pois tinham como tema central e de maior relevância a caracterização da síndrome febril ou da síndrome de Dravet nos aspectos fisiopatológicos ou etiopatogênicos.

A terceira pesquisa realizada foi no EBSCOHOST, na base de dados MEDLINECOMPLETE com os seguintes termos: seizures AND febrile AND syndromeDravet AND clinicalcharacteristics com os limitadores boleano/frase e sem data de publicação do artigo definida. Foram encontrados seis artigos e cinco foram selecionados para leitura completa. Nessa mesma base de dados, limitando a busca de artigos à publicações de no máximo cinco anos com esses mesmos termos, não foram encontrados nenhuma publicação. Então ampliando a pesquisa para outras implicações clinicas, utilizando os seguintes termos: seizures AND febrile AND syndrome Dravet AND clinical foram encontrados quarenta artigos que após exclusão dos artigos repetidos e leitura do título foram selecionados seis artigos para leitura do resumo e destes, três foram selecionados para leitura completa.

Uma quarta pesquisa foi realizada no google acadêmico com os termos eletroencefalograma na síndrome de Dravet, e foi selecionado um artigo em português que serviu como fonte para as imagens presente nesse artigo.

## CRISE CONVULSIVA FEBRIL E SÍNDROME DE DRAVET

**Conceito e Quadro Clínico:**

As CFs são bastante comuns na infância, afetando 2-5% das crianças menores que 5 anos, porém, há relatos de até 15% em algumas populações[1]. Em contrapartida, a SD afeta somente 1 a cada 40.000 crianças, sendo, portanto, uma entidade mais rara[4].

Atualmente, existem duas definições aceitas de convulsões febris: uma proposta pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), em 1980, definiu-o como "um evento na infância que geralmente ocorre entre 3 meses a 5 anos de idade, associado a febre, mas sem qualquer evidência de infecção intracraniana ou causa definida para a convulsão". Esta exclui as CF em crianças que tiveram convulsões afebris anteriores. Por outro lado, a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), em 1993, definiu CF como: "uma crise que ocorre na criança desde o primeiro mês de vida, associada à doença febril não causada por uma infecção do SNC, sem crise neonatal, convulsão epiléptica prévia ou não provocada e que não cumprem os critérios para outro tipo de crise sintomática aguda"[1,4].

Ambas levam em consideração três componentes críticos na definição: idade, convulsão e febre. Eles diferem, no entanto, na idade de apresentação, sendo para o NIH de três meses aos cinco anos, e para o ILAE no primeiro mês, sem uma idade final definida. Não há exclusão de crianças com danos neurológicos prévios e nenhum deles define a temperatura corporal durante a crise[1].

Como consequência das divergências e falta de alguns parâmetros, a Academia Americana de Pediatria (1999) definiu convulsões febris simples como aquelas que ocorrem em crianças previamente saudáveis, com idade variando de 6 meses a 5 anos, cujas convulsões são breves (menos de 15 minutos), generalizada e ocorre apenas uma vez em um período de 24 horas durante a febre. Excluem-se as crianças cujas convulsões são atribuídas à infecção do SNC ou aquelas que tiveram anteriormente uma convulsão afebril ou que têm uma anomalia SNC. Já a CF complexa, é caracterizada por episódios que duram mais de 15 minutos, têm caráter focal ou paralisia pós-ictal, se repetem nas próximas 24 horas e, se ocorrem em série, a duração total é superior a 30 minutos[1,4].

As mutações do gene SCN1A estão associadas a várias síndromes epilépticas, variando de leves fenótipos encontrados em famílias com epilepsia genética e convulsões febris mais (GEFS +), à formas mais graves de início na infância, a SD, conhecida também como epilepsia mioclônica grave (EMG)[5,6].

O quadro clínico é caracterizado pelo início entre os 4 e os 10 meses de idade com CF mais frequente, prolongada e por vezes unilateral, que ocorrem a temperaturas

não muito elevadas e tendem a recorrer nos primeiros dois anos, a cada 4-6 semanas. Dos 18 aos 24 meses, surgem as crises convulsivavs afebris, inicialmente tônico-clônicas evoluindo com crises mioclônicas, de ausências atípicas e estado epiléptico não convulsivo, podendo coexistir mais de um tipo de crise no mesmo paciente. Alguns fatores são desencadeantes, como a vacinação, doenças virais e estimulos luminosos[7,8,9,10].

A deterioração do desenvolvimento neuropsicomotor pode ser observada em diferentes graus. Com o tempo, outros sintomas neurológicos, como ataxia ou tremores, podem aparecer[11].

**Fisiopatologia:**

Ainda não está bem definido como e porque as convulsões são geradas em resposta à febre, mas existem teorias que acreditam que fatores induzidos por febre (por exemplo, interleucina-1 beta) sejam pró-convulsivos em indivíduos que são suscetíveis com base no estado de desenvolvimento do cérebro e sua suscetibilidade genética[1]. Além disso, certos canais de sódio no cérebro são sensíveis à temperatura e podem gerar uma atividade neuronal sincronizada associada à febre[3,12,13].

Nos últimos anos, um modelo de estudo em ratos, mostrou correlatos neuroanatômicos que ajudam a atender alguns dos sintomas encontrados na SD. Foi descoberta uma alteração genética dos canais de sódio Nav1.1 agrupados em todo o cérebro e uma suscetibilidade a crises devido alterações GABAergicasem interneurônios do hipocampo, uma vez que reduz o limiar convulsivo. Este trabalho não só mostrou alterações na excitabilidade neuronal, mas também anormalidades eletrofisiológicas cardíacas contribuindo para a susceptibilidade à arritmogênese e morte súbita, independente de convulsões.

A redução na expressão do Nav1.1 pode afetar indiretamente a atividade do canal Nav1.5 e suas funções, aparecendo assim sintomas como hiperatividade, déficits cognitivos e interação social prejudicada. Subjacente a estas deficiências comportamentais e cognitivas, a expressão reduzida de interneurônios GABAérgicos no prosencéfalo, especialmente o córtex pré-frontal tende para ser afetado pela expressão baixa do canal Nav1.1.

Logo no início dodesenvolvimento fetal e neonatal, os canais de sódio passam por um processo de maturação funcional e aumentam sua capacidade de gerar potenciais de ação ao longo do tempo. Como a expressão de Nav1.1 é muito baixa em recém-nascidos, outras subunidades alfa como Nav1.2 e Nav1.3 podem compensar a baixa de

Nav1.1 durante este estágio inicial de desenvolvimento. Cheah et al. demonstraram em seu trabalho recente, um declínio fisiológico em Nav1.3 e aumento em Nav1.1 com a idade em tecido cerebral humano normal. Os autores levantam a hipótese de que a perda natural da expressão do canal Nav1.3 no desenvolvimento cerebral, associada à falha no aumento dos canais funcionais Nav1.1 na SD, poderia levar à disfunção generalizada de redes neuronais, convulsões intratáveis e comorbidades. Isso explica por que as crianças com SD tipicamente não apresentam manifestações nos primeiros meses de vida[3].

**Diagnóstico:**

O atraso no diagnóstico é frequente porque, apesar da recorrência de FC e status epilético (SE) febris, o desenvolvimento psicomotor (DSM) é normal, assim como o eletroencefalograma (EEG) e a neuroimagem antes de um ano de idade[14].

Os avanços na biologia molecular e a identificação de síndromes epilépticas relacionadas à CF nos permitiram definir alguns fenótipos clínicos. A mutação do gene SCN1A, pode ser rastreada através do sequenciamento bidirecional de DNA e amplificação por sonda dependente de ligação múltipla para indivíduos com fenótipo eletroclínico da SD ou subtipos clínicos (vários tipos de crises em um indivíduo com início na infância, refratária à medicação e com pico e onda generalizada ao EEG) ou para lactentes com menos de 1 ano de idade ou mais crises febris hemiclônicas prolongadas no início da infância[5,6].

Esse teste é útil para pessoas com suspeita de SD e, às vezes, em outras encefalopatias epilépticas infantis de início precoce, uma vez que a confirmação genética do diagnóstico clínico pode permitir a otimização da terapia antiepiléptica com o potencial de melhorar o controle das convulsões e do desenvolvimento. Além disso, pode impedir a necessidade de investigações desnecessárias. Porém, é importante relatar que ele não é recomendado para crianças com fenótipos que não estão claramente associados a mutações do SCN1A, como aquelas caracterizadas por desenvolvimento anormal ou déficits neurológicos aparentes ao nascimento ou anomalias estruturais do cérebro[6].

O EEG é inicialmente normal, mas pode evoluir com anormalidades como disritmia por ondas lentas com picos difusos e focais[15].

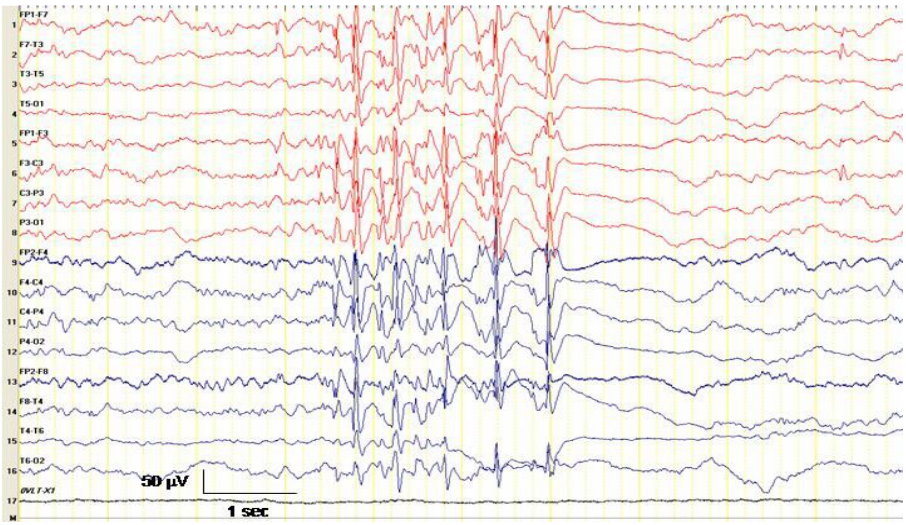
Abaixo na Figura 01 temos uma Amostra de EEG em sonolência com presença de lentificação da atividade de base cerebral, com padrão de ondas lentas na faixa teta, na frequência de 4-5 Hz, semi rítmicas, de média amplitude com predomínio em regiões parietais na SD.

**FIGURA 01: EEG PADRÃO DE ONDAS LENTAS FAIXA TETA**

Fonte: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/311191/1/Preto_PaulaMaria_M.pdf[16]

Na Figura 2 temos uma amostra de EEG em sono com presença de lentificação da atividade de base, paroxismo de complexos poliespícula onda lenta generalizados, seguido por onda aguda focal em região central à direita, com reversão de fase em região central direita (C4) e difusão para área homóloga contralateral na SD.

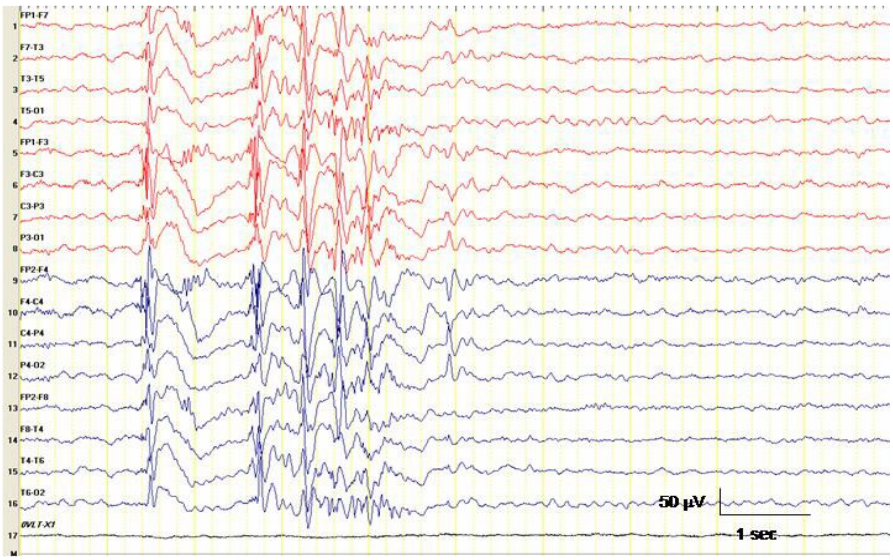
**FIGURA 02: EEG COMPLEXO POLIESPÍCULA**




Fonte: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/311191/1/Preto_PaulaMaria_M.pdf[16]

Abaixo temos uma amostra de EEG em sono com presença de lentificação da atividade de base, com ondas agudas focais envolvendo as regiões fronto centro temporais à esquerda, seguidas de complexos espícula e poliespícula onda lenta generalizados (bissincronia secundária) na SD.

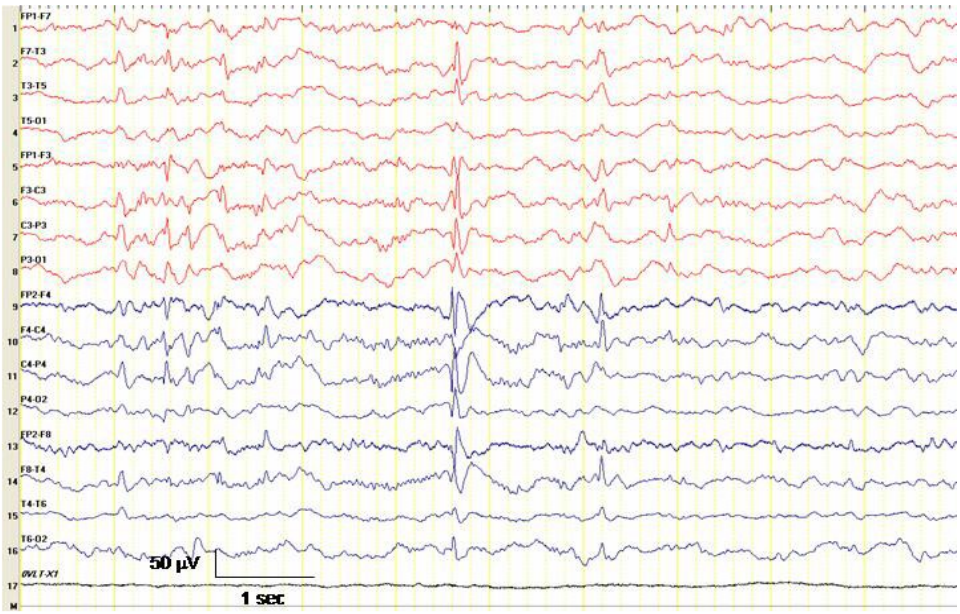
**FIGURA 03: EEG ONDAS AGUDAS FOCAIS**




Fonte: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/311191/1/Preto_PaulaMaria_M.pdf[16]

Abaixo na figura 04 temos amostra de EEG em sono com presença de atividade epileptiforme focal, com ondas agudas e complexos onda aguda onda lenta irregulares e focais em regiões fronto-centrais e fronto-temporais bilateralmente na SD.

**FIGURA 04: EEG EPILEPSIA FOCAL**




Fonte: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/311191/1/Preto_PaulaMaria_M.pdf[16]

## DISCUSSÃO

A síndrome convulsiva febril se manifesta em crianças de seis meses aos cinco anos de idade e são crises do tipo generalizada tônica ou clônica ou tônico-clônica de curta duração. As crises convulsivas duram até 15 min e tendem a ser não recidivante dentro das primeiras 24horas após o evento convulsivante inicial, e sem alteração neurológica no período pós-ictal. A SD ou EMG é caracterizada por crises febris do tipo clônica generalizada ou parcial, geralmente prolongada, com duração superior a 30 minutos, e um rebaixamento importante do nível de consciência no período pós-ictal, até o primeiro ano de vida. E, do primeiro ao quarto ano de vida, crises do tipo mioclônica, atônica, crises de ausência, podendo ainda se manifestar de diferentes formas em um mesmo indivíduo com síndrome de Dravet.

Os fenótipos de epilepsia associados às mutações do SCN1A incluem as convulsões febris familiares, o GEFS1 (generalizada ou, como proposto mais recentemente, a epilepsia genética com FS plus) e a síndrome de Dravet, esta última representando o fenótipo mais grave, com desenvolvimento normal inicial e seguido por comprometimento cognitivo grave com perda dos marcos do desenvolvimento previamente adiquiridos.As características neurológicas adicionais sugerem que a atividade epiléptica precoce contribui para o comprometimento da função cerebral,

resultando em uma encefalopatia epiléptica.

Hattori e cols.19, em 2008, projetaram uma escala (tabela 1) que permite, com uma alta suspeita clínica de SD,diferenciar precocemente da CF complexa (antes de um ano de idade). Os três marcos mais importantes: a CF começar antes de 7 meses, mais de 5 CF no primeiro ano, hemiconvulsão e convulsões prolongadas de mais de 10 min de duração ou SE febril.

O manejo na CF simples é realizado com benzodiazepínicos intravenosos, intramusculares, bucais, intranasais ou retais para interromper as crises. Entretando, não há tratamento farmacológico profilático recomendado nesses casos. Já a SD é de dificil controle, sendo refratária ao tratamento farmacológico.

**Tabela 1 - Pontuação de risco para uma triagem da síndrome de Dravet**

| FATORES | PONTUAÇÃO |
|---|---|
| Pontuação clínica | |
| • Comece com ≥ 7 meses | 2 |
| • 5 convulsões febris | 3 |
| • Hemiconvulsão | 3 |
| • Crise focal | 1 |
| • Crise mioclônica | 1 |
| • crises prolongadas | 3 |
| • Indução com banho quente | 2 |
| Pontuação genética | |
| • mutação Missense SCN1A | 1 |
| • mutação SCN1A truncada | 2 |

Retirado e modificado do artigo: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000500010[4].

## CONCLUSÃO

Após análise dos artigos selecionados para essa revisão bibliográfica, foi possível caracterizar a síndrome convulsiva febril sobre um amplo aspecto.

A síndrome convulsiva febril se mostrou uma entidade nosológica relativamente comum durante a primeira infância, normalmente de caráter benigno e de resolução espontânea.

A síndrome de Dravet, ou também chamada epilepsia mioclônica severa da infância, uma variante rara do espectro das síndromes convulsivas febril é ocasionada pela mutação no gene SCN1A.

Inicialmente tem características condizentes com a síndrome convulsiva febril plus e por volta do primeiro ano de vida assume um caráter de maior malignidade e severidade levando a episódios variados e repetitivos de convulsão. Culmina por retardar o desenvolvimento neuropsicomotor da criança portadora dessa síndrome, podendo até levar ao recrudescimento dos marcos do desenvolvimento previamente angariado.

Por esse caráter maligno fica evidente a necessidade de identificação precoce dessa síndrome.

Portanto, novos estudos devem ser realizados para identificar quais são as pessoas com mais risco de possuírem mutações relacionadas ao gene SCN1A, para que futuramente haja protocolos de rastreio e prevenção da epilepsia mioclônica severa da infância visando um melhor acompanhamento e a possibilidade de um melhor prognóstico para essas crianças.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e familiares pela dedicação e apoio durante toda a minha trajetória acadêmica. Sou grato aos meus professores, à minha faculdade e hospitais em que tive oportunidade de construir minha bagagem. Agradeço por todo conhecimento cientifico adquirido ao longo da minha formação, e também pela visão humana que foi imputada em mim, e pelas experiências de vida que me foi proporcionada ao longo desses seis anos.

Agradeço profundamente a minha tutora e agora orientadora, professora Dra. Andreia Santana Silva Moreira, pela qual tenho uma grande admiração, que me apoiou e pacientemente me incentivou para a concretização desse trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Moreno de FlaggeNoris. Crisisfebriles simples y complejas, epilepsia generalizada concrisisfebrilesplus, FIRES y nuevos síndromes. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2013 Sep [citado 2018 Dic 14] ; 73( Suppl 1 ): 63-70.
2. Cetica, V., Chiari, S., Mei, D., Parrini, E., Grissoto, L., Marini, C. et al. Clinical and genetic factors predicting dravet syndrome in in infants with SCN1A mutations. Neurology. 2017; 88: 1037-1044.
3. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome – from epileptic encephalopathy to channelopathy. Epilepsia. 2014; 55: 979-984.
4. Hernández Chávez Marta, Mesa Latorre Tomás, Pedraza Herrera Mariela, Troncoso Schifferli Mónica. ¿Crisisfebrilescomplejas o síndrome de Dravet?:Descripción de 3 casos clínicos. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2014 Oct [citado 2018 Dic 14] ; 85( 5 ): 588-593.
5. Hirose S, Scheffer IE, Marini C, De Jonghe P, Andermann E, Goldman AM, et al.

SCN1A testing for epilepsy: application in clinicalpractice. Epilepsia. 2013;54(5):946–952. doi: 10.1111/epi.12168.
6. Stenhouse SAR, Ellis R, Zuberi S. SCN1A Genetic Test for Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy and its Clinical Subtypes) for use in the Diagnosis, Prognosis, Treatment and Management of Dravet Syndrome. Plos Currents [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2018 Dec 14];5.
7. Verbeek N., Wassenaar M., Van Campen J.,Sonsma A., Gunning B., Knoers N., et al. (2015) Seizure precipitants in Dravetsyndrome: what events and activities are specifically provocative compared with other epilepsies? Epilepsy Behav 47: 39–44.
8. Specchio N, Pontrelli G, Serino D, Trivisano M, Cappelletti S, Terracciano A, et al. Occipital seizures induced by intermitente photic stimulation in Dravet syndrome. Seizure [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Dec 14];23(4):309–13.
9. Myers, K.A., Scheffer, I.E. Myoclonic absence seizures in Dravet syndrome. Pediatr Neurol. 2017; 70: 67-9.
10. Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Arcas J, Tendero A, Roche Herrero MC, Merino M. [Severe myoclonic epilepsy in infancy. Clinical and paraclinical aspects]. Revista De Neurologia [Internet]. 2003 Jul1 [cited 2018 Dec 14];37(1):55–9.
11. Lund C, Bremer A, Lossius MI, Selmer KK, Brodtkorb E, Nakken KO. Dravet syndrome as a cause of epilepsy and learning disability. Tidss krift For Den Norske Laege forening: Tidss krift For Praktisk Medicin, Ny Raekke [Internet]. 2012 Jan 10 [cited 2018 Dec 14];132(1):44–7.
12. Sanchez-Carpintero R. [Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology]. Revista De Neurologia [Internet]. 2011 Jun1 [cited 2018 Dec 14];52(11):681–8.
13. Deng H, Zheng W, Song Z. The genetics and molecular biology of fever-associated seizures or epilepsy. Expert Reviews In Molecular Medicine [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2018 Dec 14];20:e3.
14. Li B-M, Liu X-R, Yi Y-H, Deng Y-H, Su T, Zou X, et al. Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. Epilepsy & Behavior: E&B [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Dec 14];21(3):291–5.
15. Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Gutiérrez-Solana LG, García-Fernández M, Ruiz-Falcó ML, Duat-Rodríguez A, et al. [Clinical, electroencephalographic and genomic characteristics of patients with epilepsy with febrile seizures plus]. Revista De Neurologia [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Dec 14];52(7):404–11.
16. Preto PM. Aspectos clínicos e eletroencefalográficos da síndrome de Dravet e da síndrome de Doose. [monografia]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2010.

# INCIDÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS NO PÓS-OPERATÓRIO NO HCTCO

*INCIDENCE OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN THE HCTCO*

***Gustavo A. D. Lopes[1]; Guilherme A. de B. C. de Alencar[2]***

Descritores: Náusea e vômito pós-operatório; Período pós-operatório; Fatores de risco; Período pós-operatório; Anestesia; Cirurgia; Incidência.
*Keywords: Postoperative nausea and vomiting; Postoperative period; Risk factors; Postoperative period; Anesthesia; Surgery, Incidence.*

**RESUMO**

**Introdução**: Náuseas e vômitos no pós-operatório ainda são um desafio para médicos, apesar do aperfeiçoamento e aplicação de modelos preditores para estratificação de risco e desenvolvimento contínuo de novos fármacos. É uma das causas mais comuns de insatisfação do paciente no período pós anestesia, exigindo maior tempo de internação e custos hospitalares. Ademais, podem complicar com desidratação, distúrbios hidroeletrolíticos e broncoaspiração. Atualmente a incidência é de cerca de 20% a 30% a despeito do uso de potentes antieméticos. **Objetivos**: Avaliar a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório na clínica cirúrgica e revisar os mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e medidas terapêuticas empregadas nos pacientes do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano. **Métodos**: Estudo transversal com a participação de 50 pacientes, através de questionário e análise de prontuário. **Resultados**: A amostra contou com 50 pacientes, com um total de 27 mulheres e 23 homens. A faixa etária predominante foi ≥ 53 anos e o IMC foi ≥ 25 kg/m$^2$ - 30 kg/m$^2$. Foram observados 7 pacientes etilistas e 5 tabagistas. Em relação ao procedimento cirúrgico, as cirurgias abdominais foram realizadas em 38 pacientes e a anestesia geral veno-inalatória foi aplicada em 27 deles. A profilaxia foi instituída em 43 doentes e apenas 8% desenvolveram tal consequência, representando uma incidência de 16% náuseas e vômitos no pós-operatório. **Conclusão**: A identificação de fatores de risco no período pré-operatório, permite instituir profilaxia para náuseas e vômitos no pós-operatório adequada para cada tipo de paciente.

[1]Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. gustavoadlopes@gmail.com
[2]Médico Anestesiologista e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

## ABSTRACT

**Background**: Postoperative nausea and vomiting are still a challenge for doctors, although the improvement and application of predictive models of risk stratification and the continuous development of new drugs. It is one of the most common causes of patient discontentment after anesthesia, requiring longer hospitalization and hospital costs. In addition, it can complicate with dehydration, hydroelectrolytic disorders and bronchoaspiration. Currently, the incidence is around 20 to 30%, despite the use of potent antiemetcs. **Aims**: To evaluate the incidence of postoperative nausea and vomiting in the surgical clinic and review the pathophysiological mechanisms, risk factors and therapeutic measures employed in the patients of Hospital of Teresopolis Clinics Constantino Ottaviano. **Methods**: Cross-sectional study with X patients, through questionnaire and chart analysis. **Results**: The sample consisted of 50 patients, with a total of 27 women and 23 men. The age predominant was ≥ 53 years old and the BMI ≥ 25 kg/m$^2$ - 30 kg/m$^2$. Were observed seven alcoholic and five smokers patients. Regarding the surgical procedure, abdominal surgeries were performed in 38 patients and general anesthesia veno-inhalation was applied in 27 oh then. The prophylaxis was instituted in 43 patients and only 8% developed this consequence, representing an incidence of 16% of postoperative nausea and vomiting. **Conclusions**: The identification of risk factors in the preoperative period, allows applying prophylaxis for postoperative nausea and vomiting adequate for each type of patient.

## INTRODUÇÃO

Efeitos colaterais são comuns durante e após qualquer procedimento cirúrgico[1]. Náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) estão entre as complicações mais frequentes nesse período, acometendo cerca de 20 a 30% da população geral, podendo alcançar até 70% ao se tratar de grupos de risco[2].

NVPO são definidos como qualquer episódio de náusea ou vômito que ocorrem em até 48 horas após o procedimento cirúrgico[3,4]. A náusea é estabelecida como qualquer desconforto abdominal associado à vontade de vomitar[2]. O vômito é caracterizado pela expulsão forçada de qualquer conteúdo gástrico[1,2].

Apesar de não possuir etiologia bem especificada, é sabido que essas complicações possuem caráter multifatorial[5]. Os fatores mais relacionados são sexo, idade, uso de medicação profilática para NVPO no pré-operatório, espécie e duração do procedimento cirúrgico atual e técnica anestésica aplicada[4,5].

As complicações variam de insatisfação do paciente e retardamento da alta hospitalar, até situações mais graves como desidratação, distúrbios hidroeletrolíticos, deiscência de suturas, broncoaspiração, pneumonia aspirativa, rotura esofágica e aumento da pressão intracraniana[3].

O impacto dessas complicações, ainda que subestimado, é alto, acarretando dificuldades na recuperação do paciente no pós-operatório e aumento dos custos hospitalares[1]. De tal forma, torna-se fundamental a identificação de condições que determinam maior risco, buscando maior segurança para a equipe cirúrgica e melhor condição clínica e redução da morbimortalidade para os pacientes[6].

## OBJETIVOS

O objetivo primário deste trabalho é avaliar a incidência de NVPO em pacientes internados na clínica cirúrgica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO). Os objetivos secundário são revisar os mecanismos fisiopatológicos dessa síndrome, analisar os fatores de risco mais envolvidos e mensurar a eficácia da profilaxia aplicada no serviço.

## MÉTODOS

O presente estudo foi observacional, transversal e de campo, durante o período de Dezembro de 2018. Os dados foram coletados a partir de aplicação de questionário e análise de portuário de 50 pacientes internados na enfermaria de clínica cirúrgica do HCTCO, após cirurgia eletiva ou de caráter emergencial.

O questionário continha informações sobre sexo, idade, peso, altura, estado civil, grau de escolaridade, profissão, doença crônica, uso de medicação contínua, profilaxia para náuseas e vômitos no pré-operatório, procedimento cirúrgico atual, técnica anestésica aplicada, tempo de duração da cirurgia, uso de opióides no pós-operatório, dentre outros.

Através da análise dos materiais, foi possível relacionar os fatores de risco associados ao paciente (intrínsecos e extrínsecos), ao ato cirúrgico e à técnica anestésica aplicada com síndrome estudada.

Foi oferecido aos pacientes entrevistados um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assegurando confidencialidade e sigilo sob os dados coletados.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética na Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos em 06 de Dezembro de 2018 e aguarda os trâmites legais de aprovação.

Para comparação de dados foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e SCIELO, tendo como palavras chave “postoperative nausea and vomiting”, “postoperative period” e “anesthesia”.

## RESULTADOS

Durante o período de entrevistas foram coletados 50 questionários. Não houve recusa de participação de nenhum paciente ou perda por falha na coleta de dados. Os dados antropométricos, as características sociais e comorbidades são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1: Dados antropométricos e características da amostra**

| | Número absoluto | Número relativo |
|---|---|---|
| **Gênero** | | |
| Feminino | 27 | 54% |
| Masculino | 23 | 46% |
| **Faixa etária** | | |
| < 18 anos | 2 | 4% |
| 18 – 35 anos | 12 | 24% |
| 36 – 52 anos | 11 | 22% |
| ≥ 53 anos | 25 | 50% |
| **IMC** | | |
| < 25 kg/m$^2$ | 6 | 12% |
| ≥ 25 – < 30 kg/m$^2$ | 26 | 52% |
| ≥ 30% | 18 | 36% |
| **Etilismo** | | |
| Sim | 7 | 14% |
| Não | 43 | 86% |
| **Tabagismo** | | |
| Sim | 5 | 10% |
| Não | 45 | 90% |
| **Doença crônica** | | |
| Sim | 11 | 22% |
| Não | 39 | 78% |

A amostra contou com uma diminuta maioria de pacientes do gênero feminino (54%). A faixa etária prevalente foi ≥ 53 anos, representando exatamente metade do grupo. O IMC predominante (52%) foi entre ≥ 25 kg/m$^2$- 30 kg/m$^2$. Quanto aos pacientes etilistas e tabagistas, obtivemos uma porção com 14% e 10%, respectivamente.

Em relação às comorbidades prévias dos entrevistados (22% da amostra), estiveram presentes hipertensão arterial sistêmica (16%), diabetes mellitus (8%) e

transtorno de ansiedade, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de mama, todos com uma parcela de 2% cada.

A tabela 2 apresenta os dados em relação aos procedimentos cirúrgicos e anestésicos, NVPO e uso de opióides no pós-operatório.

**Tabela 2: Dados cirúrgicos e de período pós-operatório**

| | Número absoluto | Número relativo |
|---|---|---|
| **Tipo de cirurgia** | | |
| Cabeça e Pescoço | 10 | 20% |
| Torácica | 2 | 4% |
| Abdominais | 38 | 76% |
| **Tipo de anestesia** | | |
| Geral veno-inalatória | 27 | 54% |
| Regional | 17 | 34% |
| Combinada | 5 | 10% |
| Sedação/Analgesia | 1 | 2% |
| **Profilaxia NVPO** | | |
| Sim | 43 | 86% |
| Não | 7 | 14% |
| **NVPO** | | |
| Sim | 8 | 16% |
| Não | 42 | 84% |
| **Opióides no pós-operatório** | | |
| Sim | 20 | 40% |
| Não | 40 | 60% |

No que diz respeito ao tipo de cirúrgico, as cirurgias abdominais significaram a grande maioria com 76% do total do estudo. Entre elas, 27 procedimentos tiveram abordagem direta do trato gastrointestinal, cujo a maior incidência foi de apendicectomia (11 casos), tanto pela via convencional quanto videolaparoscópica, representando 28,94% do total de cirurgias desse subgrupo e 22% do total de cirurgias realizadas no grupo estudado. Os demais procedimentos cirúrgicos relatados foram hernioplastias, tireoidectomia, biópsia pleural, otoplastia e exérese de tumor cerebral.

Ainda contemplando o tempo cirúrgico, a anestesia geral veno-inalatória (AGVI) foi a mais utilizada nesses pacientes, com 27 casos. Em segundo lugar, com 17 casos, encontra-se a anestesia regional.

A profilaxia para NVPO foi realizada em 84% dos pacientes. Entretanto, apenas 16% de todo o grupo estudado apresentou essa consequência.

Os opióides, tramadol e morfina, foram utilizados em 20 pacientes durante o

período pós-operatório.

## DISCUSSÃO

### Definição e Fisiopatologia

Os efeitos colaterais são comuns durante e após qualquer procedimento cirúrgico. Embora exista uma preocupação reservada com queixas álgicas, náuseas e vômitos são complicações desagradáveis que podem estar presentes no período pós-operatório de qualquer paciente[1].

Náusea é a sensação subjetiva de desconforto abdominal associada ao desejo incontrolável de vomitar[1,7,8]. Vômito é a expulsão forçada de conteúdo gástrico, com presença de componentes voluntários e involuntários[1,2].

NVPO são definidos como qualquer episódio de náusea ou vômito que ocorrem em até 48 horas após o procedimento cirúrgico[3,4]. O caráter dessa síndrome é multifatorial e está relacionado a 4 tipos distintos de neurotransmissores que agem sobre a zona quimiorreceptora de gatilho, situada na área postrema no assoalho do IV ventrículo. São eles: serotonina, dopamina, histamina e acetilcolina[4,5]. Tais substâncias enviam aferências para o centro do vômito, localizado na formação reticular lateral na medula[4,5]. Para mais, o centro do vômito também pode ser estimulado por aferências do aparelho vestibular e centros corticais superiores, através de provocações álgicas, olfativas e medo[2].

### Incidência

Na década de 60, quando o plano anestésico era atingido com gases inflamáveis, como éter e ciclopropano, a incidência de NVPO atingia valores irracionais de 80%[8]. Atualmente, com a descoberta e o uso frequente de novas classes de antieméticos, a ocorrência dessa complicação varia de 20% a 30%, podendo chegar até 70% caso o paciente seja de alto risco para tal comorbidade[8,9]. Porém ainda permanecem prevalentes[10].

No presente estudo foi obtido uma amostra de 50 pacientes, que foram analisados durante o período pós-operatório de cirurgias eletivas e de caráter emergencial, na enfermaria de clínica cirúrgica do HCTCO. No grupo, uma quota de 8 pacientes apresentaram náusea ou vômito nesse intervalo de tempo, representando uma incidência total de 16% de NVPO. A figura 1 apresenta tal informação.

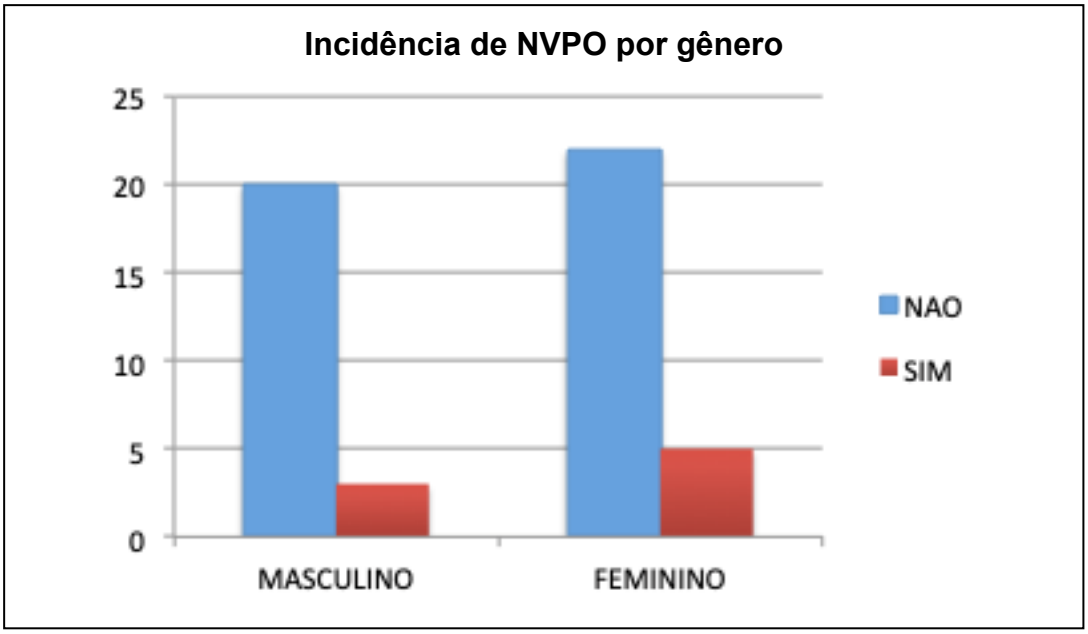



Figura 1 – Incidência de NVPO nos pacientes da clínica cirúrgica do HCTCO

**Fatores de risco**

Os fatores de risco podem ser classificados em três categorias: relacionados ao paciente, à anestesia e à cirurgia[1]. O principal contribuinte relacionado ao paciente é o sexo feminino. A maior incidência é em mulheres no menacme com ciclo menstrual por volta do quinto dia, coincidindo com a queda dos níveis de FSH e elevação de estrogênio[1,2,8]. Os demais fatores relacionados ao paciente são ausência de tabagismo e antecedentes de NVPO ou cinetose[2,8]. O tabagismo parece ser um fator de proteção[2,11].

Em relação a anestesia, os principais fatores são o uso de anestésicos inalatórios, principalmente o óxido nitroso[1,10]. Tal gás é capaz de alterar as pressões do ouvido médio, causar distensão abdominal e ativar o sistema dopaminérgico[1]. Dentre os agentes venosos, os que apresentam maior incidência são etomidato e quetamina[3]. Outro fator de risco é o uso de doses elevadas de neostigmina, especialmente doses acima de 2,5 mg[15].

Tendo em consideração a cirurgia, as condições observadas são duração do procedimento, uso de opióides intra e pós-operatório e tipo do procedimento cirúrgico realizado[1]. A duração do procedimento por um tempo maior do que 30 minutos é considerada um fator de risco independente[1,7]. Ademais, foi observado que a cada 30 minutos além desse tempo, a incidência parece aumentar o risco de NVPO em 60%[1]. O uso de opióides por via venosa, subcutânea ou espinhal apresentam maior risco, sendo o tramadol o subtipo mais associado a esse distúrbio[12]. Os procedimentos cirúrgicos

mais implicados são as cirurgias intra-abdominais, otorrinolaringológicas, oncológicas, neurocirurgias e cirurgia plástica[1,15].

**Complicações**

Apesar de NVPO cursar de forma autolimitada, sua ocorrência pode trazer uma serie de consequências desagradáveis aos paciente[1]. É citado desidratação, distúrbios hidroeletrolíticos, deiscência de suturas e sangramentos como as complicações mais comuns, além da insatisfação do paciente[1,2,10]. Entretanto, também podem ocorrer episódios mais graves e intensos como pneumonia broncoaspirativa, laceração esofágica (Síndrome de Mallory-Meiss) e rotura esofágica (Síndrome de Boerhaave) [8]. O impacto econômico dessa moléstia é subestimado na grade maioria das vezes, visto que tal ocorrência aumenta consideravelmente o tempo de internação e os custos associados a ela[1].

**Escore de APFEL**

Tendo em vista o conhecimento dos fatores causais e as consequências geradas pelos episódios de náuseas e vômitos, tem sido desenvolvidos vários escores com tentativas de obter fatores preditivos e detectar pacientes de alto risco para NVPO, que merecem receber profilaxia adequada[1,9].

A escala de APFEL simplificada (Tabela 3) é a mais utilizada[2,14]. É manipulado um sistema de pontuações de fácil aplicação e razoável preditibilidade[2]. Cada critério recebe o valor de 1 ponto e, caso o paciente possua pontuação ≥ 2, deve-se administrar os antieméticos profiláticos[1].

**Tabela 3: Critérios simplificados de APFEL**

| Fatores de risco | Pontos | Risco de NVPO |
|---|---|---|
| Sexo feminino | 1 | 20% |
| Não fumante | 1 | 40% |
| Histórico de NVPO | 1 | 60% |
| Uso de opióide | 1 | 80% |

Contudo, alguns autores identificaram dificuldades em considerar pacientes sem histórico cirúrgico, classificar fumantes ocasionais e, principalmente, prever a prescrição de opióides no pós-operatório[8,10].

Algumas correntes defendem o uso inveterado de antieméticos profiláticos para todos os pacientes, mesmo na ausência de qualquer fator de risco[14]. Entretanto, a extensa maioria dos autores não acordam com tal atitude, visto que nem todos se beneficiam de tal medida e serão expostos desnecessariamente a possíveis efeitos

colaterais dos fármacos antieméticos[1,8,11]. Além do mais, há uma elevação dispensável de custos[1].

Para Neusa[2], a incidência de NVPO aumenta de maneira proporcional de acordo com o somatório de fatores de risco. Caso a paciente possua um critério, há 20% de risco. Se houver 2 fatores de risco, as chances aumentam para 40% e assim sucessivamente.

**Profilaxia**

Conforme o estudo de Santos LPA, Melo MRS e Pereira CU 2012, as recomendações para profilaxia de NVPO são exemplificadas na tabela 3 abaixo.

**Tabela 3: Profilaxia de NVPO**

| | **Recomendações terapêuticas** |
|---|---|
| | |
| **1 Fator de risco** | Medidas gerais<br>Ondasentrona 4 mg IV – Ao final da cirurgia |
| **2 Fatores de risco** | Dexametasona 8 mg IV – Na indução anestésica<br>Droperidol 0,625 – 1,25 mg IV – Ao final da cirurgia |
| **3 ou 4 Fatores de risco** | Associação de 2 ou 3 fármacos |

A profilaxia com ações gerais devem ser tomadas em todos os pacientes[6]. Algumas delas já podem ser instituídas no período pré-operatório[1]. São elas: hidratação e ansiólise adequadas, analgesia eficaz e preferência pela anestesia locorregional[2,14]. Estudos apontam que a AGVI possui risco 11 vezes maior de NVPO[2]. Durante o período peri-operatório as medidas são utilização de propofol na indução e manutenção anestésica, manutenção da PA durante a cirurgia, evitar o uso de óxido nitroso e reduzir as doses de neostigmina para valores ≤ 2,5 mg[1,2,14]. A neostigmina é utilizada ao final da cirurgia com o objetivo de antagonizar o efeito residual dos bloqueadores neuromusculares, mas tem como consequência o aumento da secreção gástrica e motilidade intestinal[1].

**Antieméticos**

As drogas antieméticas são divididas e classificadas de acordo com seu mecanismo de ação sobre os receptores centrais[5]. Normalmente, cada um deles atuam sobre um receptor específico situado na área postrema[9]. De tal maneira a monoterapia não costuma ser suficiente para a prevenção de NVPO[9,10]. Atualmente, tem-se defendido uma abordagem multimodal baseado na etiologia e fisiopatologia de NVPO e, ao utilizar

mais de uma classe de drogas, atingir-se-iam um maior número de receptores envolvidos[2].

Os antagonistas dos receptores de serotonina são as drogas mais úteis na prevenção de náuseas e vômitos[1,2]. A ondasentrona é o principal deles[5]. É um fármaco que age inibindo este neurotransmissor liberado pelas células enterocromafins do estômago, impedindo aferências nervosas até a área postrema do núcleo do trato solitádio[4]. A dose recomendada é de 4 mg e deve ser instituída ao final da cirurgia[2]. A dose de 8 mg não demonstrou maior eficácia[1]. Os efeitos colaterais são incomuns, mas podem surgir cefaléia, constipação e elevação de enzimas hepaticas[1,6].

A dexametasona também é uma droga de primeira linha para a profilaxia de NVPO[7]. Esse corticoide ainda possui mecanismo de ação a esclarecer, mas acredita-se que também seja pela diminuição da serotonina intestinal e antagonismo de prostaglandinas[4]. É sugerido que a dose não ultrapasse 10 mg[8]. É recomendado sua utilização antes da indução anestésica[2]. Dentre os efeitos colaterais, os principais são supressão da glândula suprarrenal e infecção de sítio operatório[12]. Porém, não foi observado quaisquer efeito colateral após injeção de bolus único[1,2].

O Droperidol, representante das butifenonas, age através do bloqueio de receptores dopaminérgicos na zona de gatilho quimiorreceptora da área postrema[2,9]. Possui maior eficácia sobre a náusea[1]. A dose utilizada pode variar de 0,625 mg até 1,25 mg e é recomendado a utilização ao final da cirurgia com monitorização eletrocardiográfica contínua[2]. Em 2001, o FDA determinou que esta droga seja reservada apenas para pacientes que não responderam ou toleraram os demais fármacos, pelo risco de desencadear arritmias e prolongamento do segmento QT[1]. Os efeitos extrapiramidais também estão entre os efeitos colaterais[3].

Outros fármacos são possíveis na profilaxia de NVPO, sendo classificados como segunda linha. Entre eles anticolinérgicos, antagonistas de neurocinina, anti-histamínicos, fenotiazinas e benzamidas[15]. Técnicas não farmacológicas, que ainda carecem de estudos, também podem ser tentadas, como acupuntura, aromaterapia, compressão e estimulação nervosa transcutânea e hipnose[1].

**Terapia de resgate**

A despeito de profilaxia adequada, alguns pacientes desenvolvem NVPO[13]. O primeiro passo é excluir alguns fatores desencadeantes, como dor, fármacos e fatores mecânicos[2]. A terapia de resgate deve seguir algumas recomendações baseado se houve ou não profilaxia pré-operatória e qual o fármaco foi utilizado[7]. No geral, se a

complicação surgir na primeiras 6 horas após a cirurgia o tratamento deve ser feito com uma droga antiemética de classe diferente da utilizada para a profilaxia. Caso ocorra após 6 horas, as drogas utilizadas na profilaxia poderão ser repetidas, exceto a dexametasona[2,14]. O tratamento também pode ser tentado com propofol 20 mg IV, caso o doente ainda se encontre em unidade de cuidados pós anestésicos[14].

## CONCLUSÃO

Embora a abordagem e manuseio de NVPO tenho avançado nos últimos anos, tal complicação ainda ocorre frequentemente, principalmente em pacientes considerados de alto risco. A identificação dos fatores de risco e tratamento profilático no período pré-operatório é fundamental, afim de evitar diversas complicações aos pacientes.

Dos vários fármacos disponíveis, a ondasentrona, a dexametasona e o droperidol são os considerados de primeira linha, e podem ser utilizados de maneira isolada ou em associação. Importante ressaltar que a associação de 2 ou mais fármacos apresenta uma maior eficácia na profilaxia, baseado na etiologia desta síndrome.

A partir da realização desta pesquisa, observou-se uma valor de 16% de incidência de NVPO nos pacientes da clínica cirúrgica do HCTCO, inferindo uma abordagem profilática adequada dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gondim CRN et al. Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no período pós-operatório. Rev Terapia Intensiva. 2009; 21 (1): 89-95
2. Lages N et al. Náuseas e Vômitos no Pós-Operatório: Uma Revisão do “Pequeno-Grande” Problema. Rev Bras Anestesiol. 2005; 55 (5): 575-585
3. Sebastien PMD, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. Continuing Education In Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2013; 13 (1): 28-32
4. Mendes MN, Monteiro RS, Cruz FAN. Profilaxia de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios em Obesos Mórbidos Submetidos a Gastroplastias por Laparoscopias. Estudo Comparativo entre Três Métodos. Rev Bras Anestesiol. 2009; 59 (5): 570-576
5. Abreu MP et al. Efficacy of Ondansetron, Metoclopramide, Droperidol and Dexametasone in Preventing Post-Gynecological Videolaparoscopy Nausea and Vomiting in Outpatient Setting. Comparative Study. Rev Bras Anestesiol. 2006; 56 (1): 8-15
6. Mendes FF et al. Avaliação Pré-Operatória: Triagem Por Meio de Questionário. Rev Bras Anestesiol. 2013; 63 (4): 347-351
7. Gan TJ et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesth Analg, 2014; 118 (1): 85-113
8. Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H. Patient preferences for immediate postoperative recovery. British Journal Anaesthesia. 2002; 89 (1): 760-761

9. Deane VY et al. An audit of nausea and vomiting in a post anaesthetic care unit. British Journal of Anaesthetic Recovery Nursing. 2005; 6 (2): 4-6
10. Apfel CC et al. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. American Society Of Anesthesiologists. 1999; 91 (3): 693-700
11. Golemiewski JA, Obrien A. A systematic approach to the management of postoperative nausea and vomiting. Journal of Perianesthesia Nursing. 2002; 17 (1): 364-376
12. Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. Pratical selection of antiemetics. Clinical Pharmacology. 2204; 69 (1): 1769-1774
13. Dalila V et al. Náusea e Vômito no Pós-Operatório: Validação da Versão em Português da Escala de Intensidade de Náuseas e Vômitos Pós-Operatórios. Rev Bras Anestesiol. 2013; 63 (4): 340-346
14. Santos LPA, Melo MRS, Pereira CU. Incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório imediato dos pacientes neurocirúrgicos. Scientia Plena. 2012; 8 (3): 1-6
15. Francisco MFR. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Oncology News.2008; 6 (1): 12-16

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA EM CEFALEIA PÓS-RAQUIANESTESIA

*BIBLIOGRAPHIC REVIEW IN POSTDURAL PUNCTURE HEADACHE*

***Joyce D. B. Ribeiro[1]; Guilherme A. B. C. Alencar[2]***

Descritores: Cefaleia Pós-Punção Dural; Fatores de Risco; Prevenção & Controle; Tratamento Farmacológico.
*Keywords: Post-Dural Puncture Headache; Risk Factors; Prevention & control; Drug Therapy.*

**RESUMO**

**Introdução:** Para a realização da raquianestesia, a dura-máter é perfurada, como isso ocorre o efluxo do líquido cefalorraquidiano, podendo cursar com hipotensão liquórica, e assim, evoluindo ou não com cefaleia pós-raquianestesia. Esta é uma das principais complicações neurológicas na raquianestesia e ocorre geralmente nas primeiras 48 horas após a punção. **Objetivos:** Este trabalho tem o objetivo de avaliar a eficácia profilática do decúbito dorsal no aparecimento da CPPD e revisar a terapêutica para esta condição. **Métodos:** Esta revisão foi elaborada através da investigação teórica, a partir da revisão de literatura com estratégia de busca definida, utilizando a base de dados PubMed. **Resultados e Discussão:** Diversos métodos têm sido aventados no tratamento de tal complicação, como hidratação vigorosa, repouso ao leito, cafeína, uso de fármacos, como corticosteroides e seus análogos e até mesmo a realização de tampão sanguíneo no espaço epidural, sendo esta última a medida adotada em vigência de refratariedade a terapêutica convencional. **Conclusão:** A revisão mostra que os tratamentos aventados para a CPPD são bem evidenciados. No entanto, isso não exclui a necessidade de novos estudos para melhor elucidação terapêutica. Além disso, a incidência desta complicação mostra a importância da busca de tratamentos cada vez mais eficazes para tornar o pós-operatório ou puerpério imediato, nos casos dos centros obstétricos, mais agradáveis aos pacientes.

**ABSTRACT**

**Background:** In order to perform spinal anesthesia, the dura mater is punctured, as this occurs the cerebrospinal fluid efflux, and it can occur with cerebrospinal fluid hypotension, and thus, evolving or not with headache after spinal anesthesia. This is one of the major

[1]Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. joycebarreto90@gmail.com
[2]Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

neurological complications in spinal anesthesia and usually occurs within the first 48 hours after puncture. **Aims:** This study aims to evaluate the prophylactic efficacy of dorsal decubitus at the onset of PPHD and to review the therapy for this condition. **Methods:** This review was elaborated through theoretical research, from literature review with defined search strategy, using the PubMed database. **Results and Discussion:** Several methods have been proposed in the treatment of such complication, such as vigorous hydration, bed rest, caffeine, use of drugs, such as corticosteroids and their analogs, and even the accomplishment of a blood buffer in the epidural space. Measure adopted in the exercise of refractoriness to conventional therapy. **Conclusion:** The review shows that the treatments proposed for PCDF are well evidenced. However, this does not exclude the need for further studies for better therapeutic elucidation. In addition, the incidence of this complication shows the importance of seeking increasingly effective treatments to make the postoperative or puerperium immediate, in the cases of the obstetric centers, more pleasing to patients.

## INTRODUÇÃO

A síndrome pós-punção lombar (SPPL) foi descrita em 1898 por Bier. Esta pode ser uma complicação decorrente de qualquer tipo de punção dural e tem como principal sintomatologia a cefaleia[1].

A cefaleia pós-punção é a complicação grave mais frequente decorrente da anestesia raquidiana, sendo conhecida como cefaleia pós-punção da dura-máter (CPPD). De acordo com a *International Headache Society* (IHS), a CPPD é definida por uma ocorrência dentro de 5 dias de punção no espaço subaracnóideo, e desaparecimento espontâneo em 14 dias[2,3].

A dor é caracterizada por acometer o paciente, geralmente, quando este adquire posição ortostática e, aliviada quando em decúbito dorsal. Pode ser acompanhada por alguns sinais e sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, hipoacusia, fotofobia, diplopia, zumbido e rigidez de nuca[4,5].

Acredita-se que sejam fatores de risco independentes: adultas jovens grávidas com baixo índice de massa corporal (<20), história prévia de cefaleia pós-punção e orientação perpendicular do bisel da agulha ao longo do eixo da coluna[5].

Embora bastante frequente, a etiologia da CPPD continua relativamente incerta. Existem duas teorias que tentam explicar sua fisiopatologia: primeiro, com a perfuração da dura-máter há o efluxo do líquido cefalorraquidiano (LCFR), podendo cursar com

hipotensão liquórica, e assim, evoluir com cefaleia pós raquianestesia; segundo, a perda do LCFR também pode causar o estiramento das meninges resultando na cefaleia pós-raquianestesia[4].

Diversos métodos têm sido aventados no tratamento de tal complicação, como hidratação vigorosa, repouso ao leito, cafeína, uso de fármacos, como corticosteroides e seus análogos, e até mesmo a realização de tampão sanguíneo no espaço epidural. Algumas estratégias, no entanto, ainda carecem de evidências científicas, como é o caso da recomendação da hidratação vigorosa[5].

## OBJETIVOS

### Objetivo Principal

O presente trabalho tem como objetivo principal fazer uma revisão de literatura para avaliar a real eficácia profilática do decúbito dorsal horizontal no aparecimento de cefaleia pós raquianestesia.

### Objetivo Secundário

O objetivo secundário se fundamenta em revisar a terapêutica farmacológica vigente na cefaleia pós raquianestesia.

## MÉTODOS

O presente trabalho constitui-se em uma investigação teórica, a partir da revisão de literatura com estratégia de busca definida, utilizando a base de dados PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Os termos utilizados – de acordo com o DECs (Descritores de Ciências da Saúde: disponível em http://decs.bvs.br/) – foram organizados do seguinte modo:

Estratégia de busca 1 – Headache + Spinal Anesthesia

Estratégia de busca 2 – Headache + Spinal Anesthesia + Prevention & Control

Estratégia de busca 3 – Post-Dural Puncture Headache + Spinal Anesthesia

Estratégia de busca 4 – Post-Dural Puncture Headache AND Prevention & Control

Estratégia de busca 5 – Post-Dural Puncture Headache + Anxiety

A busca empreendida permitiu a obtenção de 261 citações, distribuídas de acordo com o exposto na Tabela 1.

Tabela 1 – Número de artigos obtidos na pesquisa bibliográfica.

| **Estratégia de busca** | **Banco de dados (PubMed)** |
|---|---|
| Estratégia 1 | 119 |
| Estratégia 2 | 19 |
| Estratégia 3 | 77 |
| Estratégia 4 | 43 |
| Estratégia 5 | 3 |

Busca no PUBMED restrita aos últimos 5 anos.

Do total de citações encontradas, foram selecionados 16 artigos, utilizando-se como critérios:

(1) os artigos em inglês da base de dados PubMed, dos últimos 5 (cinco) anos.

(2) os textos que trouxessem revisão bibliográfica, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos e;

(3) os artigos que se referem a prevenção e tratamento da cefaleia pós-raquianestesia.

Após a seleção dos artigos, de acordo com o descrito acima, foi realizada a leitura detalhada dos mesmos, destacando os pontos mais importantes para subsidiar a presente revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A grande incidência desta complicação após a raquianestesia gera o interesse nas descobertas de melhores tratamentos. Isso ocorre principalmente em centros obstétricos, onde a cefaleia pode gerar um desconforto para a mãe, trazendo prejuízos no puerpério imediato e na amamentação.

### Fatores Protetores

Entre os fatores eficazes na diminuição da ocorrência da cefaleia, estão descritos o uso de uma agulha dotada de menor calibre, reinserção da guia antes da retirada da agulha e direcionamento do bisel de forma paralela às fibras da dura-máter. Os fatores que não têm efeito significativo, são o volume do líquido espinal removido, cabeceira a zero grau após a punção e posição do paciente durante o procedimento (supina ou sentada)[6].

Um dado interessante é a relação do tabagismo na proteção da CPPD. Os tabagistas possuem trombogenicidade elevada, redes de fibrina mais grossas,

pegajosas e mais densas em coágulos, menor tolerância ao coágulo e menor fragilidade à lise do coágulo. Assim, os efeitos promotores de coágulo e indutores de coagulação nesta situação são mecanismos importantes que fazem com que os fumantes apresentem taxas de cefaleia menores[7].

Os potenciais benefícios da posição de qualquer decúbito lateral na prevenção dessa complicação podem ser explicados pelas diferenças nas pressões do líquido cerebrospinal entre a posição sentada e decúbito lateral. A posição sentada está associada com pressão do líquor maior que 40 cm H2O, em comparação com 5–20 cm H2O na posição lateral. Essa pressão mais alta é associada a orifícios maiores e vazamentos prolongados[8].

**Fatores Predisponentes**

Dentre os fatores modificáveis, o tipo e o calibre das agulhas são os mais significativos e modificáveis relacionados à cefaleia. Além desses, a direção do bisel da agulha, o ângulo de abordagem, número de tentativas, história prévia de CPPD, punção inadvertida da dura-máter, podendo causar cefaleia instantânea (evento raro), não tabagistas e injeções salinas também são associados a ocorrência da CPPD. Em relação aos fatores não modificáveis, os mais citados são a idade (adultos jovens têm um risco maior) e o gênero (as mulheres são de maior risco). Vários estudos também demonstraram que a direção do bisel da agulha de forma não paralela às fibras da dura-máter está associada a cefaleia, sendo a abordagem paramediana um fator de proteção[8,7].

Como mencionado, essa complicação pode ser mais comumente encontrada em pacientes jovens, o que pode ser explicado pelas alterações na anatomia espinhal, fisiologia nervosa e reflexos cardiovasculares que ocorrem devido à idade. Além disso, como a elasticidade da dura-máter diminui com a idade, a prevalência de CPPD pode diminuir devido à menor quantidade e menor pressão de líquido cefalorraquidiano entre os idosos, em comparação com pacientes jovens[9].

Ainda não há resultados concretos sobre o efeito da ansiedade antes do procedimento. A hipótese sobre essa relação é que a tensão do paciente e a falta de relaxamento durante o procedimento podem resultar num vazamento excessivo de líquor e, com isso, resultar na cefaleia pós-punção. No entanto, neste estudo, o nível de medo do procedimento foi semelhante em pacientes que tiveram e naqueles que não tiveram a CPPD[6].

Além desses fatores, poucos estudos examinaram o papel da cefaleia

preexistente. Um estudo afirmou que os pacientes que tinham um histórico de cefaleias crônicas ou recorrentes tinham três vezes mais chances de desenvolver essa complicação do que os pacientes sem história prévia. Associou também, uma história de cefaleia recente (menos de sete dias) como fator predisponente. Esse achado fortalece a hipótese do componente vascular na CPPD, onde acredita-se que se a diminuição da pressão intracraniana após punção lombar levar à distensão venosa intracraniana, pacientes com história de cefaleia, especialmente do tipo vascular, podem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento dessa afecção[6].

**Diagnóstico**

A CPPD é um diagnóstico de exclusão. Sua identificação é essencialmente clínica. Os critérios utilizados incluem cefaleias que ocorrem 15 minutos após a adoção do ortostatismo e que regridem 15 minutos após a adoção do decúbito dorsal a zero grau, acompanhado de pelo menos um dos sintomas como rigidez de nuca, zumbido, disacusia, fotofobia, diplopia, náuseas e vômitos[9].

Acredita-se que as cefaleias podem surgir quando cerca de 10% do volume total de líquor é perdido[9].

**Diagnóstico diferencial**

A Tabela 2 representa uma síntese de alguns dos diagnósticos diferenciais desta complicação.

**Tabela 2 – Diagnóstico diferencial da Cefaleia Pós-Punção Dural**

| Diagnóstico | Apresentação Clínica | Principais Características |
|---|---|---|
| **Primário** | | |
| Cefaleia tensional | Localização bilateral<br>Em aperto ou pressão<br>Não é agravada pela atividade física<br>Sem náusea ou vômitos<br>Fotofobia ou fonofobia podem estar presentes<br>Duração usual: 30 minutos a 7 dias | Tipo mais comum de cefaleia recorrente |
| Migrânea | Localização unilateral<br>Usualmente frontotemporal<br>Qualidade pulsátil<br>Com ou sem áurea<br>Náusea e/ou vômito<br>Fotofobia e/ou fonofobia<br>Duração usual: 4 a 72 horas | A remissão ocorre durante gravidez e a recorrência é comum após o parto |
| **Secundário** | | |
| Pré-eclâmpsia | Dor de cabeça associada com hipertensão e proteinúria (na | Sulfato de magnésio deve ser administrado para profilaxia |

| | | |
|---|---|---|
| | ausência de proteinúria, outras evidências de disfunção orgânica: trombocitopenia, insuficiência renal, insuficiência hepática, edema pulmonar, ou sintomas visuais) | convulsiva |
| Meningite | Apresentação tipicamente aguda<br>Dor de cabeça associada a rigidez de nuca, náusea, febre e alterações no estado mental e/ou outros sinais e sintomas neurológicos | |
| Hemorragia subaracnóidea | Início súbito<br>Pode ser isolado ou associado a déficits neurológicos focais | |
| Trombose do seio dural | Cefaleia não específica: na maioria das vezes difusa, progressiva e grave, mas pode ser unilateral e súbita ou leve e migranosa | Muito enganador. Uma cefaleia persistente recente deve levantar suspeitas, particularmente na presença de uma condição pro trombótica subjacente |
| Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior Reversível | Cefaleia acompanhada por alterações do estado mental, distúrbios visuais ou cegueira, convulsões e achados de neuroimagem de edema cortical e subcortical | Raramente ocorre sem convulsões<br>Frequentemente associado com encefalopatia hipertensiva, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, insuficiência renal, terapia imunossupressora ou quimioterapia |

Fonte: Adaptado de Peralta (2017)[4]

## Tratamento

### Fármacos

Com o objetivo de aumentar a produção de líquor e reduzir as dores, analgésicos como o paracetamol são administrados juntamente com o repouso ao leito, com cabeceira a zero grau, ou com a hidratação generosa no tratamento da CPPD[9]. Além desses, vários fármacos têm sido estudos para esta finalidade.

A cafeína mostrou-se eficaz na redução da cefaleia e também minimizou a necessidade de tratamentos suplementares[10].

A Gabapentina foi comparada ao placebo e à Ergotamina mais placebo, e mostrou-se eficaz na diminuição nos escores de gravidade da dor[10].

A Hidrocortisona, quando comparada ao placebo ou ao tratamento conservador, também revelou uma diminuição nos escores de gravidade da dor[10].

As Xantinas também mostraram uma diminuição nos escores de gravidade da dor quando em comparação com o Acetaminofeno ou com tratamento conservador. Sendo a Teofilina o protótipo no tratamento seguro e eficaz para a CPPD. Esta opção pode ser tentada nos pacientes antes de se usar qualquer técnica invasiva[10,11].

**Abordagem invasiva**

A inserção de um cateter intratecal após punção dural é uma medida eficaz, que reduz significativamente a incidência de CPPD e também diminui a necessidade de um adesivo sanguíneo epidural, mais conhecido como *blood patch*, em pacientes obstétricas[12].

***Adesivo sanguíneo epidural ou Blood Patch***

Em relação ao adesivo sanguíneo epidural, a alternativa mais invasiva no tratamento da CPPD, sua eficácia é comprovada. No entanto, um percentual significativo dos pacientes necessitam de um segundo adesivo sanguíneo e, por vezes, até um terceiro para alívio da dor. Apesar disso, a necessidade de repetição do procedimento não deve ser considerada como uma falha do mesmo, pois deve ser avaliado individualmente a intensidade da cefaleia e outros fatores de risco que cada paciente apresenta. [13,14].

A prática padrão exige administração de sangue durante o procedimento até que o paciente se queixe de dor ou até que 30 ml tenha sido administrado. Esse procedimento deve ser evitado logo após a punção dural ou logo no início dos sintomas da cefaleia, pois isto está relacionado a maior probabilidade do paciente necessitar de um novo adesivo. Os autores sugerem um tempo ideal de 24 a 72 h para a realização do adesivo sanguíneo[13,14].

As complicações comuns do procedimento incluem dor nas costas no local da injeção, irradiando para os membros inferiores, infecção epidural, bradicardia, paralisia do nervo craniano e síndrome da cauda equina[13,14].

**Prevenção**

Não foram encontradas evidências que sugerissem que a cabeceira a zero grau após a punção dural reduzisse o risco de CPPD. No entanto, a mobilização tardia pode ser clinicamente útil na redução da dor[15,9].

Em relação a fluidoterapia venosa, apenas um estudo forneceu dados sobre a incidência da condição, mas não foram encontrados efeitos benéficos associados a essa medida. No entanto, o estudo esclarece que a fluidoterapia é inócua e pode ser adotada sem acarretar prejuízo temporal na alta hospitalar[15].

A Dexametasona, não mostrou benefícios na prevenção da CPPD, podendo até aumentar sua incidência nas primeiras 24 h. Acredita-se que isso ocorra pelo efeito anti-inflamatório da droga, que pode inibir a inflamação e aumentar o tamanho do orifício dural, resultando em um efluxo persistente de líquor, e, assim reduzindo a pressão intratecal e aumentando a incidência de CPPD[16].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho reúne as principais e mais recentes contribuições do meio científico para o presente tema. Assim, foram analisadas as informações que associavam a raquianestesia com a cefaleia e revisados os melhores tratamentos propostos para esta complicação. Em meio a tamanha abrangência de opiniões, fica claro a importância do assunto. Os estudos que abordam o tratamento para a cefaleia pós-punção são bem evidenciados e deixam claro a proposta terapêutica que devemos seguir frente a um caso de CPPD. No entanto, considerando-se o contingente de pacientes acometidos, não é indispensável a realização de novos estudos científicos que possam tornar o pós-operatório ou o puerpério imediato, no caso dos centros obstétricos, mais palatáveis.

No que cerne a profilaxia da CPPD, não foi evidenciado que a cabeceira a zero grau seja um medida eficaz no combate desta afecção. Portanto, o paciente pode ficar livre no leito, na posição que lhe for mais cômoda. Essa retificação torna-se importante, principalmente nos centros obstétricos, onde as mães muitas vezes ficam desconfortáveis para amamentar os recém-nascidos, prejudicando a lactação e o vínculo do binômio mãe-filho.

A respeito da terapêutica instituída nesses casos, evidenciou-se uma hierarquização no tratamento farmacológico, iniciando a conduta com analgésicos simples, como paracetamol, e hidratação generosa associados a corticoides, seguindo com implementação de Xantinas, até chegar no tratamento mais invasivo, o adesivo sanguíneo epidural. Destaca-se neste momento, onde a paciente, de fato, já apresenta CPPD, o uso da cabeceira a zero grau como atenuante da gravidade da dor.

## REFERÊNCIAS

1. Roos C, Concescu D, Appa Plaza P, Rossignol M, Valade D, Ducros A. [Post-dural (post-lumbar) puncture syndrome. Review and retrospective study at an emergency headache centre]. Rev Neurol (Paris). 2014; 170(6-7):407-15.
2. Sachs A, Smiley R. Post-dural puncture headache: the worst common complication in obstetric anesthesia. Semin Perinatol. 2014; 38(6):386-94.
3. Sjövall S, Kokki M, Turunen E, Laisalmi M, Alahuhta S, Kokki H. Postdural puncture

headache and epidural blood patch use in elderly patients. J Clin Anesth. 2015; 27(7):574-8.
4. Peralta F, Devroe S. Any news on the postdural puncture headache front? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017; 31(1):35-47.
5. Park S, Kim K, Park M, Lee U, Sim HS, Shin IS et al. Effect of 24-Hour Bed Rest versus Early Ambulation on Headache after Spinal Anesthesia: Systematic Review and Meta-analysis. Pain Manag Nurs. 2018; 19(3):267-276.
6. Khlebtovsky A, Weitzen S, Steiner I, Kuritzky A, Djaldetti R, Yust-Katz S. Risk factors for post lumbar puncture headache. Clin Neurol Neurosurg. 2015; 131:78-81.
7. Dodge HS, Ekhator NN, Jefferson-Wilson L, Fischer M, Jansen I, Horn PS et al. Cigarette smokers have reduced risk for post-dural puncture headache. Pain Physician. 2013; 16(1):E25-30.
8. Zorrilla-Vaca A, Makkar JK. Effectiveness of Lateral Decubitus Position for Preventing Post-Dural Puncture Headache: A Meta-Analysis. Pain Physician. 2017; 20(4):E521-E529.
9. Culhacı ÖS, Avşar G. Effect of Head and Neck Immobilization on Postspinal Headache: A Randomized Controlled Trial. J Perianesth Nurs. 2017; 32(4):302-311.
10. Basurto Ona X, Martínez García L, Solà I, Bonfill Cosp X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (8):1-49.
11. Mahoori A, Hassani E, Noroozinia H, Javaheri N, Hatami S. Theophylline versus acetaminophen in the treatment of post-dural puncture headache (PDPH). Middle East J Anaesthesiol. 2013; 22(3):289-92.
12. Deng J, Wang L, Zhang Y, Chang X, Ma X. Insertion of an intrathecal catheter in parturients reduces the risk of post-dural puncture headache: A retrospective study and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12(7):e0180504.
13. Scavone BM. One patch or more? Defining success in treatment of post-dural puncture headache. Int J Obstet Anesth. 2017; 29:5-7.
14. Che X, Zhang W, Xu M. Continuous epidural pumping of saline contributes to prevent and treat postdural puncture headache. J Clin Anesth. 2016; 34:154-8.
15. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3:1-67.
16. Yang B, Li DL, Dong P, Zhang XY, Zhang L, Yu JG. Effect of dexamethasone on the incidence of post-dural puncture headache after spinal anesthesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a meta-analysis. Acta Neurol Belg. 2015 Mar; 115(1):59-67.

# COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA DE CATARATA, NAS TÉCNICAS FACOEMULSIFICAÇÃO E EXTRAÇÃO EXTRACAPSULAR MANUAL.

*COMPLICATIONS AFTER CATARACT SURGERY, IN THE TECHNIQUES PHACOEMULSIFICATION AND MANUAL EXTRACAPSULAR EXTRACTION*

***Artur G Junqueira[1], José Eduardo C Gircys[2].***

Descritores: Complicações, catarata, facoemulsificação, extração extracapsular manual.
*Keywords: Complications, cataract, phacoemulsification, manual extracapsular extraction.*

**RESUMO**

**Introdução:** A catarata é condição comum com o avançar da idade, e a cirurgia de catarata é um dos procedimentos mais realizados no mundo. Evoluiu de forma exorbitante nas últimas décadas e consiste em procedimento extremamente seguro, entretanto não está completamente a salvo de complicações, que podem estar relacionadas ao procedimento ou ao período pós-cirúrgico. O conhecimento das complicações e das vantagens e desvantagens das técnicas mais empregadas, Extração Extracapsular Manual (EEM) e Facoemulsificação (FACO), permite melhor manejo do ato cirúrgico e eleição do método para cada paciente. **Objetivos:** comparar a eficácia e segurança do emprego das técnicas levando em consideração a gravidade e incidência das complicações, além de possíveis fatores predispoenetes e determinantes para sua ocorrência. **Métodos:** revisão bibliográfica nas bases de dados PUBMED, GOOGLESCHOLAR, SCIELO, e selecionados artigos pertinentes à análise de ambas as técnicas. **Resultados:** nota-se uma ampla gama de complicações inerentes aos procedimentos e o constante desenvolvimento de técnicas para diminuir sua incidência. **Conclusão:** conhecer as complicações e fatores relacionados a elas é imprescindível para um bom cirurgião, uma vez que a tomada de decisão para corrigi-las, seja no período intra ou pós-operatório, é crucial para um bom prognostico e alcance de acuidade visual adequada.

**ABSTRACT:**

**Introduction:** Cataracts are common condition with the onset of age, and cataract surgery is one of the most accomplished procedures in the world. It has evolved exorbitantly in the last decades and it consists in and extremely safe procedure, however

it's not completely safe from complications, that can be linked to the procedure itself of after the surgery. The knowledge of it's complications, benefits and disadvantages of the most commonly used techniques, Manual Extracapsular Extraction or Phacoemulsification, allow the patient to undergo surgery safely and allow to chosen the right procedure. **Objectives:** compare the safety of the use of both techniques, considering the inherent complications and the leading causes of these complications. **Methods:** bibliographic review in the databases PUBMED, GOOGLESCHOLAR, SCIELO, and relevant articles for analysis of both techniques. **Results:** we note a variable range of inherent complications to the procedure and the constant development of techniques to reduce their incidence. **Conclusion:** Knowing how the complications and related factors occurs is indispensable for the good surgeon, as the right choice of decision to work around these complications keeps the crucial factor to a good prognosis and the reach of adequate visual acuity.

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de catarata é o procedimento cirúrgico mais comumente realizado no mundo ocidental em pacientes cima de 65 ano de idade (1). Historicamente, a Extração Extracapsular Manual de Catarata ganhou espaço na década de 1950, quando foi compreendido que incisões menroes seriam mais benéficas aos pacientes, e os procedimentos extracapsulares ganharam espaço sobre os intracapsulares, até então os mais populares (2).

As primeiras descrições anatômicas do cristalino datam de 400 a.C, e mesmo contendo equívocos devido à falta de instrumentos para estudá-la, há registros de procedimentos. A era moderna da cirurgia de catarata originou-se a partir do século XVIII, com Jacque Daviel descrevendo a extração do cristalino, técnica que ficou conhecida como Extração Extracapsular, a evolução tecnológica com o desenvolvimento do microscópio cirúrgico e de técnicas com ultrassom, como a facoemulsificação, trouxe um grande salto para a cirurgia de catarata. Após a década de 1960, a facoemulsificação ganhou espaço, por ter como características básicas incisões menores, aspiração do critalino e por conter um sistema fechado, que leva a menor índice de complicações relacionadas a alterações estruturais durante o procedimento (3).

Não há completo consenso na fisiopatologia do aparecimento da catarata, mas exitem vestígios que o extresse oxidativo exerça papel importante no seu desenvolvimento, com alteração irreversível das estruturas proteicas do cristalino, a

catarata pode ter variações de acordo com seu local de aparecimento inicial, por exemplo, ao ter sua gênese na região cortical do cristalino leva a maior opacidade anterior (4).

A catarata é condição comum em idade avançada, se não corrigida determina perda importante da acuidade visual do indivíduo, o tratamento proposto é sempre cirúrgico e o cerne do problema parece ser o acesso dos pacientes à cirurgia (5).

## OBJETIVOS

Comparar a segurança e eficácia da cirurgia de catarata das técnicas facoemulsificação e extração capsular manual, tendo em vista as complicações intra-operatórias e pós-operatórias, considerando a literatura internacional. Esse artigo não propõe contemplar todas as complicações da cirurgia, mas sim analisar as mais incidentes e mais graves.

## MÉTODOS

Esse estudo consiste numa revisão sistemática das complicações da cirurgia de catarata moderna, em duas das mais comuns técnicas dessa cirurgia. Foi realizada a leitura e interpretação de diversos artigos pesquisados nas plataformas PUBMED e GOOGLE, nas línguas portuguesa e inglesa.

A primeira pesquisa consistiu na pesquisa das complicações da catarata nas técnicas facoemulsificação e extração extracapsular seguida de subsequentes pesquisas sobre as complicações, ruptura capsular posterior, deiscência zonular, hemorragia supracoroidal, opacificação capsular posterior, pressão intra-ocular elevada, edema macular cistóide, descolamento retinal e endoftalmite.

## DISCUSSÃO

### Extração Extracapsular Manual

A extração extracapsular manual (EEM) ganhou popularidade no período após a Segunda Guerra Mundial, acompanhando o desenvolvimento tecnológico de microscópios cirúrgicos e a introdução das Lentes intra-oculares (LIO), progrediu de forma que as incisões se tornaram cada vez menores. A extração extrcapsular, mantendo a capsula posterior intacta logo ganhou popularidade, visto que estava relacionada a menores índices de vazamento de humor vítreo e permitia um melhor acoplamento das LIO na superfície posterior da capsula posterior (6).

É mais barata que a facoemulsificação, que além de possuir altos custos de

equipamentos, necessita de manutenção constante e onerosa ao procedimento, além de tudo, a extração capsular manual precisa apenas de um equipamento dispendioso, que é o microscópio eletrônico, que pode ter como fonte de energia um gerador externo, enquanto que a facoemulsificação necessita de energia elétrica constante (7).

Uma desvantagem da EEM é a necessidade de sutura da incisão, que são relativamente maiores que as da Facoemulsificação, a sutura gera uma variação maior do eixo de inclinação corneana, levando a uma maior alteração do astigmatismo induzido pela cirurgia, quando comparado a faco. Casos de catarata muito dura necessitam de incisões maiores e mais sutura, quando possível, técnicas sem sutura mostraram melhor previsibilidade dos resultados e parecem ser uma importante vantagem da faco sobre a EEM. Técnicas de extração extracapsular manual que não envolvem sutura da incisão levam a uma recuperação mais rápida da acuidade visual e estão relacionadas a menos alteração no astigmatismo induzido pela cirurgia (8).

**Facoemulsificação**

Posto que a facoemulsificação (FACO) comporta incisões menores, ela detém diversas vantagens, como o adequado manejo da câmara anterior que permite criação de um sistema fechado, que permite o controle da pressão intra-ocular, sucedendo menores chances de hemorragia supracoroidal, e em caso de ruptura de capsular posterior durante o procedimento, diminui o risco de vazamento de humro vítreo, visto que a pressão intra-ocular é melhor regulada, e retira microfragmentos após emulsificação do cristalino com técnica de ultrassom. Além disso, menores incisões permitem recuperação mais precoce, e em caso de complicações pós-operatórias como descolamento retinal ou hemorragias intra-oculares outros procedimentos com vitreoctomia pode ser realziada de forma mais segura, já que o risco de reabertua da incisão da cirurgia de catarata é menor. Não obstante, a técnica por facoemulsificação exige, além de maior aparato técnológico, experiência do cirurgião, já que sua curva de aprendizado é considerada íngreme. Ademais, o custo da tecnologia é empecilho em regiões com limitações financeiras e tecnológicas (6).

Após 06 meses de acompanhamento, a acuidade visual foi melhor nos pacientes submetidos a facoemulsificação, uma explicação plausível parece ser a maior incidência de opacidade capsular posterior, uma das complicações pós-operatórias mais comuns e determinante importante na queda de acuidade visual, além disso, o material das LIO flexíveis utilizados na FACO permite menores incisões e consequentemente menor índice de complicações (7).

**Complicações Intra-operatórias**

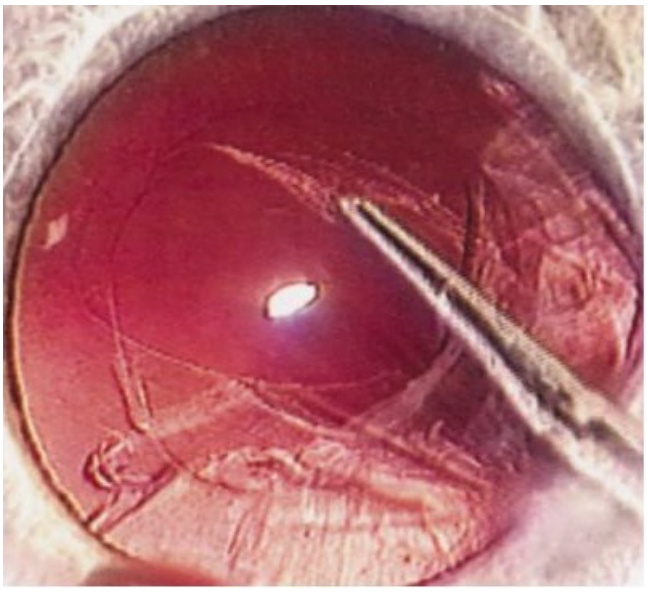
Ruptura capsular posterior

Apesar da evolução da cirurgia de catarata, a Ruptura capsular posterior (RPP) permanece como uma das principais complicações intra-operatorias, incidindo em até 5% das cirurgias e aumentando de forma relevante o risco de prolapso de humor vítreo, retenção de fragmentos do cristalino, edema macular cistóide, descolamento retinal, endoftalmite, elevação de pressão intra-ocular, aumento de inflamação intra-ocular durante o procedimento, hemorragia supracoroidal e edema corneano, basicamente é fator de risco para quase todas as complicações da cirurgia moderna de catarata. Quando ocorre, é crucial que o cirurgião seja capaz de evitar sua propagação e vazamento e humor vítreo, a experiência é um dos fatores mais importantes para sua contenção (9).

Apesar de aumentar consideravelmente o risco de outras complicações mais severas, a RPP, na maioria dos casos, não levo a deterioração da acuidade visual dos pacientes, e os fatores que determinaram esses bons resultados são a precoce detecção da RPP, e instituição de técnica meticulosa na vitreoctomia para prevenir as complicações, além da adequada inserção da LIO, que deve ter uma incisão minimizada ao máximo (10).

A figura 01 abaixo representa a visão por um microscópio cirúrgico de uma ruptura de cápsula posterior na extração extracapsular manual de catarata.

**FIGURA 01: RUPTURA DE CÁPSULA POSTERIOR:**



Fonte:https://www.webeyeclinic.com/content/articles/2016/3/6/Posterior%20Capsule%20Rupture%20During%20Cataract%20Surgery_680x376.jpg

**Hemorragia supracoroidal:**

A hemorragia supracoroidal (HS) é definida como o acúmulo de líquido no espaço supracoroidal. Pode ocorrer no período intraoperatório ou pós-operatório, e pode ser composto por sangue exclusivamente ou transudato, além de uma mistura de ambos. Resulta da manipulação direta das estruturas oculares e rompimento de veias e artérias do espaço supracoroidal e a quantidade de líquido extravasado é diretamente proporcional pelo tamanho dos vasos rompidos e de condições como altas pressões intra-oculares. A identificação de fatores de risco para HS permite que o cirurgião se prepare para lidar com essa condição e permite suspeição precoce. A idade avançada e presença de glaucoma são fatores de risco importantes, por elevar a fragilidade dos vasos supracoroidais, além disso, condições com arterioesclerose e estados inflamatórios predispões para sua ocorrência (11).

É uma complicação eventualmente desastrosa, entretanto sua incidência menor que 0.1%. Um dos fatores associados mais importantes é a hipotonia ocular durante a cirurgia, que ocorre majoritariamente durante a remoção do cristalino. Na extração extracapsular manual a hipotonia ocular é inevitável e o uso de substâncias viscoelásticas para manter a anatomia das estruturas oculares é imprescindível. Na facoemulsificação, essa manutenção das etruturas também é fundamental, e é realizada também por susbstâncias viscoelásticas antes de iniciar a irrigação e aspiração do conteúdo remanescente da capsula posterior, além do tipo de incisão realizado que permite um efeito de tamponamento e diminui o risco de ocorrência de HS. Portanto a facoemulsificação parece ser procedimento de escolha em pacientes com alto risco para desenvolvimento de hemorragia, como condições prévias predispoentes oculares e doenças sistêmicas que cursam com fragilidade vascular e estado inflamatório (10).

**Complicações Pós-operatórias:**

Astigmatismo Induzido Cirurgicamente:

O controle do Astigmatismo Induzido Cirurgicamente (AIC) é um dos fatores, atualmente, mais importantes na determinação de boa acuidade visual para os pacientes. O AIC é influenciado por fatores como o formato da incisão, comprimento da incisão, local da incisão (limbo, esclera ou córnea) e a decisão de realizar ou não a sutura, que são definidas por critérios como presença e grau de astigmatismo pré-operatório e o tipo de cirurgia que será realizada (11).

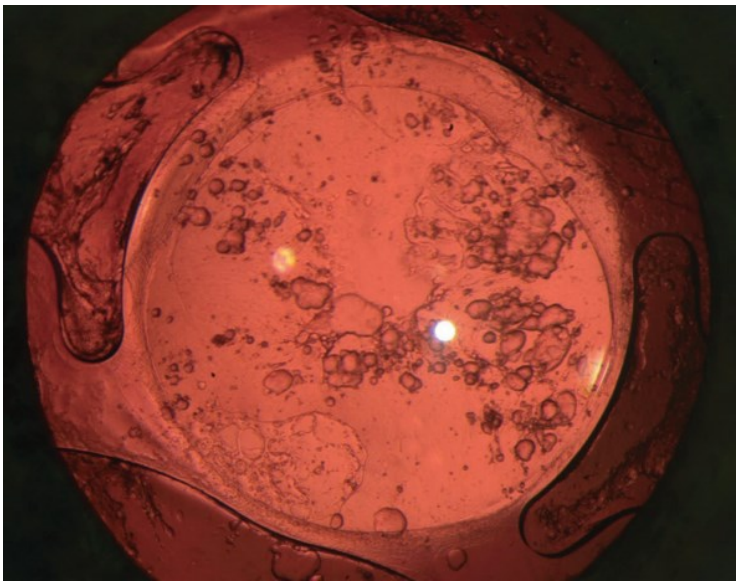
Opacificação capsular posterior:

A Opacificação capsular posterior (OCP) é a complicação mais comum da cirurgia

de catarata, cerca de 50% dos pacientes que foram submetidos à cirurgia de catarata carecerão de tratamento para essa complicação em até 03 anos da cirurgia. Sua fisiopatologia expressa-se na impraticabilidade da remoção total das células epiteliais do cristalino, dessa forma invariavelmente restam células na superfície da cápsula posterior, essas células sofrem metaplasia e se proliferam, estendendo-se por toda a superfície da capsular posterior, até ocorrer sua opacificação. Seu tratamento pode ser realizado por capsulotomia com laser YAG, entretanto esse procedimento acarreta maior risco de pressão intra-ocular elevada, edema macular cistóide e descolamento retinal. Atualmente, sua prevenção durante a cirurgia consiste no gradativo desenvolvimento do material e design biconvexo das lentes intra-oculares (LIO), que se destinam à supressão do qualquer espaço entre a LIO e a superfície da capsula posterior, impedindo a chegada de células remanescentes do epitélio do cristalino (12).

Em razão de ser a complicação mais frequente da cirurgia de catarata, há diversos métodos e técnicas que visam reduzir sua incidência. Quanto menor o tempo e quanto mais gentil a manipulação do olho durante a cirurgia menor é a resposta inflamatória, que representa papel crucial na proliferação e metaplasia das células residuais do cristalino. Além disso, outro pilar na prevenção da OCP é a completa remoção das células remanescentes, por exemplo pela técnica de hidrodissecção, que consiste numa espécie de lavagem das células remanescentes, diminuindo a incidência da OCP. O conceito de “sem espaço, sem células” é sem dúvida uma das bases da fabricação das LIO (12).

**A Figura 02 abaixo mostra opacificação capsular posterior vista do microscópio cirúrgico.**



Fonte: Franzco EC, Mahroo OAR, Spalton DJ. Ophthalmology, St Thomas Hospital. 2010, p 382.

Pressão intra-ocular elevada:

A pressão intra-ocular (PIO) elevada tem pico de incidência em 3 a 7 horas após o procedimento cirúrgico, e persiste por cerca de 24 horas. É comumente definida por pressões intra-oculares de 30mmHg ou por um aumento de 50% na PIO, e é especialmente grave em pacientes com glaucoma prévio, por causar mais lesão ao nervo óptico. Durante a cirurgia é comum o uso de substâncias viscoelásticas para manter o espaço no olho para introdução das LIO, além disso essas substâncias protegem o endotélio corneano e aumentam o tamanho da pupila, facilitando a introdução das LIO, e o material dessas substâncias tem papel importante no tempo de sua permanência intra-ocular, que acarreta maior risco de desenvolvimento de PIO elevada, o tipo de incisão interfere diretamente na PIO e a experiência e habilidade do cirurgião previnem diretamente maiores aumentos da PIO (13).

O aumento da PIO é atribuído a outros fatores, como inflamação, distorção anatômica durante o procedimento e bloqueio da malha trabecular, responsável por drenar o humor aquoso do olho, diversas substâncias têm sido usadas para sua prevenção, nenhuma com resultados totalmente satisfatórios. Todavia, uma das mais eficazes é a acetazolamida pré-operatória, que demonstrou ser a mais eficzar nas prevenções de elevação da PIO. Ademais, não há diferença no risco de desenvolvimento de elevação da PIO nas técnicas ECCE e FACO (14).

Edema macular cistóide:

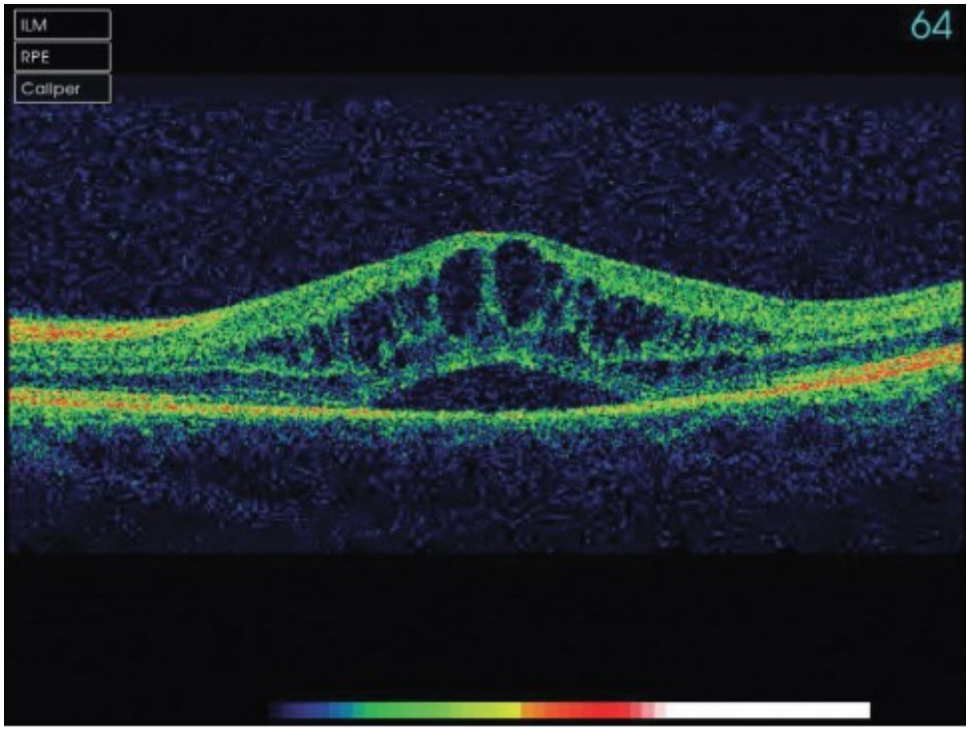
O Edema macular cistóide (EMC) resulta da má distribuição do líquido intravascular localizado na mácula, o extravasamento vascular local aumenta a espessura da mácula, que pode progredir para o aparecimento de exapansões cistóides, que tendem a ser deletérios à acuidade visual, entretanto, o EMC pode não apresentar diminuição da acuidade visual, mas mesmo assim estar presente, o exame de angiografia fluorescente é o padrão-ouro na confirmação do diagnóstico (15).

Apesar de casa vez menos invasiva, a inflamação produzida pela cirurgia de catarata parece ser o fator desencadeante do edema macular cistóide (EMC), também conhecida como Sìndrome de Irvine-Grass, a inflamação secundária à manipulação das estruturas oculares leva à vasodilatação e perturbação da barreira hematoretiniana, esse aumento da permeabilidade vascular leva ao acúmulo de líquido na retina, deflagrando a EMC, que clinicamente cursa com diminuição da acuidade visual (16).

Sua incidência aumenta na presença de outras complicações, como trauma de íris, deslocamento de LIO, RCP, restos de fragmentos no humor vítreo, entre outros. A

instituição de profilaxia com AINEs ou corticóides é controversa, mas deve ser particularmente destacada para pacientes que possuem fatores de risco importantes, como pacientes com história de uveíte, e pacientes com condições que cursam com inflamação sistêmica, como diabetes melito e doenças cardiovasculares. A grande discussão reside na terapêutica do EMC, que em suma consiste na utilização de AINEs tópicos associados ou não a corticoesteróides (17).

A figura 03 abaixo mostra o edema macular cistóide vista pela “Ocular coherence tomographic”, técnica que visualiza com relosução micrométrica.




Fonte: Franzco EC, Mahroo OAR, Spalton DJ. Ophthalmology, St Thomas Hospital. 2010, p 383.

Descolamento retinal:

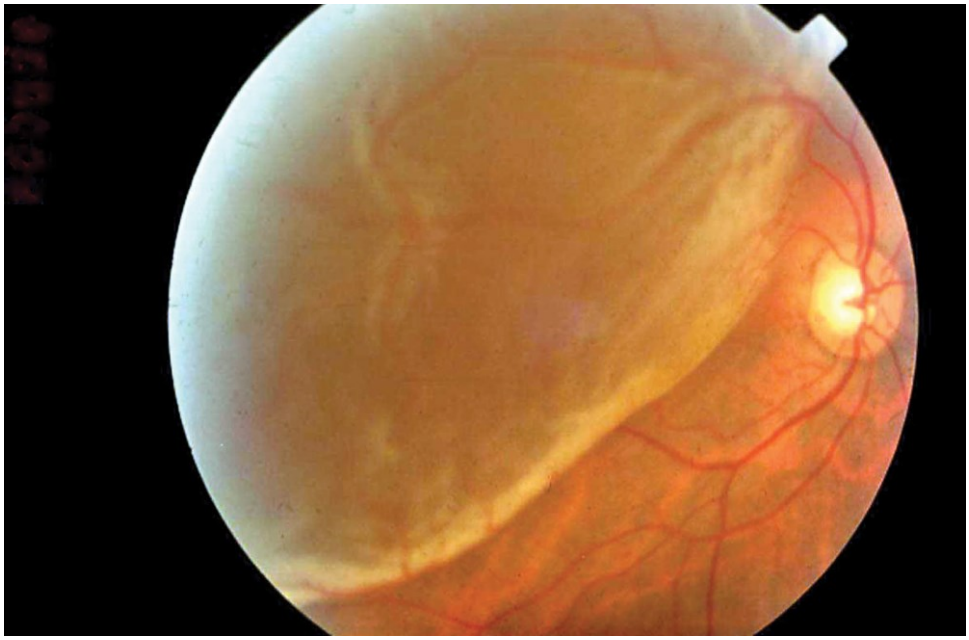
O Descolamento retinal (DR) consiste na secessão da retina neurossensorial (RN) e do epitélio pigmentar da retina (EPR), que são adstritos por forças mecânicas e metabólicas. As forças mecânicas são ainda subdivididas em intrínsecas ao espaço subretinal (ES) e extrínsecas ao espaço subretinal. As extrínsecas baseiam-se nas forças exercidas pelo humor vítreo, que exerce pressão constante sobre a retina, resistindo de forma eficiente a seu vazamento e servindo inclusive como mecanismo de defesa contra rupturas na retina, prevenindo seu descolamento e conservando a adesão entre o RN e o EPR. As forças intrínsecas constituem-se na matriz interfotoreceptora entre a RN e a EPR que funciona como uma espécie de cola, e interdigitações entre o EPR e as células fotoreceptoras que parecem funcionar como forças de fricção e adesão entre as camadas. As forças metabólicas incluem a oxigenação, uma vez que após a

morte ou em casos de isquemia a agregação entre as camadas deteriora-se profusamente, a relevância dos fatores metabólicos é percebida também pela interferência de diversas drogas que interferem com o pH e transporte dos fluídos da EPR (18).

A probabilidade de DR aumenta quase de forma linear ao longo dos anos, com maior incidência em homens, idosos jovens, alto grau de miopia e aumento do eixo axial do olho, com chances de DR de 0.27%, 0.71%, 1.23%, 1.58% e 1.79% ao longo de, respectivamente, 1, 5, 10, 15 e 20 anos após a cirurgia de catarata, sem diferença entre as técnicas EECC e FACO (19).

As características prévias dos pacientes são cruciais para o risco de DR, assim como as complicações intra-operatórias. Cerca de 1/3 dos casos de DR são diretamente relacionados a presença de fissura na capsula posterior, além de outros fatores, como deiscência zonular, DR no olho oposto, eixo axial >23mm e sexo masculino, além da idade jovem, uma vez que acima de 64 ano de idade o risco diminui gradativamente para cada década de vida do indivíduo (20).

A figura 04 abaixo mostra, vista pelo microscópio cirúrgico região que apresenta descolamento retinal.



Fonte: http://s160131.gridserver.com/wp-content/uploads/2013/04/5618386657_6287d27170_o.jpg

Endoftalmite:

A endoftalmite é inflamação da câmara anterior ou posterior do olho e pode ser estéril ou associada à infecção, é rotineiramente usada como sinônimo de infecção intra-ocular, pode decorrer de trauma ocular, inflamação sistêmica ou mais comumente como

complicação de cirurgia de catarata. Oitenta por cento dos casos de endoftalmite ocorrem nas seis primeiras semanas após a cirurgia, e sua fisiopatologia consiste na inoculação de bactérias pela incisão cirúrgica, sendo as pálpebras e a conjuntiva as mais comuns fontes dessas bactérias, e a maioria dos casos são causados pela *Staphylococcus epidermidis,* além de outras bactérias como estafilo coagulase-negativo. A diminuição da contaminação é realizada pelo uso de antibióticos tópicos perioperatórios, especialmente fluoroquinolonas, vancomicina e aminoglicosídeos (21).

Os fatores de risco mais importantes para desenvolvimento da endoftalmite não foram o tipo de antibiótico escolhido, nem se o uso foi tópico ou intra-ocular, mas sim condições dos pacientes, como imunosupressão, diabetes melito, obstrução do sistema lacrimal, e ocorrência de complicações intra-operaórias. Embora o tipo de antibiótico e a dosagem não sejam bem estabelecidas, é consenso que a introdução intra-ocular de antibiótico e a aplicação de iodo-polvidine na conjuntiva diminuíram significativamente o risco de desenvolvimento de endoftalmite (22).

A figura 05 abaixo mostra um olho com endoftalmite com presença de hipópio (secreção purulenta) na câmara anterior do olho.

Fonte: https://www.asrs.org/content/images/cms/rib.endophthalmitis.16250.kaiser.Fs23.png/img-full.ImageHandler.

**CONCLUSÕES OU CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Após análise dos artigos eleitos para revisão bibliográfica, está claro que o conhecimento das complicações da cirurgia de catarata é determinante para seu correto manejo e realização, uma vez que fatores predisponentes e determinantes das complicações podem ser evitados e administrados da melhor forma objetivando o melhor prognóstico para o paciente.

Independente da técnica empregada, os resultados são satisfatórios nas mãos de um cirurgião experiente, entretanto, a extração extracapsular manual é significativamente mais rápida de ser realizada, menos onerosa e menos dependente de tecnologia do que a facoemulsificação, e portanto, parece ser o procedimento de escolha em países ou regiões em desenvolvimento, enquanto a facoemulsificação é escolha em regiões ou países ricos.

**REFERÊNCIAS**

1. Michels RG, Wilkinsn CP, Rice TA. Retinal Detachment. St Louis: CV Mosby. 1990, 172-91.
2. Linebarger EJ, Hardten DR, Stah, GK, Lindstrom RL. Phacoemulification and Modern Cataract Surgery. Urvey of Ophtalmology. 1999, 44(2), 123-47.
3. Souza EV, Rodrigues MLV, Souza NV; História da cirurgia de catarata. Ribeirão Preto – SP. 2006, 39(4): 587-90.
4. Jesus DA. Caracterização objetiva da catarata com recurso a técnicas por ultrassons. Coimbra. 2012, (4) 112-29.
5. Thompson JR. Cataract Surgery. University of Birmingham. 2004; 635-70.
6. Hersch P, Zarbin, M. Diagnostic surgical techniques peter hersh. American Journal of ophthalmology. 2012, (6) 38-45.
7. Ruit S et al. A prospective randomized clinical trial of phacoemulification vs manual suturelss small incision extracapsular cataract surgery in nepal. American Journal of Ophthalmology. 2007, 143(1) 32-38.
8. Jensen KM, Barlinn B, Zimmerman H. Astigamtism reduction: No-stich 4.0mm versus sutured 12.00mm clear corneal incisions. Journal of Cataract Refractive Surgery. 1996, 22: 1108-12.
9. Hong AR, Sheybani A, Huang AJ. Intraoperative management of posterior capsular rupture. Current Opinion in ophthalmology. 2015, 26(1): 16-21.
10. Trinavarat A, Vichaiboon N. Visual outcome after cataract surgery complicated by posetrior capsule rupture. Journa Medical Assiciation Thailand. 2012, 95: 30-35.
11. Davison JA. Acute intraoperative suprachoroidal hemorrhage in extracapsular cataract surgery. Journal of Cataract Surgery. 1986, 12: 606-22.
12. Hashemi M et al. The Location of Incision in cataract surgery and its impact on induced astigmatism. Co-Ophthalmologists. 2016, 27(1): 58-64.
13. Spalton DJ. Posterior capsular opacification after cataract surgery. Royal College of Ophthalmologists. 1999, 13: 489-92.
14. Grzybowski A, Kanclerz P. Early posoperative intraocular pressure elevation following cataract surgery. Department of Ophthalmology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn. 2019, 30(1): 56-62.
15. Byrd S, Singh K. Medical control of intraocular pressure after cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 1998 24 (11): 1493-97.
16. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. Transactions of the American Ophthalmology Society. 1998,

96: 557-634.
17. Wielders LHP et al. Treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2017, 4(2): 276-84.
18. Carricondo PC, Abalem MF, Machado CG, Kara N. Profilaxia e tratamento do edema macular cistóide após cirurgia de catarata. Revista Brasileira de Oftalmologia. 2015, 74 (2) 113-8.
19. Ghazi NG, Green WR. Pathology and pathogenesis of retinal detachment. Eye London. 2002, 16(4): 411-21.
20. Erie JC, Raebecker ME, Baratz KH, Schleck CD, Robertson DM. Risk of retinal detachment after cataract extraction 1980-2004. Transactions of the American Ophtalmology Society. 2006, 104: 167-75.
21. Tuft SJ, Minassian D, Sullivan P. Risk factors for retinal detachment after cataract surgery. Ophtalmology. 2006, 113(4) 650-6.
22. Gower EW, Lindsley K, Nanjii AA, Leyngold I, McDonell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophtalmitis after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017, (2) 1-43.
23. Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F Endophtalmitis in cataract surgery. American Academy of Ophtalmology. 1999, 106(10): 1869-77.

# DETECÇÃO PRECOCE DE ANORMALIDADES CARDÍACAS EM HIPERTENSOS

## *ELETROCARDIOGRAM AND CARDIAC ABNORMALITIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS*

***Camille S. Andrade[1]; José E. C. Gircys[2]***

Descritores: Eletrocardiograma, Hipertensão, Hipertrofia Ventricular Esquerda
*Keywords: Electrocardiogram, Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy*

**RESUMO**

**Introdução:** A hipertensão está diretamente relacionada com a alta prevalência de doenças cardiovasculares e mortalidade na população mundial. **Objetivos:** Analisar o impacto da detecção precoce de anormalidades cardíacas e eletrocardiográficas em pacientes hipertensos, assim como investigar importância do eletrocardiograma como exame de rastreio, comparativamente a outros métodos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, a partir das bases de dados Scielo e Pubmed, no período de 20 de setembro de 2018 a 20 de outubro de 2018, pelo uso dos descritores "eletrocardiograma", "hipertensão", "achados eletrocardiográficos" e "prevalência" e suas respectivas traduções em inglês. **Resultados e discussão:** A detecção precoce de lesão em órgãos alvo reduz a frequência dos desfechos graves relacionados à hipertensão. Para avaliação do sistema cardiovascular o eletrocardiograma é o primeiro exame recomendado a ser realizado após o diagnóstico de hipertensão, com a finalidade de reconhecer a presença de hipertrofia ventricular esquerda e outras alterações relacionadas à hipertensão crônica o mais precocemente possível. Apesar de não ser o exame mais sensível, é o mais custo-efetivo. **Considerações finais:** Não seguir as recomendações das diretrizes sobre o manejo do paciente hipertenso traz repercussões importantes para o indivíduo e para a saúde publica. Os esforços devem ser voltados para o reconhecimento e correção dos fatores que levam a falha da detecção precoce das lesões em órgãos-alvo nessa população.

**ABSTRACT**

**Background:** Hypertension is directly related to the high prevalence of cardiovascular

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. andradejsm@gmail.com
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

diseases and mortality in the world Population. **Aims:** To analyze the impact of the early detection of cardiac and electrocardiographic abnormalities in hypertensive patients, as well as to investigate the importance of the electrocardiogram as a screening test, compared to other methods. **Methods:** A literature review was performed from the Scielo and Pubmed in the period from September 20, 2018 to October 20, 2018, using the descriptors "electrocardiogram", "hypertension", "electrocardiographic findings", and "Prevalence" and their respective English translations. **Results:** Early detection of target organ damage reduces the frequency of severe outcomes related to hypertension. To evaluate the cardiovascular system, the electrocardiogram is the first recommended examination to be performed after the diagnosis of hypertension, in order to recognize the presence of left ventricular hypertrophy and other changes related to chronic hypertension as early as possible. Although it is not the most sensitive test, it is the most cost-effective. **Conclusions:** Failure to follow the recommendations of the guidelines on the management of hypertensive patients has important repercussions for the individual and public health. Efforts should be focused on the recognition and correction of the factors that lead to the failure of the early detection of lesions in target organs in this population.

## INTRODUÇÃO

À luz da medicina, o diagnóstico é o resultado que advém de uma sequencia de processos mentais, nem sempre simples ou breves, e que requer a capacidade de resgatar memórias e associar informações acerca do problema clínico exposto. De fato, só é possível ter êxito no diagnóstico, se há conhecimento sobre aquilo que se vê. Para isso, é preciso ter o olhar treinado para detectar os desvios da normalidade nos mais diversos agravos à saúde do homem[1].

Vale ressaltar que os agravos à saúde que tem alta prevalência na população necessitam de uma atenção especial quanto ao diagnóstico, uma vez que, o reconhecimento e manejo precoce e adequado implicam em uma extensa repercussão na saúde pública. Dentro desse contexto de doenças com alta prevalência, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) se destaca por também significar um importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV). Essas, por sua vez, são os desfechos mais associados à presença de níveis tensionais acima dos recomendados por períodos prolongados e o aumento da prevalência dessas doenças na população se associa à mudança do paradigma das causas de mortalidade da população mundial.

Hoje as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) lideram a lista de causas de mortalidade e, segundo a OMS, foram responsáveis por mais de 70% das mortes no mundo em 2015 [2-3].

A fisiopatologia da hipertensão arterial cronicamente mantida envolve a injúria orgânica multissistêmica. Em geral, existem alterações vasculares presentes na base dos processos lesivos, que acometem, principalmente, coração, rins, retina e cérebro. A depender do grau dessa lesão podem surgir desfechos relacionados à hipertensão como os eventos cardiovasculares, eventos cerebrovasculares, injúria renal crônica e retinopatia hipertensiva[4].

Em decorrência dos níveis pressóricos aumentados de maneira sustentada, o coração passa por adaptações funcionais e estruturais com a finalidade de garantir as funções hemodinâmicas. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a alteração mais precoce que se desenvolve no coração e pode se manifestar clinicamente apenas com o surgimento de sintomas relacionados à progressão para insuficiência cardíaca (IC) ou síndrome coronariana aguda (SCA), o que indica que é uma condição que pode permanecer anos de maneira assintomática até ser diagnosticada muito tardiamente com associação de outras condições desfavoráveis. Em suma, a HVE é uma condição que por estar associada a doenças graves e até morte súbita exige um diagnóstico precoce, no intuito de prevenir a morbimortalidade associada[5]. Afirmativa muito mais respaldada quando se discute a regressão da HVE do que a redução[6].

Realizado o diagnostico da HAS, faz-se necessária a investigação da presença de lesão em órgãos-alvo (LOAs) através de exames de rotina, além da estratificação de risco cardiovascular, afim de nortear condutas terapêuticas mais acertadas e embasar a definição do prognóstico.[7] Recomenda-se o rastreio da presença de agravos ao coração através da realização do eletrocardiograma que, apesar de não ter a mesma acurácia que os exames de imagem para a detecção da hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo, é um exame barato e mais acessível. Elementos essenciais quando se discute saúde pública[3].

É imprescindível o conhecimento sobre quais são os achados eletrocardiográficos sugestivos de anormalidade mais comuns em pacientes hipertensos. Essa afirmativa fortalece a importância dos estudos científicos que se dispõe a determinar a prevalência das alterações mais comuns nessa população de maneira global, uma vez que, esses resultados direcionam a necessidade de realização de estudos de prevalência por serviços de saúde, com abrangência a população que é atendida no local. Ao delimitar

um perfil de acometimento, gravidade e grau de lesão de órgão alvo é possível traçar estratégias de intervenção mais eficazes[8].

Uma consideração a se fazer é que mesmo com as diretrizes que guiam como deve ser o seguimento do paciente que recebe o diagnóstico de hipertensão, muitos fatores contribuem para que parte da população não seja conduzida conforme as recomendações. Existem ainda muitas barreiras para que se consiga colocar em prática o que é definido como ideal, e consequentemente, alcançar objetivos importantes como a redução da mortalidade por doenças preveníveis[7-9].

## OBJETIVOS

### Primário

Analisar o impacto da detecção precoce de anormalidades cardíacas em pacientes hipertensos.

### Secundários

Entender a importância do eletrocardiograma para o rastreio de anormalidades cardíacas em pacientes hipertensos em comparação a outros exames.

Investigar na literatura quais são as alterações eletrocardiográficas mais comuns em pacientes hipertensos.

Investigar quais os fatores que influenciam no êxito da detecção precoce de anormalidades cardíacas em pacientes hipertensos.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados Scielo e Pubmed, no período de 20 de setembro de 2018 a 20 de outubro de 2018. Foram escolhidos os descritores “eletrocardiograma”, “hipertensão”, “achados eletrocardiográficos” e “prevalência” e suas respectivas traduções em inglês, validadas e reconhecidas como Medical Subject Headings (MeSH), para nortear a pesquisa. Através da busca na forma avançada oferecida pelas bases de dados, os termos foram associados entre si, o que resultou no fornecimento de 325 artigos com o tema em seus títulos. Os artigos publicados nos últimos 10 anos tiveram prioridade, em especial, os estudos sobre a prevalência de achados eletrocardiográficos em pacientes hipertensos. Essa delimitação resultou na escolha de 32 artigos. Publicações de anos anteriores que tratavam sobre bases fisiopatológicas e históricas da hipertensão e eletrocardiograma foram utilizadas nesse artigo. Após leitura dos resumos, 23 artigos foram escolhidos, além de 2 livros acrescidos para compor essa revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Hipertensão arterial

A Hipertensão arterial é uma condição clínica definida por níveis pressóricos sustentadamente elevados em relação aos limites normais estabelecidos pelas sociedades médicas. O Ministério da Saúde do Brasil considera hipertensão quando os índices tensionais são iguais ou maiores que 140 e/ou 90 mmHg de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica, respectivamente, define como normal o valor da PA inferior ou igual a 120 x 80 mmHg e valores intermediários entre o considerado normal e a hipertensão são definidos como pré-hipertensão[7].

Associado às alterações comportamentais e de estilo de vida que acompanharam a evolução da sociedade moderna, o perfil da saúde da população também mudou. As doenças infectoparasitárias que ocupavam o primeiro lugar entre as causas de mortalidade na população mundial no século passado dão lugar hoje às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), responsáveis por mais de 70% das mortes em todo o mundo, segundo a OMS[2]. Inclusas nesse grupo de doenças se destacam as doenças cardiovasculares (DCV) que respondem por grande parte desses dados estatísticos e contribuem para o aumento das taxas de hospitalização, redução de produtividade do paciente e elevação dos custos para a saúde pública[3].

A hipertensão arterial é uma doença muito comum. É uma doença que acomete mais de 30 milhões de brasileiros, o que representa mais de 30% da população adulta. Essa prevalência é mais significativa ao analisar a população com mais de 60 anos, onde cerca de 60% nos idosos brasileiros convivem com o diagnóstico de hipertensão arterial. Esses números podem ser ainda mais alarmantes devido ao caráter silencioso da doença em que, não raramente, o paciente permanece anos assintomático sem ser diagnosticado[3].

A hipertensão essencial ou primária é a mais comum, com uma variação entre 80 a 95% dos casos de hipertensão diagnosticadas[4-9] e, sua presença está associada a alterações orgânicas que comprometem a função e a estrutura de diversos órgãos e desfechos agudos como Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), além da disfunções pela lesão crônica em rins, retina, coração e cérebro[3]. Em muitos casos o diagnóstico de hipertensão é feito no momento em que o paciente apresenta sintomatologia relacionada à lesão em órgãos-alvo (LOA)[3].

A prevenção de desfechos graves em decorrência da hipertensão depende de condutas diagnósticas e terapêuticas padronizadas e respaldadas nas recomendações

de órgãos competentes. Sobre o diagnóstico da hipertensão o Ministério da Saúde, através da 7ª diretriz de hipertensão[3], determina que:

> Quando utilizadas as medidas de consultório, o diagnóstico deverá ser sempre validado por medições repetidas, em condições ideais, em duas ou mais ocasiões, e confirmado por medições fora do consultório (MAPA ou MRPA), excetuando-se aqueles pacientes que já apresentem LOA detectada. (Malachias et al, 2016)

Portanto, após o diagnóstico inicial de hipertensão existe uma série de condutas que precisam ser realizadas no seguimento desse paciente, entre elas estão a estratificação de risco cardiovascular e a investigação de LOAs subclínicas ou clínicas[9]. Os exames de rotina que devem ser solicitados para o rastreio das disfunções orgânicas relacionadas à hipertensão incluem a glicemia de jejum, o exame de sedimento urinário (EAS), as dosagens séricas de potássio, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeo, ácido úrico e creatinina, a estimativa de ritmo de filtração glomerular, além do eletrocardiograma convencional. A partir da avaliação inicial outros exames mais específicos podem ser solicitados caso a caso para aprofundamento da investigação de LOAS e comorbidades associadas[3].

**Alterações cardíacas em pacientes hipertensos**

Níveis pressóricos constantemente elevados demandam adaptações orgânicas na tentativa de manter as funções primordiais dos sistemas corporais e, a longo prazo, gera repercussões de caráter hemodinâmico, bioquímico, estrutural e funcional. No sistema cardiovascular, a elevação da pressão de maneira contínua também está ligada à gênese dos processos ateroscleróticos em toda a rede vascular, em especial em locais de bifurcação arterial devido ao fenômeno de turbilhonamento do fluxo sanguíneo e maior injúria à íntima do vaso. O aumento da pressão arterial sistêmica cria um ambiente de sobrecarga miocárdica do ventrículo esquerdo devido ao aumento da pós-carga, mecanismo hemodinâmico esse que leva à hipertrofia do ventrículo esquerdo na tentativa de sobrepujar crescente dificuldade de ejeção do sangue[4].

Existem mecanismos não hemodinâmicos envolvidos na gênese da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) por meio da formação de fatores tróficos que atuam no miocárdio sob estímulos neuro-humorais diversos, entre eles a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, também presente na fisiopatologia da hipertensão, indica a associação frequente da interferência no funcionamento de outro órgão-alvo, os rins[10-11].

A HVE é considerada por muitos autores como a alteração estrutural mais comum em pacientes hipertensos e um fator de risco independente para essa população por

aumentar o risco cardiovascular em até 10 vezes[5-6-12-13], com desfechos possíveis como IAM, IC e morte súbita[10-14]. O reconhecimento da HVE nos pacientes hipertensos tem muito valor prognóstico. Por ser uma anormalidade que antecede outras alterações cardíacas mais graves, pode se manifestar em pacientes assintomáticos e a sua detecção é um caminho para o diagnóstico precoce dos agravos causados pela hipertensão ao organismo[5-10-15].

**Seguimento diagnóstico em pacientes hipertensos**

Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e ECO tridimensional são exames de imagem que permitem a visualização da hipertrofia da parede do ventrículo esquerdo e garante o diagnostico dessa alteração. Em estudos que compararam a acurácia da RNM em relação ao ecocardiograma e eletrocardiograma, a ressonância foi considerada o melhor método na avaliação de HVE[16]. Contudo, o que se objetiva na avaliação do paciente recém diagnosticado com hipertensão, principalmente do contexto da saúde pública, é a detecção dessa alteração de maneira mais precoce e menos onerosa. Nesse sentido, o eletrocardiograma é o exame de primeira escolha, segundo o a Sociedade Brasileira de Cardiologia, e o ecocardiograma pode ser indicado em casos mais específicos [3].

Um estudo que avaliou a acurácia da detecção de HVE em pacientes hipertensos pela realização da radiografia de tórax, do eletrocardiograma, da associação entre ambos e os comparou com o ecocardiograma, demonstrou que a radiografia de tórax em duas incidências, póstero-anterior e perfil, tem sensibilidade maior que o eletrocardiograma de 12 derivações simultâneas para a detecção de HVE. O aumento da sensibilidade da radiografia de tórax foi maior ao utilizar mais de um critério para suspeita de HVE, como o índice cardiotorácico superior a 0,50, silhueta cardíaca arredondada, sinais de dilatação do ventrículo esquerdo. Inclusive, outros estudos que fizeram essa comparação e usaram como único critério de suspeição de HVE o índice cardiotorácico relataram uma menor sensibilidade da radiografia de tórax em relação ao ECG. Um achado interessante no estudo de Ribeiro et al, foi a relação da dilação da aorta que esteve presente em 50% dos pacientes diagnosticados com HVE, sendo sugerido esse critério na detecção precoce de HVE pela radiografia[16]. Já em relação ao eletrocardiograma, uma revisão sistemática concluiu que esse exame não tem aumento na acurácia na detecção de HVE, independente dos critérios diagnósticos utilizados[17].

Apesar do eletrocardiograma e radiografia de tórax serem considerados de baixa acurácia para a detecção de HVE, se comparados ao ecocardiograma, são exames que

tem alta especificidade para essa alteração. Ribeiro et al, conclui que “a acurácia da radiografia de tórax mais ECG para o diagnóstico de HVE é suficiente para justificar seu uso na avaliação inicial de pacientes hipertensos.” , visto que o ecocardiograma não é amplamente disponível e os custos para a saúde pública seriam muito elevados ao utilizar esse exame na triagem de todos os paciente hipertensos[16-18].

Uma pesquisa, realizada na Itália em 2012, observou que menos de 40% dos pacientes hipertensos que participaram do estudo realizaram o eletrocardiograma antes de realizar o ecocardiograma, considerado o período de 1 ano de intervalo entre os exames. Esse dado estimula o questionamento sobre o motivo que leva os médicos italianos darem preferência ao ecocardiograma a despeito do eletrocardiograma, atitude que se opõe as indicações seguidas no Brasil[19].

O ecocardiograma tem uma sensibilidade superior ao ECG no diagnóstico de HVE[3]. É um exame indicado para uma avaliação mais específica após a suspeita de HVE pelo eletrocardiograma, ou ainda, para aqueles pacientes hipertensos que no diagnóstico já se apresentam com uma clínica sugestiva de insuficiência cardíaca[3-10]. Com o ecocardiograma é possível avaliar as formas geométricas da HVE, além de elementos dinâmicos e funcionais como a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo[20]. Inclusive, no estudo de Nardi et al, fica sugerido que a realização de ecocardiograma pode ser pensada em pacientes sem alterações eletrocardiogáficas a depender do tempo de evolução da hipertensão e pela suspeita clinica[18].

O eletrocardiograma é um exame não invasivo que tem a capacidade de detectar a atividade elétrica do coração e apresenta-la como dados gráficos. Apesar de ser um instrumento diagnóstico incapaz de fazer uma avaliação estrutural cardíaca, é um dos métodos utilizados para detectar a HVE. É possível inferir a existência dessa condição com base em achados no traçado do eletrocardiograma que revelam anormalidades na condução elétrica[16-21].

Existem evidências suficientes na literatura para afirmar que os achados eletrocardiográficos de HVE podem ser encontrados antes da visualização de modificação estrutural visualizada por meio de exames de imagem como radiografia e ecocardiograma[10]. Na realidade, estudos concluíram que não existe uma relação direta entre o grau de hipertrofia da parede miocárdica e a intensidade das alterações eletrocardiográficas sugestivas de HVE, uma vez que essas anormalidades no traçado podem refletir distúrbios de condução elétrica e disfunções dos estímulos nervoso, bioquímico e hormonal ao musculo cardíaco[10].

Além disso, o diagnostico de HVE eletrocardiográfico, assim como achados no traçado que definem sobrecargas cavitárias, arritmias e isquemia, relaciona-se como forte preditor de surgimento de futuras complicações cardiovasculares, o que amplifica a importância do método na avaliação do paciente hipertenso[14-22-23]. Assim, o eletrocardiograma se torna o exame mais custo-efetivo disponível com essa finalidade[8-10-13-14].

Os achados eletrocardiográficos mais comumente encontrados em hipertensos são o QRS de alta voltagem, aumento da onda P, alterações do segmento ST e onda T. Os diagnósticos de HVE, BRE e as arritmias foram achados nesse grupo e se relacionaram com o aumento do risco cardiovascular[12-24].

São descritos na literatura diversos critérios para o diagnóstico eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda e suspeição de HVE, entre eles estão, os critérios de Romhilt-Estes, índice de Sokolow Lyon, índice de Cornell, deflexão intrinsecóide ou tempo de ativação ventricular e as alterações de repolarização ventricular. Não há consenso na literatura de qual é o melhor critério para a detecção de HVE. Em uma revisão de atualização sobre a prevalência de HVE, o critério de Sokolow-Lyon foi o mais utilizado nos estudos[8-25]. Esse mesmo critério foi utilizado em outra publicação que avalia as alterações eletrocardiográficas em idosos e reconhecido como o melhor critério nessa população[22-23].

Existem diversos estudos que se propuseram a determinar a prevalência de anormalidades eletrocardiográficas nos pacientes hipertensos. A revisão de atualização sobre a prevalência de HVE eletrocardiográfico em pacientes hipertensos, publicada em 2012 com a análise de 26 artigos encontrou uma prevalência média de 18% na população agrupada dos estudos, sendo que a prevalência variou de 1 a 40% entre os estudos, que avaliação a HVE ao ECG por 15 critérios diferentes[8].

**Detecção precoce de anormalidades eletrocardiográficas em pacientes hipertensos**

Os benefícios de detectar as alterações cardíacas precocemente são inúmeros. Eles vão desde os aspectos individuais, com a garantia de um cuidado mais personalizado ao paciente, afim de evitar a progressão da doença e surgimento de desfechos desfavoráveis, como no campo da saúde coletiva, com redução de custos pela necessidade de internação e tratamento de doenças muito mais complexas e onerosas para o sistema do que a condução de um paciente hipertenso sem complicações[7].

É amplamente descrito na literatura médica a relação entre a regressão de sinais de HVE e a redução do risco de surgimento de complicações cardiovasculares futuras, para isso, é fundamental a descoberta dessa alteração ainda no início da instalação patológica[6-11-12]. Outros dados apontam que fatores relacionados ao melhor prognóstico desses pacientes é ter ido à consulta de acompanhamento para hipertensão no último ano, fazer a terapêutica adequada para o grau de hipertensão e a manutenção dos níveis tensionais compensados dentro no alvo estabelecido a depender da idade e comorbidades associadas. O êxito de manter a pressão arterial compensada está relacionado com o acompanhamento, a longo prazo, pela mesma equipe, sem alterações aleatórias de conduta, o que demonstra a importância de se estabelecer um plano terapêutico individualizado após o seguimento diagnóstico e segui-lo com responsabilidade tanto por quem trata, quanto por quem é tratado[7-9].

A observação da prática médica revela tantas falhas no manejo considerado ideal de um paciente com diagnóstico de hipertensão que é previsível que os estudos que analisam o acompanhamento desses pacientes expressem dados alarmantes[7]. Um exemplo é o estudo transversal brasileiro realizado nos anos de 2008 e 2009, que incluiu quase 2 mil pacientes hipertensos, e revelou que nessa amostra mais de 30% não haviam tido acesso a consulta de controle no último ano, daqueles que foram consultados quase 50% não fizeram um eletrocardiograma para rastreio de LOA e dos pacientes que tiveram a pressão arterial aferida na consulta mais de 40% estavam com a pressão arterial com níveis acima do esperado[9]. Os fatores que se associaram a uma maior taxa de realização do eletrocardiograma foram classe econômica mais alta, maior escolaridade e morar na região sudeste, o que pode sugerir que o acesso à consulta e aos exames nesses grupos é um pouco melhor que para a população geral [9].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial sistêmica está frequentemente associada à injúria de diversos órgãos, entre eles o coração. A gravidade dessa lesão pode repercutir em manifestações clínicas mais graves como acontece nos eventos cardiovasculares, que são desfechos desfavoráveis dos níveis pressóricos sustentadamente aumentados e contribuem para as altas taxas de morbimortalidade nessa população.

A investigação da presença da lesão de órgãos-alvo no momento do diagnóstico da hipertensão é um rastreio que permite definição do prognóstico, direciona a terapêutica e permite que alterações orgânicas muito iniciais sejam percebidas

precocemente e tenham potencial para interromper a evolução para quadros mais complexos.

Para a avaliação do sistema cardiovascular, o eletrocardiograma é o exame de escolha e deve ser realizado na rotina inicial após o diagnóstico de hipertensão, por ser o exame mais custo-efetivo com essa finalidade, embora possua uma sensibilidade menor comparado ao ecocardiograma na detecção de hipertrofia ventricular esquerda, que é a alteração cardíaca mais precoce em hipertensos, é um exame de fácil realização e tem achados em seu traçado amplamente conhecidos e aceitos na literatura cientifica, portanto, deve ser valorizado e realizado.

A falha da detecção de alterações eletrocardiográficas iniciais em pacientes hipertensos pelo não conhecimento pela comunidade médica dos achados mais comuns que sugerem a lesão cardíaca, faz que muitos diagnósticos passem despercebidos e só sejam observados tardiamente com a instalação de alterações mais explicitas.

Além disso, como foi relatado nessa revisão da literatura, muitos pacientes hipertensos que não foram diagnosticados por acompanhamento de rotina nas unidades básicas de saúde ou em consultórios entram no sistema de saúde através das emergências com descompensação da condição de base. A falha na comunicação entre os níveis de atenção do SUS propicia que muitos desses pacientes não sejam acompanhados após as condutas emergenciais, o que alimenta o ciclo de agravamento e adoecimento desses pacientes a longo prazo.

Não seguir as recomendações das diretrizes sobre o manejo do paciente hipertenso traz repercussões importantes para o indivíduo e para a saúde pública. Os esforços dos profissionais e das instituições de saúde devem ser voltados para o reconhecimento e correção das falhas passíveis de resolução interna, principalmente em momentos políticos e econômicos em que os órgãos governamentais falham em dar o suporte.

## REFERÊNCIAS

1. Jansen JM. O pensar diagnóstico: medicina baseada em padrões. Rio de Janeiro: Rubio; 2014.
2. World Health Organization Europe. Global status report on noncommunica-ble diseases 2014. Geneva: WHO; 2015.
3. Malachias MVB, Póvoa RMS, Nogueira AR, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2016; 107 ( 3 Suppl 3 ): 1-104
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo AL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19ª ed. New York: McGraw; 2015.

5. Ioannou A, Papageorgiou N, Singer D, Missouris CG. Registry report of the prevalence of ECG abnormalities and their relation to patient characteristics in na asymptomatic population . QJM. 2018;111(12):875-879
6. Costanzo P, Savarese G, Rosano G, et al. Left ventricular hypertrophy reduction and clinical events. A meta-regression analysis of 14 studies in 12,809 hypertensive patients. Int J Cardiol. 2013;167(6):2757-64.
7. Cuspidi C, Michev I, Lonati L, et al. Compliance to hypertensive guidelines in clinical practice: a multicentre pilot study in Italy. J Hum Hypertens 2003;16(10):699–703.
8. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. J Hypertens. 2012; 30(11): 2066-2073.
9. Piccini RX, Facchini LA, Tomasi E, et al. Promoção, prevenção e cuidado da hipertensão arterial no Brasil. Rev. Saúde Pública. 2012; 46(3): 543-550.
10. Mule G, Emilio N, Guarneri M, Cottone S. Electrocardiography for assessment of hypertensive heart disease: a new role for an old tool. The Journal of Clinical Hypertension. 2016; 18(9):843-845.
11. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2010;23(8):876-81.
12. Gus I. Aprimoramento da valorização das alterações do ECG na hipertensão arterial. Rev Bras Hipertens. 2007;14(3): 158-161.
13. Burgos PFM, Filho BL, Costa FA, et al. Desempenho do eletrocardiograma no diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos na presença de bloqueio de ramo esquerdo. Arq. Bras. Cardiol. 2017; 108(1): 47-52.
14. Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2018.

15. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. Am J Med. 2008;121(10):870-5.
16. Ribeiro S M, Morceli J, Gonçalves RS, et al . Acurácia da radiografia de tórax associada a eletrocardiograma no diagnóstico de hipertrofia em hipertensos. Arq. Bras. Cardiol. 2012; 99( 3 ): 825-833.
17. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. BMJ. 2007;335(7622):711.
18. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cerasola G, Rini GB. Prevalence and predictors of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and normal electrocardiogram. Eur J Prev Cardiol. 2013;20 (5): 854-861.
19. Cuspidi C, Re A, Dell'oro R, et al. The neglected role of the electrocardiogram in the diagnostic work-up of hypertensive patients: a study in clinical practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2013;20:39–43.
20. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, et al. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey.J Hum Hypertens. 2010; 24(6):395-402.
21. Cao X, Broughton ST, Waits GS, Nguyen T, Li Y, Soliman EZ. Interrelations Between

Hypertension and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Their Associations With Cardiovascular Mortality. American Journal of Cardiology. 2018;
22. Kawabata-Yoshihara LA, Benseñor IM, Kawabata VS, Menezes PR, Scazufca M, Lotufo PA. Prevalência de Achados eletrocardiográficos no paciente idoso: estudo envelhecimento e saúde de São Paulo. Arq. Bras. Cardiol. 2009; 93( 6 ): 651-656.
23. Larstorp ACK, Okin PM, Devereux RB, et al. Changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of major cardiovascular events in isolated systolic hypertension: the life study. J Hum Hypertens 2011;25(3):178–185
24. Modak S, Mehta P, Patnaik J. Study on ECG Changes in Chronic hypertensive Patients in a Medical College Hospital of Odisha. Jornal of Medical Science and Clinical Research. 2016; 4(5): 10473-10477.
25. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, et al . III diretrizes da sociedade brasileira de cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. Arq. Bras. Cardiol. 2016; 106( 4 Suppl 1 ): 1-23.

# HALOPERIDOL ASSOCIADO À PROMETAZINA: USO NA EMERGÊNCIA CLÍNICA - UMA REVISÃO DE LITERATURA

*HALOPERIDOL PLUS PROMETHAZINE: EMERGENCY CLINIC USE - A LITERATURE REVIEW*

***Fernando A. Costa[1]; Luis M. V. Fabbri[2]***

Descritores: haloperidol; prometazina; antipsicótico.
Keywords: haloperidol; promethazine; antipsychotic.

**RESUMO**

**Introdução:** O paciente psiquiátrico possui uma apresentação clínica multimodal e complexa, podendo destacar comemorativos tais como excitação autonômica, palpitações, sudorese, tremores decorrente de uma ansiedade generalizada, aliado a uma agitação psicomotora e comportamento agressivo que impõe risco a própria vida e a dos demais. A etiologia do gatilho para os sintomas positivos geralmente é a esquizofrenia ou o abuso de drogas. Menos frequentemente, doenças orgânicas ou estresse psicológico grave estão por trás da agressão. O tratamento para a agitação psicomotora mais utilizado nos serviços de saúde do Brasil, Índia e outros países é a associação entre haloperidol e prometazina. O haloperidol é um agente receptor de dopamina D2, que é mais eficaz que o placebo na supressão de sintomas positivos em pacientes esquizofrênicos e na redução da gravidade e frequência de manifestações comportamentais em portadores de demência. No entanto, existem sérias limitações em sua eficácia para sintomas positivos e está associada a uma alta prevalência de efeitos colaterais. O haloperidol sozinho reduz a agitação e os efeitos psicóticos, medidos através de diferentes escalas. A prometazina é um anti-histamínico que é combinado com o haloperidol em uma injeção IM para o manejo de pessoas agudamente perturbadas. Foi recentemente demonstrado que estes antagonistas da histamina H1 atuam como inibidores da CYP2D6. Sabe-se também que esses fármacos possuem propriedades farmacológicas sobre o sistema nervoso central. A justificativa para essa combinação está nos principais efeitos sedativos da prometazina e de suas propriedades anticolinérgicas. Inquéritos sobre a preferência e prática dos médicos em relação ao

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO

tratamento farmacológico revelam algumas variações, embora as classes mais utilizadas sejam os antipsicóticos de primeira geração e/ou benzodiazepínicos. **Objetivos:** Em tal revisão é proposto demonstrar e elucidar a eficácia da associação HP e outros medicamentos, seus efeitos colaterais, comparando os mesmos entre si no intuito de ajudar médicos recém-formados e profissionais de saúde a melhor escolherem suas preferências e melhor traçarem estratégias terapêuticas para seus enfermos. **Métodos:** As pesquisas foram feitas em bancos de dados como Pubmed e Cochrane, e BVS. **Conclusões:** Pode-se perceber que a associação entre Haloperidol e Prometazina é a mais efetiva, possui excelente custo beneficio e menores efeitos colaterais.

## ABSTRACT

**Background:** The psychiatric patient has a complex and multimodal clinical presentation, and may highlight commemorations such as autonomic arousal, palpitations, sweating, tremors due to generalized anxiety, psychomotor agitation and aggressive behavior that impose risk to one's life and that of others. The etiology of the trigger for positive symptoms is usually schizophrenia or drug abuse. Less often, organic diseases or severe psychological stress are behind the aggression. The treatment for psychomotor agitation most used in health services in Brazil, India and other countries is the association between haloperidol and promethazine. Haloperidol is a dopamine D 2 receptor, which is more effective than placebo in suppressing positive symptoms in schizophrenic patients and in reducing the severity and frequency of behavioral manifestations in people with dementia. However, there are serious limitations in its effectiveness for positive symptoms and it is associated with a high prevalence of side effects. Haloperidol alone reduces agitation and psychotic effects, measured through different scales. Promethazine is an antihistamine that is combined with haloperidol in an IM injection for the management of acutely disturbed people. It has recently been demonstrated that these histamine H1 antagonists act as inhibitors of CYP2D6. It is also known that these drugs have pharmacological properties on the central nervous system. The justification for this combination lies in the major sedative effects of promethazine and its anticholinergic properties. Surveys on the preference and practice of physicians in relation to pharmacological treatment reveal some variations, although the classes most used are the first generation antipsychotics and/or benzodiazepines. **Aims:** In such a review it is proposed to demonstrate and elucidate the efficacy of the HP association and other side effects drugs, comparing them to each other in order to help newly trained

doctors and health professionals to better choose their preferences and to better design therapeutic strategies for their patients. **Methods:** The surveys were done in databases such as Pubmed and Cochrane, and VHL. **Conclusions:** It can be observed that the association between Haloperidol and Promethazine is the most effective, it has an excellent cost benefit and lower side effects.

**INTRODUÇÃO:**

Os serviços de saúde pública não raramente precisam lidar com pessoas perturbadas ou violentas, e, em emergências psiquiátricas, este comportamento é particularmente prevalente no mundo inteiro (10%). (1)

Estratégias terapêuticas não farmacológicas, para lidar com o surto psicomotor em curso são desejadas mas na maioria das vezes a execução não é possível e a rápida tranquilizacão com antipsicóticos e outras drogas devem ser acionadas para evitar danos maiores. (1)

A associação injetável do haloperidol mais prometazina (HP) é usado para rápida contenção de paciente agitados em países de baixa ou média renda como Brasil e Índia. A prometazina é um anti-histamínico que possui sinergia com o haloperidol prevenindo os efeitos extrapiramidais agudos causados pelo mesmo. (1)

Esse arranjo farmacológico HP além de amplamente conhecida na Psicofarmacologia pela sua efetividade e um custo muito baixo comparado a outras drogas e, além disso, faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS. (2)

Fármacos comumente usados para controlar a agitação-psicomotora e a agressividade em situações de emergência incluem antipsicóticos, benzodiazepínicos e combinações de antipsicóticos e benzodiazepínicos ou antipsicóticos e prometazina. (9)

Alexander et al (2004), em seu trabalho comparando dois métodos de tranquilização rápida, concluíram que a mistura de haloperidol-prometazina injetável é tão eficaz quanto o lorazepam e sugeriu que, na Índia, a primeira é mais eficaz em termos de custo-benefício. (13)

No dia a dia, a rotina caótica nas emergências faz com que seja optado o uso do haloperidol mais prometazina em relação as demais drogas. (11)

**OBJETIVOS**

Tal revisão preza esclarecer sobre o uso da associação Haloperidol e Prometazina na emergência clínica, buscando mostrar sua efetividade frente a outros

antipsicóticos, seus efeitos adversos e de outros medicamentos comparando-os com a finalidade de guiar médicos e outros profissionais de saúde a elaborarem metas terapêuticas para cada situação imposta pelos pacientes.

## MÉTODOS

Para montagem dessa revisão, foram utilizados os bancos de dados da BVS, Cochrane e Pubmed. A pesquisa bibliográfica foi feita empregando termos como Haloperidol, Promethazine e antipsicótico onde se encontraram um total de 177 referências. Foram então lidos os títulos e muitos trabalhos e selecionados 51 artigos de acordo com o objetivo do estudo e perfil do paciente. Posteriormente, foram lidos os resumos e excluídos 17 textos, obtendo-se o texto completo de 15 artigos. Dessas 15 referências, e o trabalho ‘’Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados – uma revisão sistemática ‘’foi a principal referência e os ensaios clínicos de rápida tranquilização (TREC) nele contido foram utilizados para embasar a discussão.

## DISCUSSÃO

O atendimento de pacientes agitados e, até mesmo, agressivos constituem aproximadamente 10% dos atendimentos psiquiátricos, o que revela um desafio aos profissionais de saúde, principalmente aqueles que trabalham na emergência. (7) A emergência psiquiátrica pode ser definida, segundo Cruz et al. (2010), como qualquer alteração de afeto, comportamento ou pensamento, que pode causar danos a outras pessoas, ou ao próprio indivíduo, exigindo diagnóstico imediato e intervenção rápida, para atendimento e ciente nesta fase aguda. (4)

Como as taxas de doenças mentais são similares em todo o mundo, (2-4) o controle do comportamento violento e autodestrutivo torna-se uma questão prioritária na gestão da saúde mental em países de baixa e média renda, onde a maioria da população mundial habita e, particularmente, em países com grandes concentrações populacionais como o Brasil. (9)

A agitação é caracterizada por atividade motora ou verbal excessiva como taquilalia, irritabilidade extrema, vigor físico adrenérgico, falta de cooperação, comportamento ameaçador e por vezes não socialmente aceito. Os principais comemorativos clínicos observadas em pacientes com agitação psicomotora incluem inquietação, irritabilidade, comportamento com atividade motora excessiva (acompanhada ou não por sintomas obsessivos e compulsivos), aumento da capacidade de resposta à estimulação interna e externa e condição clínica instável e imprevisível. A

agressão nem sempre está presente com agitação, e a frequência com que a agitação está associada à agressão não está claramente estabelecida, ou seja, evidências de estudo com qualidade baixa ou muito baixa. O que denota a imprevisibilidade e particularidades de cada caso. (7) Comportamento agitado ou perigoso ocorre em vários transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, demência e abuso de substâncias. (12) Os guidelines sugerem intervenções iniciais de caráter não farmacológico como tranquilização verbal e outros métodos, mas na prática o tratamento farmacológico por via intramuscular, muitas vezes torna-se necessário tendo em vista o frenesi das emergências. (11) Quando a tranquilização de uma pessoa doente agressiva fracassa, há um número limitado de formas de controlar a situação e garantir que o paciente e a equipe não se prejudiquem. (14)

A tranquilização rápida é uma abordagem farmacológica comumente aplicada por via intramuscular, usada em condições que exigem rápido controle de agitação, agressão ou excitação em pacientes que sofrem de transtornos mentais e problemas comportamentais graves, incluindo agressões associadas a esquizofrenia, mania e outras psicoses. A terapia tem como objetivo maior a redução do comportamento agressivo agudo, e consequentemente permite o tratamento da doença subjacente em uma segunda abordagem. (7) Fármacos geralmente usados para conter agitação e violência em situações de emergência incluem antipsicóticos em monoterapia, benzodiazepínicos e combinações de antipsicóticos e benzodiazepínicos ou antipsicóticos e prometazina. (9) As evidências indicam que a irritabilidade, a impulsividade, a hiperatividade e a agitação respondem bem ao tratamento em curto prazo com antagonistas da dopamina. (6)

As drogas antipsicóticas são uma parte essencial da Psicofarmacoterapia para a agitação. Até recentemente, os antipsicóticos de primeira geração (APGs) ou convencionais eram os únicos antipsicóticos intramusculares disponíveis no mercado. Os APGs iniciais, como a clorpromazina, foram efetivos, mas frequentemente cursaram com efeitos adversos como hipotensão, e foram amplamente substituídos na prática pelo haloperidol de alta potência. No entanto, o haloperidol em monoterapia apresenta um alto risco de sintomas extrapiramidais agudos (EPS), como distonia. A terapia na fase aguda com fármacos antipsicóticas típicas pode resultar em sintomas extrapiramidais debilitantes, incluindo sintomas semelhantes ao Parkinson, diminuição do limiar convulsivo, hipotensão, arritmia cardíaca e síndrome maligna dos neuroléptica. (3) Tais sintomas podem ser torturantes, dolorosos ou até por em risco a vida e dificultar a relação

medico-paciente estabelecida. (11)

Formulações orais de antipsicóticos de segunda geração (ASGs) têm uma menor expressão de manifestações extrapiramidais em comparação com o haloperidol por via oral também em monoterapia. Nos últimos anos, manipulações intramusculares de três ASGs (ziprasidona, olanzapina e aripiprazol) tornaram-se disponíveis para o tratamento agudo dos sintomas positivos. Ainda que alguns estudos tenham viabilizado evidências limitadas para uma velocidade superior de início ou grau de resposta, outros estudos não validaram consistentemente a eficácia superior dos ASGs em comparação com o haloperidol em monoterapia. Portanto, no merchandising material das próprias empresas farmacológicas, a maioria dos argumentos para o uso preferencial de ASGs intramusculares alega um risco menor de manifestações extra piramidais. Todavia, é importante observar que os estudos patrocinados pela indústria compararam os ASGs intramusculares ao haloperidol intramuscular sozinho, sem a associação com anticolinérgicos adjuvantes. Essa contraposição pode ter reduzido a tolerabilidade relativa do haloperidol, como agentes com propriedades anticolinérgicas, com maior exemplo a Prometazina, são frequentemente aplicadas em associação para prevenir os efeitos da impregnação neuroléptica aguda na prática clínica de rotina. (11)

O estudo Meta-Analysis of the Risk of Acute Extrapyramidal Symptoms with Intramuscular Antipsychotics for the Treatment of Agitation 2008, faz contraposição considerando que a combinação de haloperidol e prometazina deve ser uma opção de segunda linha graças ao risco inerente de efeitos extrapiramidais. (11)

Foram analisados ensaios clínicos de rápida tranquilização (TREC) oriundos do artigo “Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados – uma revisão sistemática” (2):

Em “Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados – uma revisão sistemática” avaliou-se a efetividade da combinação haloperidol e prometazina (HP) aplicada por via intramuscular para conter a agitação-psicomotora subsequente à psicose. Para alcançar esse objetivo foram excluídos 13 estudos, nenhum deles qualificava satisfatoriamente a combinação HP e a maior parte dos estudos apurava o valor da prometazina para pacientes com distúrbios motores fármaco induzidos.

**Tabela 1 - Sumário das características dos estudos incluídos**

| | TREC-Rio I | TREC-Índia I | TREC-Rio II | TREC-Índia II |
|---|---|---|---|---|
| **Métodos** | Ocultamento da alocação: A<br>Local: serviço de emergência de três hospitais psiquiátricos<br>N = 301<br>Duração: 14 dias<br>Cegamento do desfecho: não | Ocultamento da alocação: A<br>Local: serviço de emergência de um hospital psiquiátrico<br>N = 200<br>Duração: 14 dias<br>Cegamento do desfecho: não | Ocultamento da alocação: A<br>Local: serviço de emergência de um hospital psiquiátrico<br>N = 316<br>Duração: 14 dias<br>Cegamento do desfecho: não | Ocultamento da alocação: A<br>Local: serviço de emergência de um hospital universitário<br>N = 300<br>Duração: 14 dias<br>Cegamento do desfecho: não |
| Intervenção comparada a Haloperidol + Prometazina | Midazolam | Lorazepam | Haloperidol | Olanzapina |
| Doses* | 1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg<br>N = 150<br>2. MDZ IM: até 15mg<br>N = 151 | 1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg<br>N = 100<br>2. LRZ IM: até 4mg<br>N = 100 | 1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg<br>N = 160<br>2. HPL IM: até 10mg<br>N = 156 | 1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg<br>N = 150<br>2. OLZ IM: até 10mg<br>N = 150 |
| Participantes | Diagnóstico: psicose (219), abuso substâncias (51), outros (30).<br>N = 301<br>Sexo: homens 146, mulheres 155.<br>Idade: média ~38 (DP ~11).<br>História: 1º atendimento (26), intensamente agitado (192). | Diagnóstico: psicose (156), abuso substâncias (10), outros (34).<br>N = 200<br>Sexo: homens 119, mulheres 81.<br>Idade: média ~31 (DP~9).<br>História: intensamente agitado (171), CGI-I: média ~5,1 (SD ~0,7). | Diagnóstico: psicose (244), abuso substâncias (58), outros (14).<br>N = 316<br>Sexo: homens 170, mulheres 146.<br>Idade: média ~39,8.<br>História: 1º atendimento (59), intensamente agitado (204). | Diagnóstico: psicose (243), abuso substâncias (20), outros (34).<br>N = 300<br>Sexo: homens 188, mulheres 112.<br>Idade: média ~30,5.<br>História: intensamente agitado (155), CGI-I: média ~4,6 (SD ~0,7). |
| Desfechos | Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 20 minutos.<br>Secundários: tranqüilo ou adormecido em 40, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, alta, efeitos adversos, abandono. | Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 15 e 240 minutos.<br>Secundários: tranqüilo ou adormecido em 30, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, CGI-I, alta, efeitos adversos, abandono. | Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 20 minutos.<br>Secundários: tranqüilo ou adormecido em 40, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, alta, efeitos adversos (Barnes Akathisia Scale, Simpson & Angus), abandono. | Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 15 e 240 minutos.<br>Secundários: tranqüilo ou adormecido em 30, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, CGI-I, alta, efeitos adversos (Barnes Akathisia Scale, Simpson & Angus), abandono. |

** Todas as doses foram a critério do médico, administradas por via intramuscular.*
*CGI: Clinical Global Impression*
*IM: intramuscular*
*Desfecho primário escolhido pelos clínicos do hospital*

Não foram identificados outros trabalhos em andamento. Quatro estudos foram integrados, sendo dois realizados em Vellore, Índia e dois outros no Rio de Janeiro, Brasil. Os estudos utilizaram protocolos muito semelhantes14, e pelo menos um autor (CEA) participou de todos eles. As principais particularidades dos trabalhos incluídos são descritas na Tabela 1.

O período de acompanhamento (follow-up) foi de duas semanas em todos os estudos, embora os principais resultados sucederam-se nas primeiras horas. A proporção de pacientes considerados psicóticos variou de 73 a 81%. A proporção de pacientes com agitação-psicomotora por abuso de substâncias foi de 17 e 18% nos estudos do Rio de Janeiro-Brasil e 5 e 6% nos estudos de Vellore, Índia. A maior parte dos participantes foi considerada extremamente agitada. (2)

As doses terapêuticas aplicadas no grupo de intervenção variaram de 5 a 10mg de haloperidol e de 25-50mg de prometazina. No estudo TREC-Rio-I, para os pacientes que obtiveram a combinação, os clínicos optaram por 5mg para cerca de metade dos pacientes e, para a maioria, a dose de prometazina escolhida foi de 50mg. No estudo indiano a quase totalidade dos participantes recebeu 10mg de haloperidol e 50mg de prometazina. Das 150 pessoas destinadas para receber midazolam no ensaio clinico do Rio de Janeiro, 124 receberam 15mg e 26 receberam 7,5 mg. No estudo TREC-Índia-I,

todos designados para o uso do lorazepam receberam 4 mg. No estudo TREC-India-II, apenas dois pacientes destinados para olanzapina IM receberam 5 mg, tendo a maior parte recebido 10 mg. A dose de haloperidol, quando aplicada isoladamente no estudo TREC-Rio-II, foi de 10 mg para mais de dois terços do total. (2)

A resolução primária e imediata em todos os estudos foi o adormecimento ou tranquilização. Os trabalhos do Rio de Janeiro dividiram o tempo em 20 minutos e avaliaram este desfecho a cada 20 minutos na primeira hora e em duas horas. Na Índia, o primeiro estudo especificou o desfecho primário em 4 horas e o segundo, aos 15 minutos e 2 horas. Com a vantagem de um protocolo comum, os mesmos desfechos foram avaliados em todos os estudos, embora, na Índia, algumas escalas tenham sido utilizadas. Em todos os estudos o processo de randomização e ocultamento da alocação foram o mesmo, recebendo uma classificação A (baixo risco de viés, de acordo com o manual da Cochrane Collaboration). O cegamento ocorreu apenas até o momento da alocação no grupo de tratamento. Os estudos TREC foram originados para avaliar as intervenções em uma perspectiva prática e elas não são cegas na emergência. Nos estudos do Rio de Janeiro, a avaliação do desfecho não foi cega, mas ocorreu um parecer da sua validade através do estudo de confiabilidade em uma subamostra. Na Índia, a avaliação do desfecho aos 240 minutos foi cega. As perdas em todos os estudos variaram entre 1 e 2%, e as razões para o abandono foram bem descritas. (2)

**1) A comparação intramuscular HP vs. benzodiazepínicos (dois estudos)**

Quanto ao desfecho principal, os resultados foram muito heterogêneos para serem combinados (I2 acima de 80%). Midazolam aparenta ser o mais veloz dos benzodiazepínicos, mas a heterogeneidade observada parece resultar de uma eficiência diferente da combinação HP. No estudo TREC-Rio-I, cerca de um terço dos pacientes do grupo HP não estavam sedados em 30 minutos (vs. midazolam n = 301, RR = 1,32, IC: 1,16-1,49), enquanto em TREC-Índia-I, esta proporção foi de 5% (vs. lorazepam, n = 200, RR = 0,26, IC: 0,10-0,68). A diversidade decresce à medida que mais pacientes se tranquilizam, mas está presente (I2 variou de 95% a 84%). O estudo do Rio de Janeiro considerou midazolam o mais efetivo para provocar adormecimento, enquanto na Índia, a combinação HP favorece este desfecho. Apesar da heterogeneidade observada, pode-se afirmar que o tratamento com a combinação HP resulta em 67-95% das pessoas agitadas tranquilizadas em 30 minutos. (2)

Efeitos colaterais foram raros, porem em cada um dos trabalhos um paciente no grupo dos benzodiazepínicos enfrentou dificuldades respiratórias. Apesar das

circunstâncias adversas na pessoa que recebeu midazolam (agressividade induzida por cocaína), foi necessário administrar flumazenil para reverter o quadro respiratório. O incidente induzido pelo lorazepam foi menos grave, uma pessoa com história de asma brônquica reclamou de dificuldades respiratórias. Uma pessoa no grupo HP com história de epilepsia sofreu uma convulsão no Rio de Janeiro. TREC-Índia-I.

Utilizou-se de escalas para avaliar efeitos extrapiramidais e acatisia, mas ninguém apresentou alteração dos escores. Isso pode se dever ao efeito protetor da prometazina em relação aos comemorativos extrapiramidais do Haloperidol, teoria esta amparada pelas evidencias do estudo TREC-Rio-II. (2)

Um número reduzido de pessoas necessitou de tranquilização farmacológica adicional (2-4%), sem diferenças entre os grupos de tratamento. A utilização de contenção física diferiu no Brasil (24%) e na Índia (11%), mas, aparentemente, nenhuma intervenção parece influenciar as taxas com que elas são utilizadas ou removidas15. Isso parece indicar que as razões pelas quais a contenção física é utilizada não concernem apenas à tranquilização. Também não há indícios de que alguma intervenção interfira nas taxas de recorrência dos episódios de agressividade no primeiro dia, na necessidade de nova consulta com o médico, ou nas taxas de alta em 15 dias. Houve poucas perdas nos estudos, sem relato de diferenças entre os grupos de tratamento. (2)

**2) A comparação HP vs. haloperidol (um estudo)**

A diferença na proporção de indivíduos não tranquilizados foi de 30% no grupo HP contra 46% no grupo que recebeu apenas haloperidol (RR = 0,65, IC95%: 0,49-0,87, NNT = 6), mas esta diferença começa a desaparecer nos primeiros 40 minutos. É fundamental ressaltar que o estudo TREC-Rio-II foi interrompido precocemente pelo comitê de monitoramento dos dados, devido principalmente à diferença entre os grupos no surgimento de efeitos adversos importantes. Um paciente em cada grupo apresentou uma convulsão, resultado consistente com os outros estudos TREC. Uma em cada 100 pessoas que fazem uso de haloperidol, mesmo com prometazina, sofrem uma convulsão. No entanto, 10 pessoas no grupo do haloperidol e nenhuma no grupo HP apresentaram distonia aguda. Embora sem significância estatística e em escala moderada, todas as avaliações de eficácia (como necessidade de medicação adicional, de chamar o médico, uso de contenção física, recusa da medicação oral, presença de outro episódio de agressividade e alta hospitalar em 14 dias) favoreceram a combinação HP. A perda de seguimento foi um evento raro. (2)

**3) A comparação HP vs. olanzapina (um estudo)**

No estudo da Índia, tanto HP quanto olanzapina IM foram alta e rapidamente efetivos. A maioria das pessoas estava tranqüila ou adormecida em meia hora com ambos os tratamentos. A combinação HP parece induzir mais sedação do que a olanzapina (75% vs. 57%, 1 RCT, n = 300, RR = 0,75, IC: 0,60-0,95, NNT = 8, IC: 5-36), o que pode ou não ser considerado uma vantagem. No que concerne aos efeitos adversos, nenhum tratamento foi tóxico e não houve ocorrência de efeitos extrapiramidais. Mais pessoas no grupo da olanzapina (65/150) necessitaram medicação adicional nas primeiras quatro horas do que no grupo HP (31/150, NNT = 5, IC: 4-8). Isso pode ser encarado como uma desvantagem considerável para a olanzapina IM. Uma vez que essas medicações adicionais foram prescritas pelos médicos, não é surpresa que significativamente mais pessoas no grupo da olanzapina tenham requerido uma nova visita do médico (NNT = 6, IC: 5-12). (2)

O uso de estudos que compartilham desenho e pesquisadores comuns poderia resultar em replicação de erros metodológicos. Contudo, considerando que a escolha do desfecho primário não foi feita pelos pesquisadores, mas pelos clínicos que trabalham na linha de frente dos serviços de emergência psiquiátrica do Rio de Janeiro, é possível que este escopo clínico possa proteger esta revisão de uma escolha enviesada de desfechos. Os estudos TREC (tranquilização Rápida-Ensaio Clínico) foram desenhados e conduzidos em resposta à necessidade de boas evidências para uma intervenção amplamente utilizada, primeiro no Rio de Janeiro, e depois em Vellore, Tamil Nadu, Índia. Um inquérito preliminar nos serviços de emergência psiquiátrica do Rio de Janeiro9 indicou a combinação HP como a medicação favorita. Midazolam, um benzodiazepínico de ação rápida disponível na rede pública, era outra opção. Trabalhando em conjunto com os clínicos dessas emergências psiquiátricas, o desenho de um ensaio clínico foi então publicado14 e posto em prática. Psiquiatras em Vellore também utilizavam HP, mas tinham lorazepam,e posteriormente olanzapina, como alternativas. Eles usaram essencialmente o mesmo protocolo em seu trabalho. (2)

TREC-Rio-I e TREC-Índia-I foram descritos como os únicos estudos de alta qualidade metodológica nesta área16. TREC-Índia-II foi conduzido no rastro do sucesso do primeiro estudo e avalia os efeitos da olanzapina intramuscular – disponível para os pacientes no Christian Medical Centre em Vellore, Índia, e comparada à droga de referência, a combinação HP. TREC-Rio-II compara esta combinação com o haloperidol isolado do uso da prometazina. O uso isolado de haloperidol é amplamente recomendado por manuais importantes nos EUA17 e Reino Unido16. Com a combinação

HP administrada a 510 pacientes nestes quatro estudos, este tratamento tornou-se o mais avaliado para o manejo da agitação e agressão em ensaios clínicos randomizados. (2)

Quando a combinação HP foi comparada a benzodiazepínicos, midazolam provou ser um pouco mais rápido, lorazepam mais lento, mas a combinação foi altamente efetiva para este grupo de pessoas. O que permanece como tema de debate é a rapidez e a segurança. Certamente na Índia, o uso do lorazepam expõe as pessoas a um maior período de agitação, enquanto no Rio de Janeiro o midazolam oferece uma proteção mais rápida para os envolvidos. Em relação aos efeitos adversos, pode-se afirmar que, a despeito de sua eficácia, a depressão respiratória induzida pelo uso de benzodiazepínicos na tranquilização da pessoa agressiva pode ser suficientemente preocupante para limitar sua utilização em locais onde a equipe não está adequadamente preparada para avaliar e lidar com a depressão respiratória. O alto custo do flumazenil também pode afetar sua pronta disponibilidade nos serviços. É possível que a convulsão que a pessoa no grupo HP sofreu tenha sido deflagrada pelo haloperidol, uma vez que ele diminui o limiar convulsivante, mas também existe a possibilidade de que o próprio estado de agitação que trouxe a pessoa à emergência representasse o pródromo de uma convulsão. O fato de que poucas pessoas tenham necessitado tranquilização adicional é consistente com os achados de um inquérito do Brasil9, mas não em outros países, como o Reino Unido, onde as taxas de uso de outras injeções foram aproximadamente 25%7. Para o Brasil e a Índia, isso pode ser encarado como uma grande vantagem de suas estratégias de manejo. (2)

Na comparação da combinação com o uso do haloperidol isolado, o haloperidol é uma opção adequada se um maior período de exposição à agressividade puder ser tolerado e em situações onde há que se favorecer a tranquilização sem sedação; mas ao fim de duas horas, 59% de todos os participantes estão adormecidos. No entanto, a possibilidade de distonia aguda permanece um problema. A prometazina claramente protegeu os participantes contra este efeito dramático e foi em parte devido a taxas elevadas deste evento adverso no grupo que recebeu apenas haloperidol que o estudo TREC-Rio-II teve que ser interrompido. Efeitos como esses podem passar despercebidos onde os serviços atendem pacientes agressivos de maneira mais dispersa; contudo, é provável que a adesão estrita aos manuais que recomendam o uso isolado de haloperidol nestes casos não apenas irá expor todos a perigo por mais tempo, mas também causar um sofrimento evitável aos pacientes. Não houve outras diferenças

importantes entre estas intervenções, mas pode-se especular que, se este estudo não tivesse sido interrompido e recrutasse os 700 pacientes previstos, uma associação entre a maneira como uma pessoa é tratada nos estágios iniciais da doença e o padrão subsequente de cuidados tivesse se tornado evidente. (2)

A olanzapina mostrou-se tão efetiva quanto a combinação HP para tranquilização rápida dos pacientes, mas diferenças importantes foram observadas na necessidade de cuidados adicionais, sejam intervenções medicamentosas ou atenção médica. Por outro lado, mais pessoas são sedadas ao sono com o uso da combinação. Efeitos colaterais graves não foram constatados em nenhuma das intervenções. (2)

## CONCLUSÃO

Constatou-se que ambos benzodiazepínicos funcionam bem, o midazolam mais rapidamente que a combinação entre haloperidol (Haldol) e Prometazina (Fenergan),e o lorazepam se apresentou inferior em relação à associação. No entanto, os dois benzodiazepínicos são capazes de propiciar depressão respiratória, provavelmente o midazolam em maior grau,o que justifica seu uso na ala cirúrgica, no Brasil a escassez de recursos muitas vezes faz com que qualquer medicação seja usada sem colher uma anamnese completa. No âmbito de efetividade e segurança, a evidência cientifica parece privilegiar a associação HP em detrimento de outros fármacos isolados ou em combinação para lidar com o episódio de agitação psicomotora com mínimos efeitos adversos. Em situações de emergência movimentadas e caóticas, essa vantagem pode significar que o haloperidol mais a prometazina é preferível entre os médicos e especialistas da psiquiatria. Essa associação é amplamente conhecida pela Psicofarmacologia e além disso são drogas que estão na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde, evidenciando serem itens indispensáveis na saúde mental.

O estudo apontou que qualquer paciente que receba haloperidol em monoterapia nestas circunstâncias tem o risco de sofrer uma convulsão (cerca de 1/100), porem somado com a prometazina diminui o risco de distonia aguda assim como outras manifestações extrapiramidais. A monoterapia com haloperidol não é benéfica ao paciente devido risco de períodos de agressividade mais demorados e efeitos colaterais significativos. A opção da olanzapina intramuscular parece ser viável, se igualando ao tratamento pioneiro com HP quando analisado os desfechos primários e secundários quanto a tranquilização e o custo-benefício, mas sua meia vida parece tão curta que a

necessidade de novas aplicações para manter o efeito terapêutico desejado é uma desvantagem considerável para sua utilização como droga de primeira linha.

Mais estudos devem ser elaborados na tentativa de ampliar as estratégias quanto a tranquilização em um primeiro momento e outros devem investigar as consequências a longo prazo dessas intervenções pois há muito pouco material científico sobre o assunto. O haloperidol foi desenvolvido em meados dos anos cinquenta e ainda possui uso recorrente na medicina atual e seria inaceitável seu uso rotineiro em monoterapia para qualquer paciente devido aos exuberantes efeitos extrapiramidais. Porém os ensaios clínicos apontam maior efetividade e sucesso terapêutico com a associação ao anti-histamínico Prometazina. Essa combinação é usada no Brasil e na India contando com uma certa predileção dos gestores de saúde pois não onera o Estado alem de ser extremamente efetiva o que consagra essa opção terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Raveendran, N. S., Tharyan, P., Alexander, J., & Adams, C. E. (2007). Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. BMJ, 335(7625), 865. doi:10.1136/ bmj.39341.608519.be

2. Huf, G., Coutinho, E. S. F., & Adams, C. E. (2009). Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Psiquiatria, 31(3), 265–270. doi: 10.1590/s1516-44462009000300014

3. Gillies, D., Sampson, S., Beck, A., & Rathbone, J. (2013). Benzodiazepines for psychosis induced aggression or agitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd003079.pub4

4. Oliveira, L. P., Zago, K. S. de A., & Aguiar, S. B. (2015). Potenciais interações medicamentosas em um serviço de urgência psiquiátrica de um hospital geral: análise das primeiras vinte e quatro horas. SMAD. Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (Edição Em Português), 11(4), 190. doi:10.11606/issn.1806-6976.v11i4p190-198

5. Cipriani, A., Rendell, J. M., & Geddes, J. (2006). Haloperidol alone or in combination for acute mania. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi: 10.1002/14651858.cd004362.pub2

6. Abolhassanzadeh M, Shafiee-Kandjani AR, Shafiei N, Beiraghi N. Efficacy of intramuscular haloperidol versus haloperidol plus promethazine in controlling aggressive behavior of psychiatric patients admitted to emergency rooms International Journal of Applied Behavioral Sciences. (2015) 2:2.

7. De Almeida, C. G., Del Grossi Moura, M., Barberato-Filho, S., de Sá Del Fiol, F., Motta, R. H. L., & de Cássia Bergamaschi, C. (2017). Rapid Tranquilization for Psychiatric Patients with Psychomotor Agitation: What is Known About it? Psychiatric Quarterly, 88(4), 885–895. doi: 10.1007/s11126-017-9504-0

8. Mantovani, C., Labate, C. M., Sponholz, A., de Azevedo Marques, J. M., Guapo, V. G., de Simone Brito dos Santos, M. E., … Del-Ben, C. M. (2013). Are Low Doses of

Antipsychotics Effective in the Management of Psychomotor Agitation? A Randomized, Rated-Blind Trial of 4 Intramuscular Interventions. Journal of Clinical Psychopharmacology, 33(3), 306–312. doi: 10.1097/jcp.0b013e3182900fd6
9. BALDACARA, Leonardo et al. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 33, n. 1, p. 30-39, Mar. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000100008&lng=en&nrm=iso>. access on 18 Dec. 2018. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462011000100008.
10. Huf, G., da Silva Freire Coutinho, E., Fagundes, H. M., Oliveira, E. S., Lopez, J. R. R., Gewandszajder, M., Adams, C. E. (2002). Current practices in managing acutely disturbed patients at three hospitals in Rio de Janeiro-Brazil: a prevalence study. BMC Psychiatry, 2(1). doi:10.1186/1471-244x-2-4
11. Theodore D. Satterthwaite, M.D., M.A.1, Daniel H. Wolf, M.D., Ph.D.1, Robert A. Rosenheck, M.D.2,3, Raquel E. Gur, M.D., Ph.D.1,4, and Stanley N. Caroff, M.D.1,4A Meta-Analysis of the Risk of Acute Extrapyramidal Symptoms with Intramuscular Antipsychotics for the Treatment of Agitation J Clin Psychiatry. 2008 December; 69(12): 1869–1879
12. Barbui, C. (2008). Intramuscular haloperidol plus promethazine is more effective and safer than haloperidol alone for rapid tranquillisation of agitated mentally ill patients. Evidence-Based Mental Health, 11(3), 86–87. doi:10.1136/ebmh.11.3.86
13. O. P. Jhirwal, P. Kulhara and D. Basu. Limitations of rapid tranquillisation trial BJP 2005, 187:193-194.Access the most recent version at DOI: 10.1192/bjp.187.2.193
14. Migon, M. N., Coutinho, E. S., Huf, G., Adams, C. E., Cunha, G. M., & Allen, M. H. (2008). Factors associated with the use of physical restraints for agitated patients in psychiatric emergency rooms. General Hospital Psychiatry, 30(3), 263–268. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.005
15. Suzuki, A., Yasui-Furukori, N., Mihara, K., Kondo, T., Furukori, H., Inoue, Y., … Otani, K. (2003). Histamine H1-Receptor Antagonists, Promethazine and Homochlorcyclizine, Increase the Steady-State Plasma Concentrations of Haloperidol and Reduced Haloperidol. Therapeutic Drug Monitoring, 25(2), 192–196. doi:10.1097/00007691-200304000-00008

# TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA COM QUETAMINA - UMA REVISÃO DE LITERATURA

*MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPEUTIC APPROACH WITH KETAMINE - A LITERATURE REVIEW*

***Thauan M. D. Oliveira[1]; Dartagnan R. Rodrigues[2]***

Descritores: depressão; quetamina; tratamento; quinurenina.
Keywords: depression; ketamine; treatment; kynurenine.

**RESUMO**

**Introdução:** O transtorno depressivo maior é uma doença psiquiátrica prevalente**.** Os sintomas variam entre os indivíduos. Em geral, acredita-se que uma combinação de fatores ambientais e genéticos influencia no desenvolvimento deste distúrbio. O tratamento com antidepressivos tradicionais não é eficaz em muitos casos e precisam de várias semanas para produzir efeito antidepressivo. Historicamente, a depressão tem sido relacionada a alterações nos sistemas das monoaminas. No entanto, em uma perspectiva recente, novos mecanismos têm sido implicados em sua fisiopatologia, que envolvem principalmente a ativação excessiva de vias inflamatórias e disfunção do sistema glutamatérgico. Sendo assim, novas medicações vêm sendo estudadas. Um exemplo, a quetamina, um agente cujo mecanismo de ação envolve a modulação glutamatérgica, sendo um antagonista do receptor NMDA, já demonstrou efeitos antidepressivos de inicio rápido, diferentemente dos antidepressivos tradicionais. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo expor os mecanismos envolvidos na patogênese do transtorno depressivo e a eficácia da quetamina para tratamento desses pacientes. **Métodos:** Para este presente estudo, foram utilizados diversos artigos científicos e revisões bibliográficas com bases científicas como Pubmed. **Conclusões:** Existem evidências de que a desregulação da via da quinurenina, ativação excessiva de vias inflamatórias e alterações do metabolismo do glutamato ocorre em pacientes depressivos. A quetamina demonstrou efeitos antidepressivos de rápida ação. No entanto, novas pesquisas e estudos controlados são necessários para avaliar mais profundamente os benefícios e riscos da quetamina, principalmente referente a seu uso

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO

em longo prazo, assim como o desenvolvimento de novas medicações.


## ABSTRACT

**Background:** Major depressive disorder is a prevalent psychiatric disorder. Symptoms vary between individuals. In general, it is believed that a combination of environmental and genetic factors influences the development of this disorder. Traditional antidepressant treatment is ineffective in many cases and takes several weeks to produce antidepressant effect. Historically, depression has been linked to changes in monoamine systems. However, in a recent perspective, new mechanisms have been implicated in its pathophysiology, which mainly involve the excessive activation of inflammatory pathways and dysfunction of the glutamatergic system. Therefore, new medications have been studied. One example, ketamine, an agent whose mechanism of action involves glutamatergic modulation, being an NMDA receptor antagonist, has already demonstrated rapid onset antidepressant effects unlike traditional antidepressants. **Aims:** This work aims to expose the mechanisms involved in the pathogenesis of depressive disorder and the efficacy of ketamine for the treatment of these patients. **Methods:** For this present study, several scientific articles and bibliographic reviews with scientific bases such as Pubmed. **Conclusions:** There is evidence that deregulation of the kinurenine pathway, excessive activation of inflammatory pathways, and changes in glutamate metabolism occurs in depressed patients. Ketamine demonstrated rapid-acting antidepressant effects. However, new research and controlled studies are needed to further assess the benefits and risks of ketamine, especially regarding its long-term use, as well as the development of new medications.


## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma doença psiquiátrica prevalente, afetando cerca de quase 20% da população mundial em algum momento de suas vidas. Está associada a problemas de saúde grave e consequências socioeconômicas. Estima-se que seja a causa número um de incapacidade até 2020. (1) A presença e a gravidade dos sintomas variam entre os indivíduos e podem incluir humor baixo e anedonia, diminuição de energia, apetite e peso, irritabilidade, distúrbios do sono e déficits cognitivos. Em geral, acredita-se que uma combinação de fatores ambientais e genéticos influenciam no desenvolvimento da depressão. (2)

O tratamento com antidepressivos tradicionais precisam de várias semanas para produzir efeito desejado, no entanto, durante esse tempo o risco de suicídio aumenta.

(3) Além disso, apesar dos avanços recentes no tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão maior, até 35% dos pacientes não respondem à terapia medicamentosa. (4) Portanto, há uma necessidade emergencial no desenvolvimento de novos antidepressivos com ação rápida e alta taxa de remissão da doença. (3)

Historicamente, a depressão foi particularmente relacionada a alterações nos sistemas monoaminérgicos e, portanto, o tratamento farmacológico baseia-se principalmente em antidepressivos à base de monoaminas. (5) A descoberta dos antidepressivos tricíclicos por R. Kuhn em 1958 estimulou a pesquisa das causas biológicas da depressão e os mecanismos de ação do efeito antidepressivo. Grande parte dos pesquisadores na década de 1960 considerou o envolvimento da noradrenalina na patogênese da depressão e nos mecanismos de ação dos antidepressivos. A hipótese serotoninérgica da depressão foi defendida por poucos psiquiatras nesse período. I. Lapin sugeriu que a "intensificação dos processos serotoninérgicos centrais é um determinante do componente timoléptico (elevação do humor)", enquanto "a ativação dos processos noradrenérgicos é responsável pelo componente psicoenergético e motor-estimulante do efeito antidepressivo clínico". (6) No entanto, a própria falta de resposta aos antidepressivos e resistência ao tratamento sugere que mecanismos adicionais possam desempenhar um papel essencial.

Em contraste com os efeitos terapêuticos retardados dos antidepressivos à base de monoaminas, há evidências para o desenvolvimento de terapêuticas com ações antidepressivas de ação rápida. Por exemplo, a terapia eletroconvulsiva (ECT) frequentemente exerce uma ação antidepressiva mais rápida. Para casos graves de depressão e pacientes suicidas, a ECT pode induzir um alívio relativamente rápido dos sintomas. No entanto, esses efeitos agudos são transitórios. Recentemente, verificou-se que a quetamina uma droga anestésica comercialmente disponível pela primeira vez para uso humano em 1970, exerce ações antidepressivas, rápidas (dentro de 2 horas após a administração) e sustentadas (7 dias em média). (7)

Estudos sugerem que o transtorno depressivo é acompanhado por um desequilíbrio na transmissão de glutamato e/ou diminuição da plasticidade sináptica. A modulação da transmissão e plasticidade do glutamato por vias neuroinflamatórias induzidas pelo estresse pode constituir um elo entre depressão e estresse crônico. (8) Pesquisas também destacam um processo inflamatório e a conexão entre sistema imunológico, neuroendócrino e o metabolismo do triptofano através da via da quinurenina para explicação desse distúrbio. (9) Desta forma, novas hipóteses se completam para

elucidação da patogênese do transtorno depressivo maior e aprimoramento de sua abordagem farmacológica.

A ação antidepressiva rápida da quetamina foi demonstrada em vários estudos. A via da quinurenina (KYN) pode estar implicada na fisiopatologia da depressão e também pode servir como um alvo potencial para o tratamento antidepressivo. (10)

Para compreensão dos mecanismos de relação do transtorno depressivo maior e ação da quetamina, é importante o conhecimento da via da quinurenina, a qual envolve o aminoácido essencial l-triptofano (L-TRP), que apresenta papel fundamental na síntese de proteínas como também é precursor de muitos metabólitos fisiologicamente importantes produzidos durante o curso de sua degradação ao longo de quatro vias (figura 1): 1. Via da quinurenina (KYN), responsável por cerca de 95% da degradação de triptofano e ocorre principalmente no fígado, rins e células imunes (8); 2. Hidroxilação (serotonina, 5-hidroxitriptamina ou 5- HT no cérebro e melatonina na pineal); 3. descarboxilação (triptamina); e 4. transaminação (ácido indolpirúrico). (11)

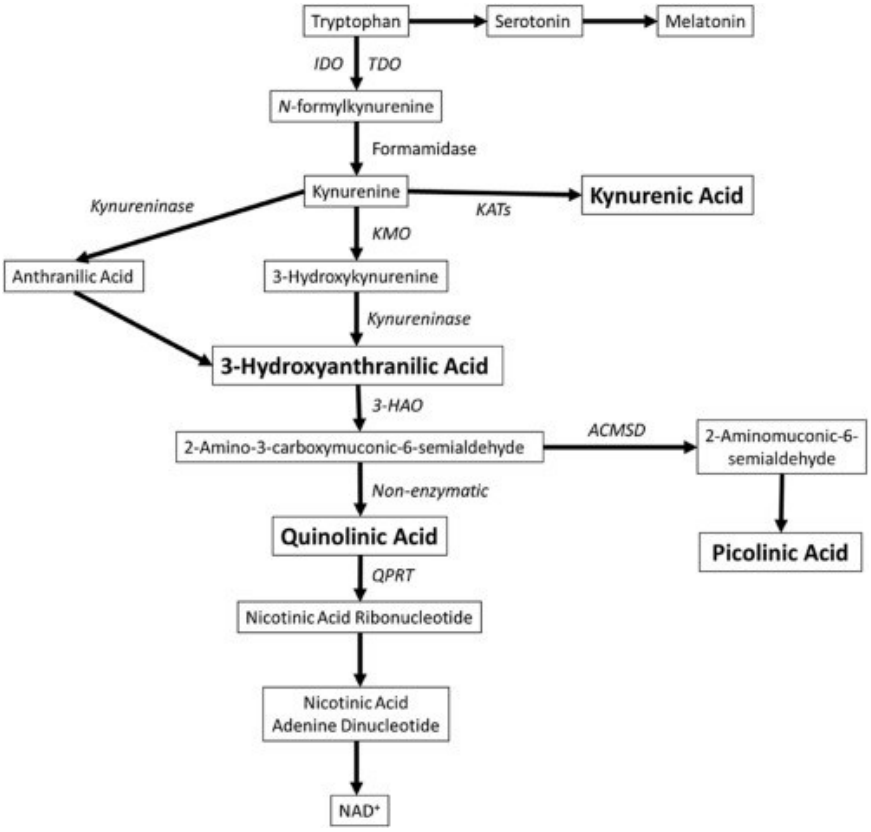



FIGURA 1. Um diagrama da via da quinurenina. TDO, triptofano-2,3-dioxigenase; KATs, quinurenina aminotransferases; KMO, quinurenina-3-monooxigenase; 3-HAO, 3-hidroxiantranilato-3, 4-dioxigenase; ACMSD, aminocarboximuconato-semialdeído decarboxilase; QPRT, quinolinato fosforibosiltransferase; NAD, dinucleótido de nicotinamida adenina. Bryleva EY, Brundin L. Neuropharmacology. (12)

Em condições fisiológicas, apenas cerca de 1 a 5% do TRP é metabolizado em 5-

HT. A formação de serotonina serve como substrato para a biossíntese da melatonina através da formação de N-acetilserotonina (NAS). A biossíntese de melatonina segue o padrão circadiano, e sua deficiência contribui para distúrbios do sono. Durante muitos anos o NAS foi considerado apenas um produto intermediário da síntese de melatonina a partir de serotonina. G. Brown e sua equipe foram os primeiros a sugerir que o NAS pode ter um papel no sistema nervoso central (SNC). Dados de literatura e estudos revelaram envolvimento de NAS em mecanismos de ação antidepressivos. Foram realizados experimentos in vivo e in vitro que revelam que a administração aguda de inibidores da monoamina oxigenasse (MAO) seletivos irreversíveis e reversíveis, suprimiu a atividade da MAO-A e estimulou a síntese de NAS pineal. Considerando que os inibidores da MAO-A exercem efeito clinicamente antidepressivo, sugerimos que a estimulação da biossíntese de NAS contribui para o efeito antidepressivo do inibidor da MAO-A. (6) Recentemente descobriu-se que o NAS é um agonista do tirosina quinase B (TrkB). A ligação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ao TrkB desencadeia vias de atividade do BNDF, o qual está envolvido na sobrevivência neuronal, neurogênese, plasticidade neuronal. A perda de BDNF desempenha um papel importante na fisiopatologia da depressão, e sua restauração induz alterações neuroplásticas, envolvidas na eficácia do tratamento antidepressivo. Sendo assim a ativação de TrkB pode contribuir para os efeitos antidepressivos. (13)

A degradação de L-triptofano (TRP) ao longo da via da quinurenina tem uma função biologicamente notável tanto para o SNC como para tecidos periféricos. Está associado à síntese de metabolitos neurorreativos como ácido quinolínico (QUIN), 3-hidroxiquirunenina (3-OH-KYN) que ocorre na micróglia e outras células de origem monocítica e ácido quinurênico (KYNA), sintetizado nos astrócitos, neurônios e oligodendrócitos. A L-quinurenina (KYN) é um metabolito intermediário do TRP, que se acumula ativamente em vários tecidos (cérebro, fígado, coração, etc.) e é absorvido por várias células (astrócitos, neurônios, macrófagos), incluindo suas mitocôndrias. Ela pode ser convertida em KYNA, 3-OH-KYN ou ácido antranílico (ANA) no cérebro, fígado ou coração. (12, 14)

A via KYN pode ser iniciada pela enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), que está presente em várias células do corpo, incluindo fibroblastos, macrófagos, micróglia, monócitos, células dendríticas, neurônios e astrócitos. Quando ativada por citocinas pró-inflamatórias (IL-1, INF α, IFN γ, TNF α) atuam no metabolismo do TRP em N-formilquinurenina. A N-formilquinurenina é então degradada em KYN. Outra forma de

ativação da via KYN é ocasionada por ação da enzima triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) que está presente principalmente no fígado e pode ter sua expressão aumentada por corticosteroides, estrogênios e pelo próprio triptofano. Como o TRP também é precursor de serotonina, a indução da via KYN pode reduzir a disponibilidade de TRP levando a um déficit na síntese de serotonina. (12, 15)

Nenhuma atividade neurobiológica específica foi demonstrada pela quinurenina e seus produtos catabólicos até que I. Lapin, em 1978, mostrou que vários metabólitos do triptofano poderiam produzir convulsões quando injetados no cérebro. Varias publicações relataram concentrações anormais de quinurenina em distúrbios cerebrais. (16) I. Lapin formulou a hipótese da quinurenina. Sugeriu que KYN e seus derivados têm sua própria atividade biológica, e descobriu que eles participam da regulação da pressão arterial, temperatura corporal, atividade convulsiva e ansiedade. Ele introduziu o termo "neuroquinureninas" (NEKY) e sugeriu que NEKY são os participantes da depressão e os elos neuroquímicos comuns de estresse e ansiedade. (6)

A L-quinurenina (KYN) serve de substrato para duas vias principais: 1. Formação de KYNA, catalisada pela enzima quinurenina aminotransferase (KAT); e 2. Formação de 3-hidroxiquinurenina (3-OH-KYN), catalisada pela enzima quinurenina 3-monooxigenase (KMO). (6) As enzimas KAT e KMO estão localizadas nas mitocôndrias e/ou citoplasma. (14) I. Lapin descobriu que a KYN, o 3-OH-KYN e o QUIN exerciam atividade ansiogênica provavelmente por efeito sobre os receptores das benzodiazepinas, enquanto o KYNA exercia atividade ansiolítica e também demonstrou relações antagônicas entre o KYNA e os agonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA), como o QUIN e o ácido picolínico. (6)

Vários estudos identificaram o QUIN como um agonista endógeno e seletivo nos receptores N-metil-D-aspartato (rNMDA), sendo relativamente seletivo para os receptores no neocórtex e hipocampo, que interrompe o efeito de defesa antioxidante cerebral. Já se sabia que o rNMDA produzia perda "excitotóxica" de neurônios do SNC, levando à sugestão de que a superexcitação dos receptores NMDA poderia ter um papel fundamental na etiologia dos distúrbios neurodegenerativos, como doença de Alzheimer, doença de Huntington, epilepsia e acidente vascular cerebral. De acordo com a capacidade de agir como um agonista do receptor NMDA, o ácido quinolínico também causou lesões neuronais excitotóxicas, que poderiam ser evitadas pelo antagonista seletivo do receptor NMDA 2-amino-7-fosfonoheptanóico (AP7). (16) Embora os efeitos diretos de QUIN sejam mediados principalmente pelos receptores NMDA, o QUIN

também pode promover a liberação e inibir a recaptação e degradação de glutamato. Isto leva a níveis elevados de glutamato extracelular e à superestimulação do sistema glutamatérgico. (12) Além disso, uma ação intracelular provavelmente independente de receptores de membrada do QUIN é aumentar a fosforilação de proteínas variadas, incluindo proteínas de filamento TAU, implicadas na doença de Alzheimer. (16)

Outro metabólito da via da quinurenina, conhecido como acido quinurênico (KYNA), caracterizado como um antagonista do receptor de glutamato, age bloqueando as ações do glutamato, NMDA, e ácido quinolínico. Foi demonstrado que antagonistas do receptor NMDA previnem excitotoxicidade e convulsões, sendo assim, o KYNA mostrou possuir efeitos neuroprotetores e anticonvulsivos. (9) No entanto, níveis elevados de KYNA se correlacionam a déficits cognitivos e psicoses. (12)

Sabe-se que o desequilíbrio dos metabólitos KYN com ativação neurotóxica danifica o hipocampo, que é frequentemente observado em pacientes com depressão crônica. (9)

Estudos em ratos demonstraram que a inibição de KMO pela administração oral crônica de JM6, um pró-fármaco de molécula pequena, foi capaz de aumentar níveis de KYNA e diminuir os níveis de glutamato extracelular no cérebro. (15)

Outro mecanismo envolvido na patogênese da depressão é explicado pela hipótese de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Esta teoria considera o papel do sistema imunológico e está relacionado ao metabolismo do triptofano. (9)

O metabolismo da quinurenina é modulado em condições como infecção e estresse. Esses processos podem causar a elevação do nível de TRP no cérebro. Este nível aumenta através da ação do sistema nervoso simpático ou pela ativação do eixo HPA que ocorre a partir da ativação do sistema imunológico, com estimulo de liberação do hormônio adrenocortical, levando a aumento de glicocorticoides. (16) Dois mecanismos estão envolvidos na determinação do nível de TRP no cérebro. No primeiro mecanismo, é a ligação competitiva de TRP e ácidos graxos livres (FFA) à albumina plasmática. Sendo o TRP um aminoácido essencial, ele liga-se principalmente a albumina no plasma. Sob situações de estresse, o sistema nervoso simpático ativa ácidos graxos livres, que se ligam à albumina. Consequentemente diminui a afinidade do TRP com a albumina, aumentando os níveis de TRP livre no plasma e no cérebro. O segundo mecanismo esta relacionado ao grande aminoácido neutro (LNAA), que estão localizados na barreira hematoencefálica. O TRP e o LNAA competem entre si. Sendo

assim, quanto maior a relação TRP/LNAA no plasma, maior captação e absorção de TRP na barreira hematoencefálica. (9)

O envelhecimento também está associado à regulação positiva do metabolismo TRP-KYN, consequentemente predispondo à depressão. Existem, pelo menos, dois possíveis mecanismos de aumento da expressão de KYN associado ao envelhecimento: 1. Aumento da produção de cortisol, que induz TDO; e 2. Ativação de IDO induzida por citocinas pró-inflamatórias (IFN γ), devido à inflamação crônica associada ao envelhecimento. Vale ressaltar que, além do IDO, o IFN γ estimula as enzimas chave da via KYN-NAD, macrófagos da quinuroxina monooxigenase e quinureninase, envolvidos na formação de agonistas de NMDA. O aumento da incidência de depressão e ansiedade pode ser mediado pelo aumento da formação de neuroquinureninas (NEKY) e deficiência de serotonina ou NAS. Portanto, TRP-KYN é um caminho comum para mediar impactos genéticos e ambientais no envelhecimento e transtorno depressivo maior. (6)

Evidências crescentes mostraram que níveis anormais de metabólitos da via KYN foram associados à depressão. Uma meta-análise comparou as concentrações do metabólito da via KYN entre pacientes deprimidos e pacientes saudáveis de controle. Foi encontrada redução significativa nas concentrações circulantes de KYNA, KYN e nas proporções de KYNA/QUIN em pacientes deprimidos em relação aos controles. As concentrações de KYNA e QUIN foram associadas à gravidade dos sintomas depressivos. Níveis reduzidos de KYNA e razão aumentada de 3-OH-KYN/KYNA na circulação periférica também foram encontrados em pacientes com transtorno bipolar (BD) comparado aos pacientes controle. Pacientes com ideação suicida também apresentaram níveis elevados de QUIN e diminuição de KYNA no soro sanguíneo e no líquido cefalorraquidiano (LCR) comparado aos pacientes controle, e os níveis desses metabólitos correlacionaram-se com a probabilidade de suicídio. (10)

As teorias dominantes sobre o desenvolvimento da depressão e sua resposta (ou falta delas) às terapias antidepressivas convencionais envolvem os mecanismos patológicos citados anteriormente, os quais têm principalmente a ativação excessiva de vias inflamatórias e alterações no metabolismo do glutamato. Estudos usando espectroscopia de ressonância magnética encontraram alterações nos níveis de glutamato e metabólitos do glutamato em múltiplas regiões cerebrais de indivíduos deprimidos. Além disso, a perda de elementos gliais, incluindo astrócitos e oligodendrócitos, bem como transportadores de aminoácidos excitatórios, responsáveis pela recaptação e reciclagem final do glutamato, são algumas mudanças encontradas

no tecido cerebral post-mortem de indivíduos deprimidos. Uma evidência da hipótese de glutamato é a rápida resposta de pacientes deprimidos resistentes ao tratamento a administração de quetamina. (17)

A quetamina é farmacologicamente um antagonista do receptor N-metil-D-aspartico (rNMDA). Recentemente meta-análises confirmaram as ações antidepressivas e antissuicidas da quetamina em comparação com os controles com placebo. Esse achado revolucionou e estabeleceu o conceito de medicação antidepressiva de ação rápida. No entanto, o uso clínico da quetamina ainda está restrito a certos subgrupos (por exemplo, depressão resistente ao tratamente, ideação suicida), por ser um agente dissociativo com efeitos colaterais psicomiméticos e apresentar potencial de abuso (7). Essas reações adversas psiquiátricas podem ser decorrentes do aumento da liberação de glutamato, que é um principal neurotransmissor excitatório. (18) Consequentemente, o uso terapêutico repetido requer um acompanhamento rigoroso. Nenhum biomarcador clínico ou bioquímico robusto ainda foi identificado para prever quais pacientes podem se beneficiar mais da quetamina. (19)

Os mecanismos propostos da ação antidepressiva da quetamina incluem a modulação do receptor N-metil-D-aspartato (rNMDA), a desinibição do interneurônio do ácido gama-aminobutírico (GABA) e as ações diretas de seus metabólitos da hidroxinicetamina (HNK). As ações posteriores incluem ativação do alvo mecanicista da rapamicina (mTOR), desativação da glicogênio sintase quinase-3 e inibição da fosforilação do fator eucariótico de alongamento 2 (eEF2), expressão aumentada do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e ativação de ácido amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico (AMPA). (7) Foi demonstrado que a quetamina aumenta o BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal. Além de bloquear o receptor NMDA, a quetamina também promove a neurotransmissão glutamatérgica mediada pelo AMPA. (20) Esses mecanismos da ação podem complementar-se mutuamente para induzir a potencialização de sinapses excitatórias e afetar circuitos cerebrais, o que resulta na melhora dos sintomas da depressão. (7)

## OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo expor os mecanismos envolvidos na patogênese do transtorno depressivo maior e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas antidepressivas.

## MÉTODOS

Este presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, baseado em artigos datados de 2010 a 2018 nos idiomas português e inglês sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no transtorno depressivo e os avanços terapêuticos para tratamento deste distúrbio envolvendo a quetamina.

Os artigos utilizados para confecção deste estudo variam entre revisões bibliográficas, ensaios clínicos e estudos de caso. O levantamento bibliográfico foi realizado em bibliotecas virtuais online com bases científicas do Pubmed utilizando termos descritivos como depression, ketamine, treatment. Foram originados 1135 referencias utilizando esses descritores. Após a leitura de títulos e muitos estudos, foram excluídos os que não se enquadravam na proposta desta revisão, restando 22 artigos que foram selecionados para o atual estudo. Além disso, também foi selecionado o artigo Kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism: The etiology and pathogenesis of depression que complementaram conceitos para a formulação do estudo.

## DISCUSSÃO

Vários estudos clínicos avaliaram os mecanismos e o efeito apresentado pelos pacientes após administração da quetamina na depressão e no comportamento suicida.

A cetamina é fabricada como uma mistura racémica contendo partes iguais dos seus dois enantiómeros, a (S)-quetamina (esketamine) e (R)-quetamina (arketamina).

Os efeitos antidepressivos de início rápido da cetamina foram mostrados pela primeira vez em pequenos estudos em 2000 e 2006. Que também foram demonstrados e caracterizados em estudos subsequentes. (21)

Os estudos de dose única e dose repetida com cetamina endovenosa comprovada demonstram um efeito antidepressivo e provavelmente antissuicida significativo em curto prazo, com taxas de resposta acima de 60% em apenas 4,5 h após uma dose única, com um efeito sustentado após 24 he mais de 40% após 7 dias. Esta resposta pode ser ainda mais sustentada ao longo de várias semanas com doses repetidas (duas a três doses por semana). A tolerabilidade parece aceitável a curto prazo, com elevação transitória da pressão arterial e efeitos dissociativos e psicotomiméticos leves e transitórios. (21)

Os achados pré-clínicos e/ou clínicos sugerem que outros compostos, incluindo escopolamina, antagonistas de (2R, 6R)-HNK, GLYX-13, 4-clorocinurenina, GluN2B-NMDAR, antagonistas de mGluR2/3 e moduladores alostéricos negativos para

receptores GABA-A também possuem eficácia do antidepressivo. É importante entender melhor os mecanismos convergentes subjacentes à rápida eficácia antidepressiva em modelos pré-clínicos para maximizar sua potência antidepressiva e melhorar os efeitos colaterais indesejáveis que essas drogas podem apresentar atualmente. Embora a inibição do NMDAR tenha sido considerada por muito tempo subjacente às ações antidepressivas da quetamina, evidências recentes indicam que mecanismos adicionais provavelmente estão envolvidos. De fato, recentemente foi demonstrado que o metabólito da quetamina (2S, 6S; 2R, 6R)-HNK é essencial para suas ações antidepressivas e que o (2R, 6R)-HNK possui eficácia antidepressiva robusta com baixa potência no NMDAR. Um ponto bem reconhecido de convergência entre hipóteses mecanicistas distintas é a ativação necessária do receptor de ácido amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico (AMPA) para o surgimento de ações antidepressivas rápidas. A ativação do receptor de glutamato preferencial de AMPA promove ativação de vias de sinalização, incluindo sinalização de BDNF/TrkB e ativação de mTORC1, promovendo síntese proteica, neosinaptogênese e restauração da função sináptica em circuitos relacionados a recompensa e humor, onde sua deficiência contribui para os sintomas de depressão. Esses processos resultam em aumento sustentado das sinapses excitatórias em circuitos cerebrais córtico-mesolímbicos, envolvidos na manutenção do humor e na reatividade apropriada ao estresse. (7)

Uma revisão recente propôs dois mecanismos potenciais subjacentes à atividade antidepressiva da quetamina: efeito sobre citocinas inflamatórias e o estabelecimento da atividade agonista do receptor NMDA pelos produtos do metabolismo da via KYN, como o QUIN. Em modelo animal de depressão, a injeção de lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos C57BL/6J induziu comportamento depressivo e aumentou a expressão de IDO, síntese e secreção de TNF-α e IL6 além de aumentar os níveis do agonista do receptor NMDA, QUIN no cérebro. No entanto, a administração de quetamina foi capaz de anular totalmente o comportamento depressivo-like induzido por LPS e este efeito antidepressivo foi mediado pelo AMPA. Níveis de IDO e a relação KYN/TRP aumentaram no hipocampo de um modelo de depressão crônica de estresse leve imprevisível (CUMS), e essa mudança poderia ser atenuada pela quetamina e foi associada com a inibição da ativação micróglia e citocinas pró-inflamatórias no hipocampo. (10)

Um estudo realizado com objetivo de avaliar a eficácia antidepressiva de doses repetidas de quetamina e para investigar se a via KYN está envolvida nos efeitos antidepressivos rápidos da quetamina. Foram administrados seis infusões intravenosas

de quetamina (0,5 mg/kg) em 84 pacientes com depressão unipolar e bipolar durante um período de 12 dias. A gravidade e a resposta dos sintomas foram avaliadas pela Escala Montgomery-Asberg (MADRS) e amostras de sangue foram coletadas no início, 24 horas e nos dias 13 e 26 após a primeira infusão. Amostras de sangue de 60 pacientes controles saudáveis foram coletadas para comparação. As concentrações séricas de TRP, KYN e KYNA foram medidas pelo método de cromatografia líquida e espectrometria de massa. A quetamina aumentou os níveis séricos de KYNA e a relação KYNA/KYN 24 horas após a primeira infusão nos respondedores em comparação aos não respondedores, e essa elevação durou até 14 dias após a sexta infusão. Mudanças nos níveis de KYNA e na relação KYNA/KYN foram relacionadas à melhora sintomática. As alterações precoces nos metabólitos da via KYN no soro foram modestas comparadas aos efeitos antidepressivos, no entanto o estudo fornece evidências para a hipótese de que a modulação dos metabolitos da via KYN pode ser um dos possíveis mecanismos subjacentes às propriedades antidepressivas da quetamina. (10)

Em estudo de relato de caso, uma mulher de 49 anos foi diagnosticada com episódio de depressão maior de gravidade moderada. Por quase 6 anos, recebeu quetiapina, desvenlafaxina, trazodona, lorazepam, alprazolam e aripiprazol, além de 10 tratamentos eletroconvulsivos. No entanto, seu humor deprimido não melhorou e foi ainda mais exacerbado com várias tentativas recentes de suicídio. Esta paciente foi encaminhada para terapia intravenosa com quetamina (KIT). Em sua primeira visita, sua escala de avaliação de depressão coreana Montgomery-Asberg (K-MADRS) foi de 45/60 (0-6 normal, 7-19 depressão leve, 20-34 depressão moderada,> 34 depressão grave). Ela foi pré-tratada com 2-5 mg de midazolam e 150-200 mg de tiopental sódico para sedação e redução da alucinação durante o tratamento com KIT. Em seguida, a quetamina 0,5 mg/kg foi infundida continuamente ao longo de 40 minutos. Os tratamentos do KIT foram agendados uma vez a cada 1 ou 2 semanas. Ela mostrou uma redução de quase 50% na gravidade do sintoma depressivo, com pontuação de 25/60 no K-MADRS. Experimentou alucinações visuais e auditivas leves, mas foram de curta duração. Esses sintomas foram transitórios e foram controlados espontaneamente nas primeiras duas horas após a administração da quetamina. Para atenuar sintomas psicóticos durante o KIT, a adição de agentes sedativos é recomendada. Durante 10 meses, foi submetida ao KIT num total de 36 vezes. Este estudo de caso sugere que o KIT é eficaz na depressão maior. No entanto, mais estudos são necessários sobre o protocolo KIT ideal, incluindo dose, intervalo de dosagem, número total de tratamentos

e quando parar. Em conclusão, o KIT pode ser uma opção para depressão maior resistente ao tratamento. Os riscos e a segurança do uso em longo prazo ainda não estão estabelecidos. (18)

Um estudo piloto aberto de 8 pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD), eles receberam durante 40 minutos, infusões de quetamina (0,5 mg/kg), por 7 semanas. Durante as infusões todos os pacientes tiveram algum grau de sintomas dissociativos, que vão desde uma sensação de tontura até sentimentos de estar fora do corpo ou em outra dimensão. Estes sintomas começaram após 15 a 20 minutos de infusão e rapidamente sua intensidade reduzia após o fim das infusões. Apesar disso, sete pacientes descreveram a experiência de infusão como agradável e apenas uma como desagradável. Assim, o uso de múltiplas infusões de quetamina para manter os seus efeitos agudos pode ser uma abordagem eficaz e bem tolerado de tratamento para pacientes de TRD. Uma infusão a cada duas semanas parece ser suficiente. Isto pode representar uma forma simples e rápida para trazer benefícios a longo prazo para os pacientes TRD com uma resposta aguda. (22)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, adultos (idades 18-64 anos) com a depressão resistente ao tratamento foram randomizados para receber quetamina intravenosa (0,5 mg/kg) ou placebo por via intravenosa, administrada ao longo de 40 minutos, duas ou três vezes por semana, por até 4 semanas. A administração de quetamina duas vezes por semana e três vezes por semana a 0,5 mg/kg manteve a eficácia antidepressiva de forma semelhante ao longo de 15 dias. A melhora foi semelhante nos dois grupos de frequência. Como a administração do tratamento menos frequente é geralmente preferida para reduzir os efeitos adversos e os custos do paciente e da clínica, este resultado, juntamente com outros dados adquiridos durante as fases duplo-cega e aberta, sugere que o regime de tratamento duas vezes por semana administrado 4 a 6 semanas podem induzir e manter um efeito antidepressivo. No geral, ambos os regimes de tratamento foram geralmente toleráveis, com atenuação significativa dos eventos adversos dissociativos em infusões repetidas. (4)

Em outro estudo realizado com 24 pacientes com transtorno depressivo maior, no qual foram submetidos à descontinuação de medicação antidepressiva seguida por uma série de até seis infusões intravenosas (IV) de quetamina (0,5 mg/kg) administradas durante um período de 12 dias, foi demonstrado que o efeito antidepressivo da quetamina é evidente rapidamente no decorrer do tratamento, exerce ainda um efeito de amplo espectro nos sintomas e a resposta rápida à primeira infusão é altamente preditiva

de uma resposta sustentada às infusões subsequentes. (23)

## CONCLUSÃO

Existem várias evidências de que a desregulação da via da quinurenina, ativação excessiva de vias inflamatórias e disfunção do sistema glutamatérgico ocorre em pacientes que apresentam transtorno depressivo maior, e apesar de não estar totalmente esclarecido o mecanismo fisiopatológico da doença, já existem grandes avanços no conhecimento nesta área.

No entanto, uma quantidade significativa de pesquisa ainda precisa ser realizada para delinear os mecanismos exatos responsáveis pelo surgimento da eficácia rápida dos antidepressivos e para definir os esquemas de doses mais eficazes para alcançar os efeitos clínicos desejados, com menos efeitos colaterais.

Em estudos futuros, é importante a avaliação dos metabólitos envolvidos no transtorno depressivo, como ocorre no metabolismo do triptofano. Entendendo cada vez mais sua atividade e expressão, e dessa forma, agir cada vez mais especificadamente diante da doença. Além disso, é necessário entender como a via da KYN é regulada nos compartimentos central e periférico e a relação das alterações nos metabólitos da via para a função neuronal nos circuitos cerebrais límbicos. Esses marcadores podem ser de grande valor para um tratamento personalizado ou desenvolvimento de antidepressivos de via KYN, direcionados por biomarcadores com os mesmos efeitos biológicos antidepressivos da quetamina sem seus efeitos adversos.

Outro aspecto importante a ser considerado e uma área de pesquisa futura é a tolerabilidade e eficácia desses tratamentos após a administração em longo prazo. É importante identificar medicamentos antidepressivos de ação rápida que possam ser administrados rotineiramente a pacientes com depressão, fornecendo alívio rápido e sustentado de seus sintomas, sem efeitos prejudiciais associados ao uso em longo prazo. Além disso, é necessário trabalhar para determinar abordagens que possam ampliar os efeitos terapêuticos de drogas de ação rápida, como a quetamina, e evitar recaídas de curto ou longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Oxenkrug G. Serotonin – kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. Psychiatry and Inflammation Program, Department of Psychiatry, Tufts University School of Medicine/Tufts Medical Center, Boston, MA, USA. 2013 May 1; 14(5): 514–521.
2. Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. Mitochondria and

Mood: mitochondial dysfunction as a key player in the manifestation of depression. Division of Medical Sciences, University of Victoria, Victoria, BC, Canada, Department of Psychology. Published: 06 June 2018.
3. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: challenges, controversies and promises. Article in Neuropharmacology. August 2016
4. Singh JB, Fedgchin M, Pharm.D, Daly EJ, Boer PD, Cooper K, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. Am J Psychiatry 2016; 173:816–826; doi:10.1176/appi.ajp.2016.16010037
5. Llamosas N, Caballero LP, Berrocoso E, Cidon CB, Ugedo L, Torrecilla M. Ketamine promotes rapid and transient activation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the dorsal raphe nucleus. Pnp (2018), doi:10.1016/j.pnpbp.2018.07.022
6. Jeon SW, Kim YK. Kynurenina and serotonina pathways of tryptophan metabolismo: the etiology and pathogenesis of depression. Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University. January 2015
7. Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate Jr CA, Gould TD. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. Published: 7 March 2018. 32:197–227 https://doi.org/10.1007/s40263-018-0492-x
8. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. Published 2014 Sep 25;159(1):33-45. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.051.
9. Valdearcos M, Xu AW, Koliwad SK. Hypothalamic Inflammation in the Control of Metabolic Function. Annu. Rev. Physiol. 2015. 77:131–60. This article's doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071656
10. Zhoua Y, Zhenga W, Liua W, Wanga C, Zhana Y, Lia H, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. Brain, Behavior, and Immunity. Accepted: 9 September 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.007
11. Webb M, Davies M, Ashra N, Bodicoat D, Brady E, Webb D, et al. The association between depressive symptoms and insulin resistance, inflammation and adiposity in men and women. Published: November 30, 2017. PLoS ONE 12(11): e0187448.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187448
12. Bryleva EY, Brundin L. Kynurenine pathway metabolites and suicidality. Neuropharmacology. Volume 112, Part B, January 2017, Pages 324-330. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.034
13. Janga SW, Liua X, Pradoldeja S, Tosinib G, Changc Q, Iuvoned PM, Yea K. N-acetylserotonin activates TrkB receptor in a circadian rhythm. PNAS, February 23, 2010. vol. 107, no. 8. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0912531107
14. Baran H, Staniek K, Bertignol-spörr M, Attam M, Kronsteiner C, Kepplinger B. Effects of Various Kynurenine Metabolites on Respiratory Parameters of Rat Brain, Liver and Heart Mitochondria. PuBLiCation: March 29, 2016. International Jourenal of Tryptophan Research 2016:9 17–29 doi: 10.4137/IJtr.s37973.
15. Sas K, Szabó E, Vécsei L. Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine

System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. Published: 17 January 2018. Molecules 2018, 23, 191; doi:10.3390/molecules23010191
16. Miller AH. Conceptual Confluence: The Kynurenine Pathway as a Common Target for Ketamine and the Convergence of the Inflammation and Glutamate Hypotheses of Depression. Neuropsychopharmacology (2013) 38, 1607–1608; doi:10.1038/npp.2013.140
17. Feltes PK, Doorduin J, Klein HC, Juárez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, Vries EFJ. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. Journal of Psychopharmacology 2017, Vol. 31(9) 1149 –1165 DOI: 10.1177/0269881117711708 journals.sagepub.com/home/jop
18. Kwon JH, Sim WS, Hong JP, Song IS, Lee JY. Intravenous ketamine infusion for a patient with treatment- resistant major depression: a 10 month follow- up. Received:14 November 2017. Accepted: 3 January 2018. DOI: 10.1111/jcpt.12669
19. Harkina A, McLoughlina DM. Ketamine and depression: A special kase for kynurenic acid? Brain, Behavior, and Immunity 75 (2019) 10–11. Accepted 2 November 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.007
20. Walker AK, Budac DP, Bisulco S, Lee AW, Smith RA, Beenders B, et al. NMDA Receptor Blockade by Ketamine Abrogates Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior in C57BL/6J. Mice. accepted article preview online 19 March 2013. Neuropsychopharmacology (2013) 38, 1609–1616
21. Molero, P, Ramos-Quiroga, JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana J J. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. (2018). CNS Drugs, 32(5), 411–420. doi:10.1007/s40263-018-0519-3
22. Barenboim I, Lafer B. Maintenance use of ketamine for treatmentresistant depression: an open-label pilot study. Rev Bras Psiquiatr. 2018;40:110 Brazilian Journal of Psychiatry doi:10.1590/1516-4446-2017-2380
23. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Rot M, et al. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. Biol Psychiatry . 2013 August 15; 74(4): 250–256. doi:10.1016/j.biopsych.2012.06.022.

# TRANSTORMOS ALIMENTARES: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

*EATIG DISORDER: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW*

***Ana Paula V.S. Esteves[1]; Catarina Barata[2]***

Descritores: Transtornos Alimentares; Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Transtorno da compulsão alimentar periódica.
*Keywords: Eating Disorders; Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Binger Eating Disorder.*

**RESUMO**

**Introdução:** Os transtornos alimentares incluem anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno da compulsão alimentar periódica. São transtornos multifatoriais que afetam principalmente mulheres jovens e ainda não possuem sua etiologia esclarecida. **Objetivo:** Fazer uma revisão bibliográfica sobre os Transtornos alimentares. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa utilizando as seguintes bases de dados eletrônicos: PubMed, LILACS, Scielo e google acadêmico. Os termos de descritores utilizados foram: ‘’ transtornos alimentares’’, ‘’ eating disorder’’, ‘’ anorexia nervosa’’, ‘’ bulimia nervosa’’, ‘’ transtorno compulsão alimentar periódica’’, ‘’ binge eating disorder’’. Após uma análise crítica 12 artigos foram utilizados para essa revisão. **Discussão:** O presente artigo vai discutir os transtornos alimentares de forma ampla, abordando seu conceito, epidemiologia, critérios diagnósticos, evolução da doença e os tratamentos existentes. **Conclusão:** Esses transtornos estão cada vez mais frequentes na sociedade moderna e devem ser melhores estudos.

**ABSTRACT**

**Backgraund:** Eating disorders, including anorexia nervosa, Bulimia Nervosa and Binger eating disorders. These are multifactorial disorders that affect mainly young women and do not yet have their etiology clarified. **Aims:** Making a literature review on Eating Disorders. **Methods:** A survey was conducted using the following electronic databases: PubMed, LILACS, Scielo and google academic. The keywords used were: ‘’ transtornos alimentares’’, ‘’ eating disorder’’, ‘’ anorexia nervosa’’, ‘’ bulimia nervosa’’, ‘’ transtorno compulsão alimentar periódica’’, ‘’ binge eating disorder’’. After a critical analysis 12 articles were used for this review. **Discussion:** This article will discuss eating disorders

[1] Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. tccmed@unifeso.edu.br
[2] Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

broadly, addressing its concept, epidemiology, diagnostic criteria, disease evolution and existing treatments. **Conclusions:** These disorders are becoming more frequent in modern society and should be better studies.

## INTRODUÇÃO

Os transtornos alimentares (TA) são síndromes psiquiátricas comportamentais em que os pacientes apresentam alterações no comportamento alimentar com fobia de engordar, preocupação excessiva com o peso e distúrbios da percepção da sua forma corporal [1,2,3]. Elas afetam na sua maioria adolescentes e adultos jovens do sexo feminino [1,4,5,6] gerando prejuízo psicológicos, sociais, físicos e aumento da mortalidade e mortalidade [1,5]. Sua etiopatogenia ainda é desconhecida mas atualmente se acredita em um modelo multifatorial que envolve fatores genéticos, psicológicos e socioculturais [1,3].

Atualmente os TA são classificados em dois sistemas: o DSM-V e o CID-10 e suas classificações diferem em alguns pontos. Em comum tem a classificação dos TA em anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) e a compulsão alimentar periódica (TCAP). A diferença está na forma de classificação dos quadros clínicos que se assemelham as patologias citadas acima, porém não preenchem totalmente os critérios necessários para se fazer o diagnóstico. Na CID-10 estas síndromes parciais são chamadas de AN e BN atípicas e na DSM-V elas estão classificadas como transtorno alimentar não especifico [3,6,7].

Esse tema tem cada vez mais prevalência na sociedade moderna devido ao culto do ‘’ corpo perfeito’’ cada vez mais divulgado pelas mídias [1,2,8]. A cultura atual da beleza divulga a magreza extrema como um padrão a ser alcançado e com isso estimula o desenvolvimento desses desvios de comportamentos alimentares prova disso é o crescente número de site que ensinam truques para emagrecer principalmente com técnica de purgação [6,9] e remédios milagrosos para atingir esse ideal de beleza.

## OBJETIVO

Fazer uma revisão bibliográfica dos TA para mostrar a necessidade de novos estudos para melhor entendimento sobre ele e a necessidade de discutirmos mais sobre essas patologias que só tem aumentado sua incidência nas últimas décadas.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa utilizando as seguintes bases de dados eletrônicos: PubMed, LILACS, Scielo e Google acadêmico. Os termos de descritores utilizados

foram: ‘’ transtornos alimentares’’, ‘’ eating disorder’’, ‘’ anorexia nervosa’’, ‘’ bulimia nervosa’’, ‘’ transtorno compulsão alimentar periódica’’, ‘’ binge eating disorder’’. Foram excluídos os artigos que tinham como foco de estudos paciente unicamente obesos sendo ou não relacionados a cirurgias bariátricas. Nessa fase foram selecionados 25 artigos para uma análise crítica. Após essa avaliação foram excluídos 13 artigos e os outros 12 foram utilizados para essa revisão.

## DISCUSSÃO

Os TA podem ser divididos em dois grupos. O primeiro grupo são aqueles que ocorrem predominantemente na infância, com o seu início ante dos seis anos, e eles podem interferir no desenvolvimento infantil, pois a dificuldade em se alimentar leva a um ganho ponderal inadequado. Esses TA da primeira infância são a pica e o transtorno da ruminação [6]. Esses assuntos não serão discutidos no presente artigo. O segundo grupo aparece mais tardiamente, e são o foco desse artigo [6]. São eles anorexia nervosa, bulimia nervosa e o transtorno da compulsão alimentar periódica.

### Anorexia Nervosa

O termo anorexia deriva do grego *‘’na‘’* que significa deficiência ou ausência de, e *‘’orexis‘’*que significa apetite. Hoje se sabe que os pacientes não perdem realmente o apetite, mas sim recusam deliberadamente a se alimentar para emagrecer e não engordar [3,8].

A AN é caracterizada pelo medo exagerado de ganhar peso, associado a um emagrecimento a custo de recusa alimentar e com distorção da imagem corporal [1,2,3,5]. Sua prevalência varia entre 0,5% e 3,7% [4]. Com a intervenções terapêuticas as taxas de recuperação são variáveis ficam em torno de 30% a 50% e as taxas de mortalidade são de 5% a 20% [1,4]. Os estudos utilizam principalmente as escalas de evolução de Morgan, que avalia o peso e a menstruação das pacientes, e de Russell, que avalia o funcionamento geral do paciente [4].

Normalmente seu início é na adolescência, entre 13 e 17 anos, tendo seus picos de incidência aos 14 e aos 17 anos [1,6]. E começa com uma dieta em que se faz a restrição de alimentos considerados calóricos, com a passar do tempo essas restrições aumentam progressivamente junto tem períodos de jejum que vão aumentando para intervalos cada vez mais longos [1,6]. Com o passar do tempo o paciente passa a viver em função exclusivamente da perda de peso e do medo patológico de engordar levando ao isolamento social. Seu padrão alimentar passa a assumir características de um ritual

secreto [1,6].

Os principais diagnósticos diferenciais são as doenças gastrointestinais e consutivas, síndrome da artéria mesentérica superior, depressão e esquizofrenia. Essas causas devem ser excluídas antes do diagnóstico de AN [1].

A DSM-IV diferencia a AN em dois tipos: 1) do tipo Restritiva: em que o paciente só restringe sua alimentação; 2) do tipo Purgativo: no qual ocorre episódios de compulsão alimentar seguidos de métodos compensatórios para emagrecer e/ou não engordar como o vômito auto induzido, o abuso de laxantes e de diuréticos sem orientações medicas e atividades físicas extenuante [1,3,6]. Já na classificação do CID-10 os pacientes anoréticos com episódios bulímicos e baixo peso recebem os dois diagnósticos, não havendo essa subdivisão na classificação da AN [3,6].

**Figura 1: Os critérios diagnósticos para anorexia nervosa segundo o CID-10 e o DSM-IV.**

| DSM-IV | CID-10 |
|---|---|
| 1. Recusa em manter o peso dentro ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura; por exemplo, perda de peso, levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, ou fracasso em ter o peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado.<br>2. Medo intenso do ganho de peso ou de se tornar gordo, mesmo com peso inferior.<br>3. Perturbação no modo de vivenciar o peso, tamanho ou forma corporais; excessiva influência do peso ou forma corporais na maneira de se auto-avaliar; negação da gravidade do baixo peso.<br>4. No que diz respeito especificamente às mulheres, a ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos, quando é esperado ocorrer o contrário (amenorréia primária ou secundária). Considera-se que uma mulher tem amenorréia se os seus períodos menstruais ocorrem somente após o uso de hormônios; por exemplo, estrógeno administrado.<br>**Tipo:** - Restritivo: não há episódio de comer compulsivamente ou prática purgativa (vômito auto-induzido, uso de laxantes, diuréticos, enemas).<br>- Purgativo: existe episódio de comer compulsivamente e/ou purgação. | a) Há perda de peso ou, em crianças, falta de ganho de peso, e peso corporal é mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado.<br>b) A perda de peso é auto-induzida pela evitação de "alimentos que engordam".<br>c) Há uma distorção na imagem corporal na forma de uma psicopatologia específica de um pavor de engordar.<br>d) Um transtorno endócrino generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal é manifestado em mulheres como amenorréia e em homens como uma perda de interesse e potência sexuais (uma exceção aparente é a persistência de sangramentos vaginais em mulheres anoréxicas que estão recebendo terapia de reposição hormonal, mais comumente tomada como uma pílula contraceptiva).<br>**Comentários:** Se o início é pré-puberal, a seqüência de eventos da puberdade é demorada ou mesmo detida (o crescimento cessa; nas garotas, as mamas não se desenvolvem e há uma amenorréia primária; nos garotos, os genitais permanecem juvenis). Com a recuperação, a puberdade é com freqüência completada normalmente, porém a menarca é tardia; os seguintes aspectos corroboram o diagnóstico, mas não são elementos essenciais: vômitos auto-induzidos, purgação auto-induzida, exercícios excessivos e uso de anorexígenos e/ou diuréticos. |

Cordás,T.A. Transtornos alimentares Classificação e diagnóstico[5]

Dentre os critérios diagnósticos da DSM-IV, o de número 04 foi excluído na nova edição (DSM-V).

Essa é uma considerada uma condição de difícil tratamento e deve ter uma abordagem multidisciplinar (médica, psicológica e nutricional) que trabalham de forma integrada [6,10]. O tratamento nutricional para AN tem como meta o restabelecimento do peso, a normalização do padrão alimentar e a correção das sequelas biológicas e psicológicas da desnutrição [11]. Deve haver um rigoroso controle do ganho de peso com

monitorização dos eletrólitos para o paciente não apresentar a síndrome da realimentação, que é caracterizada por anormalidades dos fluidos e eletrólitos corporais que podem levar a complicações cardíacas, neuronais e morte súbita [11].

No início do tratamento a psicoterapia individual é a mais indicada para não haver estimula a competitividade pala perda de peso. Não há trabalho que mostra que algum tipo de psicoterapia seja superior a outro entretanto, a terapia familiar se mostrou extremamente útil para esses pacientes [3,6,10].

Hoje ainda não existe um agente farmacológico específico para AN [6]. Os fármacos são usados para tratar comodidades como a ansiedade e depressão. As complicações médicas surgem devido a desnutrição, entre ela temos a anemia, alterações endócrinas, osteoporose e alterações hidroeletrolíticas [1,6]. No exame físico se observa pele seca, hipotermia, bradicardia, hipotensão e bradipnéia [1].

Os fatores preditivos para uma evolução desfavorável são: IMC muito baixo no início do tratamento, demora para buscar ajuda, praticas purgativas, comorbidades psiquiátricas e relação familiar comprometida [1,4].

**Bulimia Nervosa**

O termo bulimia deriva do grego *''bous-''* boi e *''limos-''* fome, significado que o paciente nessa condição tem um apetite para comer um boi sozinho [8].

A BN caracteriza-se por episódios bulímicos (ingestão de uma grande quantidade de comida em um curto espaço de tempo associado a um sentimento de perda de controle sobre a alimentação) alternada com a preocupação excessiva com a imagem corporal e o medo de tornar-se obeso chegando a adotar métodos compensatórios inadequados (vômito, abuso de laxantes e diuréticos e período de restrição alimentar) para o controle de peso [1,2,3,5,6,8].

Sua prevalência é de 1,1% a 4,2% e sua mortalidade estão entre 0,3% e 3% [4]. O início dos sintomas é por volta dos 20 anos e tem uma evolução mais favorável que a AN (4). O paciente bulímico geralmente tem seu peso normal ou até com sobrepeso, ele tem o desejo pela magreza extrema como os anoréxicos [1,6].

O paciente bulímico sente uma vontade de comer incontrolável, no início do transtorno esse sentimento é confundido com fome real, e ele então a satisfaz de forma compulsiva, com ingesta de grandes quantidades de alimentos, depois surge o sentimento de vergonha, culpa e o medo de engordar. Para aliviar esses sentimentos ele recorre aos métodos purgativos e pensa que assim pode manter o peso sem fazer restrição alimentares [1,6]. Durante os episódios bulímicos, o paciente esconde sua alta

ingesta alimentar, perdendo muitas vezes o critério de escolha dos alimentos e muitas vezes só parando de se alimentar quando começa a sentir dor física ou sono [1,3].

Entre os métodos purgativos o vômito auto induzido é o mais frequente, cerca de 90% dos pacientes apresentam esse comportamento, e podemos observar o sinal de Russel no dorso da mão devido as múltiplas induções ao longo dia, porém é comum encontrar danos ligamentares e musculares causados por atividade física intensa, uso de laxantes, diuréticos, inibidores de apetite e hormônios tireoidianos sem orientação medica [1,3,6,8].

A DSM-IV e o CID-10 possuem critérios diagnósticos muitos similares (veja seus critérios na figura 2) [3,6]. Na literatura não há um consenso quanto a definição e frequência da compulsão alimentar para o diagnóstico da BN, os valores definidos nestas classificações são visos como arbitrários [3].

Na DSM-V foi retirada os subtipos de BN. Os principais diagnósticos diferenciais são as AN do tipo compulsivo/purgativo, depressão com características atípicas e distúrbios de personalidade. Essas causas devem ser excluídas antes do diagnóstico de BN [1].

**Figura 2: Critérios diagnóstico para bulimia nervosa segundo o DSM-IV e a CID-10.**

| DSM-IV | CID-10 |
|---|---|
| A. Episódios recorrentes de consumo alimentar compulsivo – episódios bulímicos – tendo as seguintes características:<br>1. ingestão em pequeno intervalo de tempo (i.e., aproximadamente em duas horas) uma quantidade de comida claramente maior do que a maioria das pessoas comeria no mesmo tempo e nas mesmas circunstâncias; e<br>2. sensação de perda de controle sobre o comportamento alimentar durante os episódios (i.e., a sensação da não conseguir parar de comer ou controlar o quê e quanto come).<br>B. Comportamentos compensatórios inapropriados para prevenir ganho de peso, como vômito auto-induzido, abuso de laxantes, diuréticos ou outras drogas, dieta restrita ou jejum ou, ainda, exercícios vigorosos.<br>C. Os episódios bulímicos e os comportamentos compensatórios ocorrem, em média, duas vezes por semana, por pelo menos três meses.<br>D. A auto-avaliação é indevidamente influenciada pela forma e peso corporais.<br>O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.<br>Tipos: - Purgativo: auto-indução de vômitos, uso indevido de laxantes e diuréticos, enemas.<br>- Sem purgação: sem práticas purgativas, prática de exercícios excessivos ou jejuns. | A. O paciente sucumbe a episódios de hiperfagia, nos quais grandes quantidades de alimento são consumidas em curtos períodos de tempo (pelo menos duas vezes por semana durante um período de três meses).<br>B. Preocupação persistente com o comer e um forte desejo ou um sentimento de compulsão a comer.<br>C. O paciente tenta neutralizar os efeitos "de engordar" dos alimentos por meio de um ou mais do que segue: vômitos auto-induzidos, purgação auto-induzida, períodos de alternação de inanição, uso de drogas tais como anorexígenos, preparados tireoidianos ou diuréticos. Quando a bulimia ocorre em pacientes diabéticos, eles podem negligenciar seu tratamento insulínico.<br>D. Há uma auto-percepção de estar muito gorda, com pavor intenso de engordar e com uso exercícios excessivos ou jejuns. |

Cordás,T.A. Transtornos alimentares Classificação e diagnóstico[5]

Assim como na AN o tratamento deve ser multidisciplinar (medico, psicólogo e nutricionista) [1,6]. Os pacientes devem ser orientados que fazer restrições dietética levam a quadros bulímicos então fazer dietas é incompatível com o tratamento [11]. A abordagem terapêutica deve trabalhar a educação desse transtorno e suas consequências, orientação sobre alimentação saudável e a aceitação do próprio corpo pois ela tem como objetivos diminuir as compulsões diminuindo as restrições alimentares e corrigir as deficiências nutricionais [11].

A terapia comportamental-cognitivo é a melhor escolha para auxiliar no tratamento da bulimia, podendo ser individual ou em grupos. A terapia familiar está indicada para pacientes adolescentes e/ou com graves problemas familiares [10]. As complicações clínicas são devido as ações purgativas como a erosão dos dentes, esofagite, hipocalemia e alterações cardiovasculares [1,6].

Os estudos mostram uma recuperação em torno de 60% dos pacientes [1,4]. São indicares de mau prognóstico: vômitos muitos frequentes, aparecimento tardio da doença, maior severidade do quadro, flutuações extrema de peso, baixa autoestima, comodidades associadas e relação pessoal conflituosa [1,4].

**Transtorno da compulsão alimentar periódica**

Em 1994 esse diagnóstico foi incluído na apêndice B do DSM-IV, frisando a necessidade de melhores estudos sobre o tema. Essa síndrome surgiu para separar obesos com compulsão aqueles sem compulsão, mas bulímicos [3,6,12]. Sua prevalência é de 2% na população geral e a maioria dos pacientes são obesos [6].

O TCAP se caracteriza pela ingestão de grande quantidade de comida em um período de 2 horas, acompanhado da sensação de perda de controle sobre a alimentação e esses episódios não podem ser seguidos de atitudes purgativas [12]. A figura 3 apresenta os seus critérios diagnósticos. As diferenças de TCAP e BN está na falta de comportamentos compensatórios após os episódios de compulsão, os pacientes apresentam normalmente um IMC maior nesse síndrome e os pacientes com BN possuem maiores restrições alimentares [12]. O estresse é um fator de risco, pois nesses momentos o cortisol é liberado estimulando a ingesta de alimentos [12].

**Figura 3: Critérios diagnósticos para o transtorno de compulsão alimentar periódica.**

**Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica**

Critérios diagnósticos sugeridos pelo DSM-IV (apêndice B)
Episódios recorrentes de compulsão alimentar periódica (excesso alimentar + perda de controle)
Comportamentos associados à compulsão alimentar: (pelo menos 3)

1. Comer rapidamente
2. Comer até sentir-se cheio
3. Comer grandes quantidades de comida mesmo sem estar com fome
4. Comer sozinho por embaraço pela quantidade de comida
5. Sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa após a compulsão

Acentuada angústia pela compulsão alimentar
Freqüência e duração da compulsão alimentar: média de dois dias/semana por seis meses
Não se utiliza de métodos compensatórios inadequados (ex. purgação)

Claudino, AM. Critério diagnóstico para os transtornos alimentares: conceitos em evolução[3]

Duas escalas autoaplicáveis para identificação do TCAP foram validadas na sua versão em português. Elas são o questionário de padrão alimentar e de peso- Revisado e a Escala de compulsão alimentar. O primeiro investiga o diagnóstico e o segundo avalia a gravidade dos sintomas [7].

O tratamento deve ser feito com orientações nutricionais, psicoterapia cognitiva-comportamental e psicofármacos (sertralina, fluoxetina, situtramina e topiramato) [6].

***Mindfull Eating***

*Mindfulness* ou atenção plena é uma técnica budista milenar de meditação em que se busca tomar consciência dos próprios sentimentos e assim ser capaz de identificar sentimentos nocivos antes de desencadear emoções como frustação e estresse. A meditação consiste em concentrar toda a atenção na respiração e nesse período observar sem crítica os pensamentos surgirem e desaparecerem na mente [13,14].

*Mindful eating* consiste em comer com atenção plena, ou seja, a pessoa toma consciência de todos os aspectos necessários para se fazer uma refeição como a quantidade e a qualidade do alimento que será ingerido. Além de reduzir a ansiedade na hora da alimentação e com isso melhora os padrões de cortisol auxiliando no tratamento dos TA [13,14].

Atualmente existem programas bem sucedidos que usam a terapia cognitiva com base na atenção plena, MBCT, no tratamento de paciente com depressão. Poucos estudos correlacionam o tratamento dos TA com a intervenção *mindful eating* e neles mostram eficaz esse tipo de intervenção principalmente quando associados as técnicas

cognitivas e comportamentais já utilizadas [13,14].

## CONCLUSÃO

Hoje vivemos em um mundo em que se fala muito na necessidade de uma vida saudável, que se estimulam padrões de belezas cada vez mais irreais, porém como a vida moderna está cada vez mais corrida favorecendo uma alimentação baseada em *fastfood* e pouca atividade física. Essa dicotomia serve como estimulo para o aumento dos TA no mundo atual pois se buscam métodos milagrosos para assim conseguir satisfazer o que a sociedade impõem.

Atualmente vem se observando o surgimento de TA em idades cada vez mais prematuras e por isso esse tema é cada vez mais relevância no mundo atual, mas ainda são poucos os trabalhos sobre eles. É necessário maiores estudos para chegamos a critérios diagnósticos mais coerentes, uniformes e que principalmente identifique os pacientes de riscos para assim poder intervir antes do agravamento dos transtornos.

## REFERÊNCIAS

1. Nádia JBGB, Juliana MFS, Rosane PPR, Júlio SM, José ES. Transtornos alimentares – quadro clínico. Med, Riberão Preto. 2006; 39(3):340-348.
2. Carolina JS, Camila SS, Bianca MS, Táki AC. Imagem corporal nos transtornos alimentares. Rev. Psiq. Clin. 2004; 31(4): 164-166.
3. Angélica MC, Maria BFB. Critérios diagnósticos para os transtornos alimentares: conceito em evolução. Rev. Bras. Psiquiatr. 2002; 24(Supl III):7-12.
4. Vanesa P, Fabiana CN. Epidemiologia, curso e evolução dos transtornos alimentares. Rev. Psiq. Clin. 2004; 31(4): 158-160.
5. Táki AC. Transtornos alimentares: classificação e diagnóstico. Rev. Psiq. Clin. 2004; 31(4): 154-157.
6. José CA, Angélica MC. Transtornos alimentares. Rev. Bras. Psiquiatr. 2000; 22(Supl II):28-31.
7. Marly AP, Glauber HK, Jair JM, Angélica MC. Uma revisão dos estudos latino-americanos sobre o transtorno da compulsão alimentar periódica. Rev. Bras. Psiquiatr. 2011; 33(Supl I):81-93.
8. Táki AC, Angèlica MC. Transtornos alimentares: fundamentos históricos. Rev. Bras. Psiquiatr. 2002; 24(Supl III):3-6.
9. Leticia LO, Claúdio SH. Transtornos alimentares: O papel dos aspectos culturais no mundo contemporâneo. Psicologia em estudo, Maringá. 2010:15(3): 575-582.
10. Soraia BG, Alessandra SH, Marilene DO. Abordagem psicodinâmica no tratamento dos transtornos alimentares. Rev. Bras. Psiquiatr. 2002; 24(Supl III):44-48.
11. Andréa RL, Kari LLD, Fernanda BS, Elisa K. Tratamento nutricional dos transtornos alimentares. Rev. Psiq. Clin. 2004; 31(4): 173-176.
12. Alexandre PA, Cimâni CS, Dulcineia CF. Transtorno da compulsão alimentar periódica. Rev. Psiquiatr. Clín.. 2004; 31(4)

13. Carolina CA, Alessandra AA, A eficácia do Mindfull eating para transtornos alimentares e obesidade: revisão integrativa. Rev. da graduação em psicologia da PUC Minas. 2018; 3(6): 25-34.
14. Mark W, Danny P. Atenção plena: como encontrar a paz em um mundo frenético. 1ª ed. Rio de Janeiro: Sextante; 2015.

# SUBDIAGNÓSTICO E SUBUTILIZAÇÃO DE DROGAS NO MANEJO DA DOR AGUDA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

*UNDERDIAGNOSIS AND UNDERUTILIZATION OF DRUGS IN THE TREATMENT OF ACUTE PAIN IN THE EMERGENCY DEPARTMENT*

***Marcele S. de Magalhães [1]; Rodrigo Japur [2]***

Descritores: Dor aguda, analgesia, emergência
*Keywords: Acute pain, analgesia, emergency*

**RESUMO**

**Introdução:** Dor é uma queixa extremamente frequente em diversos cenários dos serviços de saúde. Apesar disso, este fenômeno desagradável ainda é pouco valorizado pelos profissionais que trabalham na área. Tal comportamento parece ser ainda mais prevalente quando se trata de profissionais que atuam no serviço de emergência. O correto diagnóstico e manejo da dor tem significativo impacto no prognóstico do doente. Além disso, o controle da dor faz parte do recomendado pelo Programa Nacional de Humanização (PNH). **Objetivo:** estudar a abordagem da dor aguda nos serviços de emergência e o processo de subavaliação e tratamento ineficaz da mesma. **Métodos:** foi feita uma revisão bibliográfica da literatura, por meio dos descritores “dor aguda”, “analgesia” e “emergência”. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 16 artigos para compor o trabalho. **Discussão e Resultados:** o quadro álgico quando não tratado pode ter repercussões clínicas desfavoráveis para o paciente, o que pode ser agravado pela condição fisiológica prévia deste. O correto manejo da dor tem impacto significativo na melhora clínica o que justifica a discussão acerca da melhor abordagem desta queixa tão frequente. O uso de fármacos opióides pode ser uma ferramenta útil, entretanto ainda há muita resistência a seu uso por parte dos profissionais de saúde, sobretudo no serviço de emergência. **Considerações finais:** ocorre subvalorização da queixa álgica dos pacientes nos serviços de emergência. Há preocupação com relação à dificuldade no diagnóstico após alívio da dor. Há também precariedade de conhecimento sobre drogas analgésicas, sobretudo as dotadas de

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. marcele.magalhaes@hotmail.com
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

maior potência.


## ABSTRACT

**Background:** Pain is an extremely frequent complaint in several settings of the health services. Despite this, this unpleasant phenomenon is still little appreciated by professionals working in the area. Such behavior seems to be even more prevalent when it comes to professionals working in the emergency department. Correct diagnosis and management of pain has a significant impact on the prognosis of the patient. In addition, pain control is part of that recommended by the National Humanization Program (PNH). **Aims:** to study the approach of acute pain in emergency services and the process of underestimation and ineffective treatment of it. **Methods:** a bibliographic review of the literature was made, using the descriptors "acute pain", "analgesia" and "emergency". After applying the inclusion and exclusion criteria, we selected 16 articles to compose the work. **Results:** the pain when untreated may have unfavorable clinical repercussions for the patient, which may be aggravated by the previous physiological condition of the patient. Correct pain management has a significant impact on clinical improvement, which justifies the discussion about the best approach to this frequent complaint. The use of opioid drugs can be a useful tool, however, there is still a lot of resistance to its use by health professionals, especially in the emergency department. **Conclusions:** there is an undervaluation of patients' complaints of pain in emergency services. There is concern regarding the difficulty in diagnosis after pain relief. There is also precarious knowledge about analgesic drugs, especially those with higher potency.


## INTRODUÇÃO

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial[3]. Esta pode ser decorrente de agravo mecânico, químico ou térmico. Tal agravo pode se manifestar na forma de traumas, queimaduras, estado inflamatório e infecções. Ocorre por conta de descarga de citocinas (bradicinina, histamina, prostaglandina e outros), que desencadeiam a transmissão do estímulo doloroso através dos nociceptores(1,2).

As consequências fisiopatológicas do quadro álgico podem ser desastrosas para o estado geral do paciente, sobretudo se o mesmo apresentar algum grau de disfunção orgânica prévia. O aumento da frequência cardíaca e respiratória resulta em déficit ventilatório, aumento do trabalho cardíaco e diminuição da perfusão tissular periférica(1).

No Brasil o trauma representa a terceira maior causa de morte, excetuando-se as

mortes naturais por causa indeterminada, constituindo um problema de saúde pública global. Pode-se dizer que, grande parcela de queixas de dor aguda nos serviços de emergência será por conta de trauma. Levando em conta que a dor aguda é uma das principais consequências do trauma, podemos inferir sua alta prevalência e a importância do seu correto manejo.(1,2)

Para avaliar a dor do paciente de forma rápida e fácil pode-se lançar mão da escala numérica. Apresenta o inconveniente de necessitar da cooperação do paciente. Valor igual à zero traduz ausência de dor, já valores entre um e quatro caracterizam dor leve. A dor moderada é classificada com valores entre cinco a sete e acima de oito temos um quadro de dor grave. Pode-se ainda lançar mão do uso de diagramas corporais para localizar a dor. Neste modelo de avaliação o paciente aponta no seu corpo ou no diagrama o local. Estas formas de análise do quadro álgico auxiliam na decisão de qual será o melhor esquema terapêutico, bem como serve para avaliar o sucesso da terapia empregada(3).

Em 2003, foi criado no Brasil o programa nacional de humanização (PNH) a fim de promover atendimento em saúde de forma humanizada, holística e acolhedora. Levando-se em conta a alta prevalência dos quadros álgicos nos serviços de emergência, reafirma-se a necessidade do manejo adequado da dor, objetivando-se atender as demandas da PNH.(4)

Apesar de se tratar de sintoma com importante impacto fisiológico negativo, a dor ainda é consideravelmente negligenciada e subdiagnosticada, principalmente, no serviço de emergência.(5) Acredita-se que isso ocorra por conta de preocupação por parte do profissional da saúde de que a analgesia possa prejudicar o diagnóstico. Além disso, muitos profissionais referem receio na manipulação das drogas por falta de conhecimento farmacológico aprofundado e alguns que simplesmente subestimam a dor do paciente.(2)

## OBJETIVOS

### Primário

Estudar o manejo da dor aguda nos serviços de emergência e avaliar a ocorrência de subdiagnóstico e subutilização de medicamentos analgésicos.

## MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura realizada entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018, no qual foram pesquisados artigos entre 2005 e

2018, através da base de dados Scielo. Foi realizada busca através dos descritores utilizando-se a biblioteca virtual em saúde, disponibilizados em inglês, português e espanhol. As palavras chave utilizadas foram “dor aguda”, “analgesia” e “emergência”. Foram encontrados 259 resultados e, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 14 trabalhos foram utilizados.

Os critérios de inclusão para o estudo foram abordagem da dor aguda no serviço de emergência, na população adulta. Foram excluídos estudos em população pediátrica, abordagem da dor crônica e estudos de medicina veterinária.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Insatisfação com Analgesia

Ao avaliar o grau de satisfação da analgesia em pacientes hospitalizados percebe-se uma subutilização de drogas e subvalorização da dor por parte da equipe de saúde. Esse fenômeno predomina nos pacientes idosos e ocorre por falta de conhecimento dos profissionais envolvidos no manejo desses pacientes. (6)

O convívio diário do profissional de saúde com a dor de seus pacientes contribui para a naturalização dessa queixa, fazendo com que a mesma seja frequentemente negligenciada. Apesar da tentativa de instituir a dor como uma espécie de “quinto sinal vital”, os trabalhos sobre tal questão ainda são escassos. (7)

Estudos apontam precariedade da analgesia na emergência, sobretudo no cenário de trauma, no qual os pacientes encontram-se, por vezes, impossibilitados de referir dor. Além disso, a ausência de mecanismos eficazes de avaliação de dor e de protocolos para seu correto tratamento contribui para o desfecho desfavorável dos quadros álgicos agudos. (5)

O desconhecimento do perfil epidemiológico do paciente com quadro álgico resulta em precariedade na eficácia da avaliação dessa queixa pelo profissional de saúde. Observou-se que com relação ao gênero, as mulheres referem mais dor que os homens. Já nas vítimas de trauma, foi relatada dor intensa predominantemente em indivíduos jovens, de pele não branca, solteiros e com menos de oito anos de estudo. (8)

O uso não regular de medicações analgésicas em quadros que sabidamente cursam com dor moderada a grave também tem contribuído para a insatisfação dos pacientes no atendimento dos serviços de emergência. O que ocorre na maioria dos casos, além do uso inadequado do escalonamento da analgesia proposta pela

Organização Mundial de Saúde (OMS), é a prescrição de medicações apenas quando solicitado “SOS”. (1)

Nos pacientes que serão submetidos a algum procedimento cirúrgico, é frequente a negligência do profissional de saúde da emergência com relação à dor, por subentender que tal problema será resolvido pelo serviço de anestesiologia. Contribuem para tal fenômeno ainda a falta de conhecimento sobre as drogas analgésicas disponíveis, o medo da sedação excessiva ou então receio quanto à possível dificuldade no diagnóstico que uma analgesia adequada poderia provocar. (2)

**Oligoanalgesia e suas consequências**

A lesão tissular, frequente queixa no serviço de emergência, gera estímulo álgico através da liberação de substâncias algogênicas que estimularão nociceptores de fibras mielinizadas finas ou amielínicas. O impulso é transmitido ao corno posterior da medula ou núcleos sentitivos em caso de nervos cranianos, e pode ser amplificado ou bloqueado antes de chegar ao tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e córtex, local onde será interpretado. Ao longo desse caminho que o estímulo álgico percorre, são geradas respostas neuroendócrinas que podem ter repercussões clínicas importantes, sobretudo em paciente com algum grau de disfunção orgânica. (3)

Alterações humorais levam a secreção aumentada de catecolaminas, glucagon e cortisol, configurando estado hipercatabólico. Esse processo altera o perfil hemodinâmico do paciente e pode acarretar déficit na perfusão tissular por aumento do consumo de oxigênio. (2)

A permanência da dor aguda pode agravar o estado geral do paciente por aumento do trabalho cardíaco, hipoventilação, diminuição da perfusão sanguínea periférica e contração muscular reflexa. Tais alterações ocorrem de maneira progressiva na permanência da dor e caracterizam um círculo vicioso, com extremo potencial lesivo que quando somado a outros distúrbios que o paciente possa apresentar (hemorragia, sepse, politrauma e outros) pode acarretar significativa disfunção orgânica. Dessa maneira faz-se necessário, por razões que vão além da questão do atendimento humanizado, um eficaz controle da dor, visto que pode melhorar o desfecho do quadro. (9)

**Escalonamento da analgesia**

Dada a importância do manejo eficaz da dor, outro questionamento se faz pertinente: a correta avaliação e diagnóstico do quadro álgico. O profissional de saúde deve estar apto a classificar a dor quanto ao seu padrão evolutivo, duração, localização,

intensidade, início e fatores de melhora ou piora. Na dor aguda fatores emocionais e culturais são menos relevantes, mas também devem ser considerados.

A escala numérica para graduação de dor, apesar de simples, é uma ferramenta muito útil, que pode guiar a terapia e avaliar a eficácia desta (3). Utiliza-se uma escala de 0 a 10, na qual 0 constitui ausência de dor, 1-4 dor leve, 5-7 dor moderada e 8-10 dor intensa (2).

Essa escala pode ser empregada na proposta terapêutica sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para escalonamento de analgesia. Inicialmente criada para manejo da dor crônica, foi difundida também para controle da dor aguda por sua fácil aplicabilidade, vantajosa num cenário de emergência. Trata-se de uma "escada" de analgesia, na qual o primeiro degrau constitui quadro de dor leve e deve ser manejado com analgésicos do tipo dipirona/paracetamol associado a um anti-inflamatório não esteroidal (AINE). No segundo degrau temos um quadro de dor moderada, o qual deve ser tratado com associação de opióides fracos (tramadol/codeína). Já o terceiro degrau constitui quadro de dor intensa/grave e deve ser manejado com opióides fortes (morfina/ meperidina). (9)

**Uso de opióde**

A expressão opióide foi proposta para designar substâncias com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente. O termo ópio significa "suco" e seu uso se dá há mais de 5000 anos através da obtenção da substância a partir da papoula. Atualmente o termo opióide é utilizado para classificar substâncias naturais, sintéticas ou semi-sintéticas, que interajam com receptores opióides, seja por agonismo ou antagonismo. (10)

Os fármacos exercem sua ação ao se ligarem a receptores opioides, acoplados a proteína G que irão inibir adenilciclase e canais de cálcio voltagem dependente e estimula canais de potássio e fosfodiesterase C. Há diminuição do AMPc intracelular que modulará a liberação de neurotransmissores tais como substância P, GABA, dopamina, acetilcolina e norepinefrina. O efeito do opióide depende do tipo de receptor ao qual a droga se liga. Os receptores mi e K quando estimulados promovem analgesia, euforia, depressão respiratória, miose, diminuição da motilidade do trato gastrointestinal, sedação e sonolência. Já os receptores delta quando estimulados promovem aumento do apetite e efeito antinociceptivo. Os receptores do tipo ORL-1 quando estimulados são responsáveis por efeitos no sistema cardiovascular, renal, gastrointestinal, nociceptivo e atuam ainda na memória e ansiedade (11).

Os opióides apresentam vantagens farmacológicas que fortalecem sua indicação no manejo da dor aguda moderada a grave, tais como alta potência analgésica, boa distribuição nos tecidos, além de facilidade na absorção e eliminação, variedade de vias de administração e efeito sedativo. Entretanto seu efeito mais temido, sedação excessiva e consequente depressão respiratória, faz com que esta classe seja usada com demasiada cautela por parte dos profissionais de saúde. Por esta razão os opióides estão incluídos no grupo de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP), já que quando utilizados de maneira irracional podem provocar agravos significativos à saúde dos pacientes. São fatores de risco conhecidos para depressão respiratória por uso de opióide a idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica, etilismo, insuficiência cardíaca congestiva, apneia do sono, hipertensão arterial, diabetes melitus, insuficiência renal aguda e insuficiência hepática. (12)

Outra complicação temida pelos profissionais a saúde que utilizam drogas opióides em seus pacientes é a dependência, apesar de se tratar de fenômeno menos comum no uso para tratamento da dor aguda. Além disso, tem se mostrado uma crescente preocupação o uso destes fármacos em pacientes com suspeita de uso de drogas. Sabe-se que a dependência química apresenta significativa prevalência no Brasil, configurando um problema de saúde pública. Sendo assim, é grande o número de pessoas que irão chegar no serviço de emergência com queixa de dor aguda e suspeita de uso de drogas, principalmente por contra de trauma. O diagnóstico de dor nesses pacientes já será um desafio para o profissional de saúde por se tratar de uma queixa que o paciente precisa relatar. A proposta terapêutica se configurará como um desafio adicional já que a medicação mais adequada para o caso também dependerá do relato da intensidade da dor que o paciente está sentindo. Somado a esses fatores há ainda a preocupação com os efeitos colaterais que os opióides podem causar, acrescida do efeito do abuso das drogas lícitas ou ilícitas utilizadas pelo paciente. (13)

Numa tentativa de otimizar o uso dos opióides, trabalhos científicos têm sido feitos com objetivo de protocolar a prescrição desses medicamentos para alcançar um estado de uso mais racional e com isso diminuir os riscos. Recomenda-se na avaliação inicial do paciente uma anamnese minuciosa contendo informações sobre o quadro álgico, o quadro clínico geral, história psicossocial e psiquiátrica, além de uso prévio de drogas lícitas ou ilícitas. Deve-se preencher um termo de consentimento informado para uso de opióide como recomendado na portaria nº 859 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esse termo será preenchido e uma via ficará anexada no prontuário

do paciente. Na coleta de dados sobre o quadro álgico, pode-se lançar mão da escala numérica para avaliação da dor. Esta servirá como base para guiar a terapia, pois dirá em qual patamar o paciente se encontra na classificação da OMS. É imprescindível estimar o grau de disfunção que o quadro álgico está causando no paciente. Na história de uso de drogas ou medicações psicotrópicas prévias, atenção especial deve ser dada aos idosos usuários de benzodiazepínicos. Nesse grupo de doentes a titulação da droga deve ser feita de forma lenta e gradual. Deve-se iniciar com uma dose baixa de opóide de curta duração e proceder à titulação da droga de maneira a atingir a eficácia. Uma vez atingida dose platô, o aumento da dose não melhora a analgesia, o medicamento deve ser substituído por formulação de longa duração. Considera-se uma dose efetiva quando há redução de cerca de 30-50% da dor. Os efeitos adversos devem ser monitorizados e controlados a qualquer momento e a medicação deve ser suspensa quando estes forem intoleráveis. (14)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A subvalorização da queixa álgica nos serviços de saúde, sobretudo no departamento de emergência ocorre por diversas razões. Há receio por parte dos profissionais da saúde com relação à dificuldade no diagnóstico após analgesia eficaz. Entretanto com o acesso aos múltiplos recursos diagnósticos disponíveis atualmente, tal medo não justifica precariedade no alívio da dor. Além disso, o controle do quadro álgico é uma exigência do protocolo de atendimento humanizado. É sabido que a dor pode acarretar alterações sistêmicas que quando incidem sobre um paciente com baixa reserva funcional pode piorar significantemente o desfecho do quadro. Sendo assim, a oligoanalgesia além de impacto negativo no grau de satisfação do paciente com o atendimento recebido, tem impacto negativo também no prognóstico, o que pode ainda onerar o sistema de saúde.

É de extrema importância o uso racional de medicações analgésicas. Para isso faz-se necessário uma padronização dos esquemas terapêuticos e dos métodos de avaliação. A escala numérica de dor, apesar de simples, é ferramenta extremamente útil na avaliação do paciente com queixa álgica. Sua praticidade e simplicidade conferem vantagem, principalmente no serviço de urgência e emergência. Além disso, ela serve de guia na hora de traçar a conduta mais apropriada a ser tomada a partir de seu resultado. O escalonamento da analgesia é de extrema valia. Trata-se de um protocolo de fácil aplicabilidade que pode ser usado para iniciar a terapia antálgica.

Ainda há muita resistência por parte dos profissionais de saúde quanto ao uso dos opióides no controle da dor aguda. Isso parece ocorrer por certa precariedade de conhecimentos sobre os fármacos, além de receio quanto aos efeitos colaterais mais graves. Somado a isso há ainda receio quanto à possibilidade de síndrome de adição decorrente do uso desta classe de medicamentos.

## REFERÊNCIAS


1. Calil AM, Pimenta CAM. Importância da avaliação e padronização analgésica em serviços de emergência. Acta Paul Enferm. 2010; 23(1): 53-9.
2. Calil AM, Pimenta CAM, Birolini D. The “oligoanalgesia problem” in the emergency care. CLINICS. 2007; 62(5): 591-8.
3. Calil AM, Pimenta CAM. Intensidade da dor e adequação de analgesia. Rev Latino-am Enf. 2005; 13(5): 692-9.
4. Silva JS, Cruz TAF, Ribeiro CJN, Santos VS, Alves JAB, Ribeiro MCO. Pain in patients attended at risk classification of an emergency service. Rev Dor. 2016; 17(1): 34-8.
5. Magalhães PAP, Mota FA, Saleh CMR, Secco LMD, Fusco SR, Gouvêa AL. Percepção dos profissionais de enfermagem frente à identificação, quantificação e tratamento da dor em pacientes de uma unidade de terapia intensiva de trauma. Rev Dor. 2011; 12(3): 221-25.
6. Ribeiro SBF, Pinto JCP, Ribeiro JB, Felix MMS, Barroso SM, Oliveira LF, et al. Dor nas unidades de internação de um hospital universitário. Rev Bras Anestesiol. 2012; 62(5): 599-611.
7. Ribeiro NCA, Barreto SCC, Hora EC, Sousa RMC. O enfermeiro no cuidado à vítima de trauma com dor: o quinto sinal vital. Rev Esc Enferm USP. 2011; 45(1): 146-52.
8. Martin AR, Soares JR, Baronceli DC, Marcon SS, Barreto MS. Clinical approaches and satisfaction with analgesia of trauma victims with severe pain. Rev Dor. 2015; 16(3): 186-9.
9. Calil AM, Pimenta CAM. Relação entre a gravidade do trauma e padrões de analgesia utilizados em acidentados de transporte. Rev Esc Enf USP. 2009; 43(2): 328-34.
10. Duarte DF. Uma breve história do ópio e dos opióides. Rev Bras Anestesiol. 2005; 55(1): 135 - 146.
11. Nava-Mesa MO, Téllez-Arévalo A, Rojas-Kozhakin DR, Calderón-Ospina CA. Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2015; 44(3): 322-358.
12. Henrique DM, Silva LD, Pareira SRM. Características do paciente queimado em uso de opióide e os fatores contribuintes para depressão respiratória. Rev Elet Trim Enf. 2016; (43): 125-137.
13. Kreling MCGD, Mattos-Pimenta CA. Administração de analgésicos opioides em pacientes com suspeita de uso de drogas. Rev Bras Enferm. 2017; 70(3): 654-60.
14. Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS. Recommendations for the use of opioids in Brazil: part I. Rev Dor. 2013; 14(4): 295-300.

# EFICÁCIA DA ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA NA NEFROLITÍASE RECORRENTE DE ÁCIDO ÚRICO E OXALATO DE CÁLCIO

*EFFECTIVENESS OF THE NON-PHARMACOLOGICAL APPROACH IN THE RECURRENT NEFROLITHIASIS OF URIC ACID AND CALCIUM OXALATE*

***Luiz F. S. Carvalho[1]; Manoel A. G. Pombo[2]***

Descritores: Nefrolitíase, Urolitíase, Cálculos Renais.
*Keywords: Nephrolithiasis, Urolithiasis, Kidney Calculi.*

**RESUMO**

**Introdução:** A nefrolitíase representa a terceira patologia mais comum do trato urinário e a principal causadora de morbidades. Acredita-se que sua prevalência a nível global possa atingir 14,8% da população. Em 2010 os cálculos renais totalizaram um ônus anual de 29, 2 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde além de um aumento de 79% das internações por essa patologia em relação ao ano de 1996. Após o primeiro episódio, as chances de recorrências podem chegar até 75% em 20 anos. **Objetivos:** Esse artigo tem como principal objetivo a análise atualizada sobre a eficácia das principais medidas não farmacológicas de prevenção da recorrência de cálculos de cálcio e ácido úrico, sem necessariamente esgotar o assunto. **Método**s: Pesquisas nas plataformas SciELO e Lilacs foram feitas usando os descritores nephrolithiasis e kidney stone, sendo ao final selecionado 32 trabalhos. Foram analisados também alguns artigos citados pelos trabalhos selecionados, totalizando 47 artigos no final. **Resultados:** Vários estudos apontam o aumento da ingestão hídrica como uma excelente medida para reduzir o risco de formação de cálculos, sendo a mais simples e importante medida no manejo do paciente com nefrolitíase. Outra medida que se mostrou bastante eficaz foi a restrição dietética de cloreto de sódio e proteína, associado ao consumo normal de cálcio. Sulcos cítricos foram eficazes em aumentar a citratúria, mas tiveram resultados conflitantes. **Conclusões:** Após análise das literaturas presentes nesse artigo, fica claro a eficácia das medidas não farmacológicas na prevenção das recorrências dos cálculos de cálcio e ácido úrico.

[1] Aluno do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

## ABSTRACT

**Introduction:** Nephrolithiasis represents the third most common pathology of the urinary tract and the main cause of morbidities. It is believed that its prevalence at a global level can reach 14.8% of the population. In 2010, renal calculations totaled an annual burden of 29.2 million reais to the Unified Health System, in addition to a 79% increase in hospital admissions for this pathology compared to 1996. After the first episode, the chances of recurrences may reach 75% in 20 years. **Objectives:** This article has as main objective the updated analysis on the efficacy of the main non-pharmacological measures to prevent the recurrence of calcium and uric acid calculations, without necessarily exhausting the subject. **Methods:** Research on the SciELO and Lilacs platforms were done using the descriptors nephrolithiasis and kidney stone, with 32 papers selected. Some articles cited by the selected papers were also analyzed, totaling the number of 47. **Results:** Several studies point to increased water intake as an excellent measure to reduce the risk of calculus formation, being the simplest and most important measure in the management of the patient with nephrolithiasis. Another measure that proved to be quite effective was dietary restriction of sodium chloride and protein, associated with normal calcium intake. Citrus grooves were effective in increasing citrate, but had conflicting results. **Conclusions:** After analyzing the literature in this article, it is clear the efficacy of non-pharmacological measures in the prevention of recurrences of calcium and uric acid calculations.

## INTRODUÇÃO

A litíase renal é caracterizada pela presença de agregados policristalinicos compostos de quantidades variáveis de cristais e matriz orgânica[1]. Representa a terceira patologia mais comum do trato urinário e a principal causadora de morbidade[I]. Embora faltem estudos epidemiológicos a níveis globais, acredita-se que a prevalência possa atingir até 14,8% da população mundial[I]. Em um estudo realizado nos EUA através do banco de dados da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e publicado em 2012, encontrou uma prevalência de 8,8% naquela população, sendo os homens mais acometidos que as mulheres. (10,6% [IC 95% 10,0-12,3]) versus (7,1% [IC 95% 6,4-7,8] p<0,001). A prevalência também foi maior para os caucasianos em relação aos afrodescendentes (razão de chance, OR 0,37, IC 95% 0,28-0,49; p<0,001) e os hispânicos (OR 0,60, IC 95% 0,49-0,73, p<0,001). A prevalência em paciente com IMC >30kg/m2 foi de 11,2% versus 6,1% em paciente com IMC< 25kg/m2. A maior incidência

ocorre entre a terceira e a quinta década de vida e é mais frequente em regiões quentes, observando picos de incidência dois meses após a ocorrência das temperaturas anuais mais altas[2].

No Brasil, a nefrolitíase foi responsável por 69.039 internações hospitalares no ano de 2010, sendo cada internação custando em média 423,42 reais, totalizando um ônus anual de 29, 2 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde. Em 1996 essas internações totalizaram 43.176, o que representa um aumento de 69% em 14 anos. Acredita-se que esse aumento na incidência esteja relacionado com as mudanças nos hábitos alimentares e aumento de comorbidades como obesidade, diabetes e dislipidemia. Um estudo norte americano demonstrou que 30% dos trabalhadores com nefrolitíase perdem em média 20 horas de serviço por ano devido à patologia e que os gastos anuais com cuidados de saúde, após correção com idade e região, foi mais que o dobro em paciente com nefrolitíase em relação à população sem essa condição (US $ 6.532 contra US $ 3.038). Além do alto custo, a nefrolitíase tem uma alta taxa de recidiva, variando de 10 a 15% em 1 ano e 35 a 50% em 5 anos, podendo chegar até 75% em 20 anos[2].

Cirurgias minimamente invasivas revolucionaram a abordagem do cálculo renal, mas não conseguiram reduzir as taxas de recorrência dessa patologia. Já a abordagem de mudança nos hábitos de vida e alimentares, através do chamado “stone clinic effect”, podem atingir taxas de remissão de até 80%. O termo “stone clinic effect” se refere a eficiência da terapia apenas com aumento de ingestão hídrica e aconselhamento dietético em paciente com nefrolitíase. Um estudo brasileiro publicado em 2004 por Carvalho et. all., onde 25 pacientes foram orientados a aumentar a ingestão hídrica (manter diurese maior que 2L/dia), diminuir o consumo de proteínas (até 1g/kg/dia) e sódio (menor que 200 mEq/dia) e manter o consumo adequado de cálcio (800mg/kg), demonstrou um aumento significativo do volume urinário (1903 ± 811 vs 2381 ± 919 ml/dia, $p<0,05$), da excreção de citrato (368 ± 238 vs. 502 ± 221 mg/dia, $p<0,05$) e diminuição da uricosúria (514 ± 226 vs. 395 ± 172 mg/dia, $p<0,05$). Os resultados da calciúria e oxalúria não foram significativos. Sendo assim, houve um decréscimo extremamente significativo na supersaturação urinária para o oxalato de cálcio (1,13±0,8 vs 0,6±0,2, $p<0,01$). Outro ponto abordado foi que não houve crescimento ou formação de novos cálculos em 80% dos pacientes durante os 12 meses de segmento do estudo. No entanto, um estudo pioneiro realizado em 1983 com 108 pacientes, detectou índices maiores de recidivas, sendo que apenas 58,3% dos pacientes submetidos a aumento

hídrico e aconselhamento dietético não tiveram crescimento ou formação de novos cálculos após segmento médio de 62,6 meses. Essa divergência provavelmente se deve ao curto tempo de segmento do primeiro estudo em relação ao segundo.

## OBJETIVOS

Análise atualizada sobre a eficácia das principais medidas não farmacológicas de prevenção da recorrência de cálculos de cálcio e ácido úrico, sem necessariamente esgotar o assunto.

## MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realiza durante os meses de setembro, outubro e novembro do ano de 2018, através de pesquisas nas plataformas SciELO e Lilacs, usando os descritores nephrolithiasis e kidney stone. A pesquisa foi filtrada para artigos publicados a partir 2010, com autorização para acesso ao texto completo e relacionado à medicina humana. Ao final foram encontrados 117 artigos e após a leitura dos títulos foram excluídos os que não se encaixavam na proposta da revisão, restando apenas 32. Foram utilizados também alguns artigos citados pelos trabalhos selecionados, totalizando ao final o número de 47.

## RESULTADOS

A intervenção dietética constitui uma ferramenta fundamental para a prevenção da recorrência da litíase renal. Entre as principais medidas temos o aumento da ingestão hídrica. Vários estudos apontam o aumento da ingestão hídrica como uma excelente medida para reduzir o risco de formação de cálculos, sendo a mais simples e importante medida no manejo do paciente com nefrolitíase[2]. Uma diurese diária inferior a 1L é capaz de tornar a urina de um indivíduo, mesmo com dieta saudável, supersaturada, suficiente para promover a cristalização espontânea de sais litogênicos. Por outro lado, apenas aumentando a diurese diária para 2,5L, a cristalização espontânea se torna impossível[2].

Outra medida que se mostrou bastante eficaz foi a restrição de cloreto de sódio (<50mmol/dia) e proteína animal (<52g/dia), associado a uma dieta normal em cálcio (30mmol/dia)[2]. Estudos demonstraram que uma dieta rica em proteína (2g/kg/dia) é capaz de aumentar as taxas de excreção urinaria de cálcio, ácido úrico e diminuir a de citrato. Os resultados são similares em relação ao cálcio e ácido úrico quando submetido a uma dieta com alto consumo de sódio (310mmol/dia). Quando as duas dietas formam combinadas, o resultado foi ainda mais significativo, com aumento do cálcio urinário de

3,79 para 6,42mmol/24h, ácido úrico urinário de 4,69 para 8,0 mmol/24h e o citrato urinário diminuiu de 3,93 para 2,79 mmol/24h[2]. Essas medidas podem ser justificadas pelo fato do sódio, ao ser absorvido nos túbulos renais em troca do cálcio, aumenta a calciúria de forma secundaria. Já o consumo exagerado de proteínas animais aumenta a calciúria por alteração no equilíbrio ácido/básico e diminuição da disponibilidade do citrato- um quelante natural do cálcio. Outra alteração promovida pela alta ingestão de proteína animal é o aumento da produção de ácido úrico e uratos, aumentando assim as chances de formação tanto de cálculos de cálcio, como de ácido úrico.

Por muito tempo acreditou-se que uma dieta pobre em cálcio seria benéfica a pacientes portadores de cálculos com hipercalciúria, no entanto, a eficácia dessa medida começou a ser questionada devido à falta de estudos de longo prazo. Hoje a dieta com quantidades normais de cálcio é a mais recomendada para prevenção de cálculos renais. A justificativa se deve ao fato de o baixo consumo de cálcio estar relacionado ao aumento da absorção intestinal de oxalato com consequente aumento da oxalúria.

A restrição do oxalato dietético não parece ser muito eficiente. Acredita-se que a grande maioria do oxalato urinário seja proveniente da produção hepática e da metabolização do ácido ascórbico. Apenas uma pequena parcela (10%-20%) é derivada da dieta. Sabe-se que sua absorção intestinal é dependente da sua biodisponibilidade e que o consumo concomitante com cálcio diminui significativamente a absorção do oxalato. Ressaltando ainda mais a importância da não restrição de cálcio em paciente com nefrolitíase.

Estudos são unânimes em demonstrar os benefícios do exercício físico na saúde em geral, como no tratamento da obesidade, ao reduzir a resistência insulínica, as citocinas pró inflamatórias, contribuindo desse jeito para diminuição do risco litiásico[3]. No entanto, o estudo de Sakhaee et. all. evidenciou que a atividade física de moderada intensidade sem reposição hídrica eleva a concentração de minerais litogênicos como oxalato de cálcio e ácido úrico, além de diminui o pH urinário. Essas alterações podem favorecer a cristalização desses sais, aumentando assim o risco de formação de cálculos renais.

Acredita-se que o magnésio urinário tenha um papel inibidor da cristalização, nucleação e crescimento do oxalato de cálcio. O magnésio compete com o cálcio pela ligação ao oxalato, tanto no intestino quanto na urina. O oxalato de magnésio (MgOx) é 100 vezes mais solúvel que o oxalato de cálcio (CaOx), de modo que não forma cálculos em concentrações fisiológicas na urina. No entanto, o MgOx não é solúvel o suficiente

para ser absorvido pelo intestino, com isso, ao se ligar ao oxalato no lúmen intestinal, o Mg prejudica sua absorção. A hipomagnesúria, Mg inferior a 48mg/24h, em um estudo brasileiro, esteve presente em 21% dos pacientes com litíase renal. A suplementação de 500mg/dia de hidróxido de Mg é efetiva em aumentar o Mg urinário, diminuir a oxalato urinário e diminuir as recidivas de 0,75 para 0,11 pedra/ano/paciente.

O citrato é uma das principais substâncias inibidoras da formação de cálculos, uma vez que se liga ao cálcio e impede a nucleação e a agregação dos cristais de oxalato. O citrato também auxilia a proteína Tamm-Horsfall a inibir a cristalização do oxalato de cálcio. No entanto, estudos que utilizaram sucos cítricos como medida para aumentar a citratúria, tiveram o inconveniente de também aumentar a oxalúria. Já o suco de cranberry é capaz de simultaneamente aumentar a citratúria e diminuir a oxalúria.

## DISCUSSÃO

O cálcio está presente em 80% de todos os cálculos renais, sendo o oxalato de cálcio o mais comum. Outros cálculos consistem em cistina, estruvita e ácido úrico. A nefrolitíase de ácido úrico resulta principalmente do pH urinário constantemente baixo, provocando aumento da concentração do ácido úrico insolúvel e não dissociado, com consequente nucleação desses sais mesmo com valores diários normais de uricosúria[1]. Existem várias teorias em relação ao mecanismo inicial de formação do cálculo renal, sendo as mais aceitas: a relacionada à placa de Randall; ao crescimento nos ductos de Bellini; e a teoria do crescimento livre na solução[3]. Independente da teoria, é consenso que para a formação do cálculo é necessário que o indivíduo tenha um aumento na excreção urinaria de substâncias litogênicas e/ou a diminuição na excreção de substâncias inibidoras da cristalização, formando assim uma urina supersatura pelo elemento formador do cálculo. Sua formação também é influenciada pelo pH urinário e por presenças de bactérias. Em nosso meio, as alterações metabólicas mais comuns são; hipercalciúria (45,4%), hiperuricosúria (25,1%), hipocitratúria (21,4%), baixo volume urinário (18%), infecção do trato urinário (11,6%), hiperoxalúria (5,3%), hiperparatireoidismo (4,3%), cistinúria (0,5%) e acidose tubular (0,4%).

O objetivo da avaliação metabólica é identificar alterações responsáveis pela formação de cálculos para elaboração de uma abordagem terapêutica individualizada. Alguns autores preconizam a abordagem de acordo com a presença de recorrências ou fatores de risco. Pacientes com primeiro episódio de nefrolitíase podem ser submetidos

a uma análise abreviada, incluindo analise da composição do cálculo, EAS, urinocultura e dosagem sérica de cálcio, ácido úrico e fósforo. Em paciente com cálculos recorrentes ou fatores de risco para recorrência, a analise deve ser mais extensa, incluindo analise da urina de 24 horas e dosagem do paratormônio. Cálculos compostos por cistina, estruvita ou ácido úrico, também devem ser submetidos a análise completa.

**Obesidade**

Tessaro et all., através do cálculo de PRAL, analisou a carga acida da dieta de 102 pacientes com cálculo de cálcio. Embora houvesse uma tendência para níveis mais elevados do PRAL entre os obesos, o estudo não conseguiu correlacionar estatisticamente com nenhum dos parâmetros analisados, incluindo os bioquímicos, antropométricos e urinários. Sugerindo assim que os padrões alimentares não tenham influência significativa sobre o pH urinário.

Lemann et. all., analisou 94 adultos saudáveis entre 20 e 70 anos e pesos variando entre 47 a 104 kg. Foi feito uma análise alimentar semiquantitativa através de um questionário sobre a dieta habitual de cada paciente e coletado 3 amostras de urina de 24h. Segundo o estudo, o volume corporal foi o principal determinante para a excreção urinaria de oxalato em adultos saudáveis. As dietas ricas em cálcio, especialmente até o intervalo de 600/800 mg diárias, mostraram ter um efeito redutor na excreção urinaria de oxalato.

Siener et. all., ao analisar a influência do sobrepeso e obesidade no risco de formação de cálculos de oxalato de cálcio, concluiu que os níveis séricos e urinários de ácido úrico aumentaram com o aumento do IMC em ambos os sexos, embora o aumento seja em maior proporção no sexo masculino. O estudo também demonstrou a relação inversa entre IMC e pH urinário em ambos os sexos. Em relação ao cálcio urinário, a relação direta com o IMC só foi significante no sexo masculino.

No estudo de Maalouf et all., ao analisar dados de 4883 formadores de cálculos renais, ficou evidente a relação inversa entre o IMC corporal e o pH urinário, mesmo quando ajustados pela idade e marcadores de descrição alimentar. Ainda nesse estudo, é postulado a hipótese de que a resistência insulínica comumente presente em pacientes obesos seja a responsável pela diminuição do pH urinário, já que a insulina exerce um papel critico na síntese de amônia renal e na ativação do trocador sódio-hidrogênio 3. Com isso, a resistência insulínica, teoricamente, poderia prejudicar a produção e/ou a excreção renal de amônio, diminuindo assim o pH urinário.

Pak et. all., demonstrou em seu estudo contendo 59 pacientes calculosos com

diabetes mellitus tipo 2 que a incidência do cálculo de ácido úrico nesses pacientes é de 33,9% contra 6,2% em pacientes com formação de cálculos sem DM. Isso reforça a hipótese do papel da resistência insulínica na diminuição do pH urinário e consequente formação do cálculo de ácido úrico.

**Cálcio**

Curhan et. all., realizou um estudo prospectivo com 45.619 homens saudáveis de 40 a 75 anos de idade. Foi realizado um questionário semiquantitativo para determinar a quantidade de cálcio dietético de cada paciente. Ao final dos quatro anos de acompanhamento, 505 casos de cálculos sintomáticos foram documentados, sendo que nesse grupo o consumo de cálcio foi significativamente menor[12].

Em 2002, Borghi et. all., através de um estudo randomizado, analisou a eficiência de duas dietas em 120 homens com cálculos recorrentes de oxalato de cálcio e hipercalciúria por um período de cinco anos. Uma dieta era composta por quantidade de cálcio normal (30mmol por dia), baixo teor de proteína animal (52g por dia) e sal (50mmol de cloreto de sódio por dia). Já a outra dieta, tinha apenas restrição do cálcio (10mmol por dia). Ao final do estudo, os níveis de calciúria diminuíram significativamente em ambos os grupos, em média 4,2 mmol por dia. Porem a oxalúria aumentou naqueles com dieta pobre em cálcio (5,4mg por dia, em média), o que pode justificar o maior número de recaídas do grupo com dieta pobre em cálcio, 23 contra 12 da dieta normocalcica.

**Oxalato**

Holmes et. all., encontrou uma relação maior entre a dieta de oxalato e sua excreção urinaria. Em pacientes com consumo de 250mg por dia, foi observada uma contribuição de 41,5%. Quando o cálcio dietético desses pacientes foi reduzido de 1002mg para 301mg, a contribuição media aumentou para 52,6%[14].

Liebman et. all., em seu estudo com 14 indivíduos, observou uma redução na absorção de oxalato de 18% para <9% no grupo submetido a suplementação de cálcio. O cálcio dietético parece precipitar o oxalato formando sais de oxalato de cálcio no intestino, limitando assim a absorção.

Devido ao oxalato também ser oriundo da metabolização do ácido ascórbico, a suplementação de vitamina C em 1g ou 2g diária também foi associado a um significativo aumento da oxalúria no estudo de Baxmann et. all., tanto em indivíduos saldáveis (25 ± 12 vs. 39 ± 13 mg / 24 horas) quanto em formadores de cálculos renais (50 ± 16 vs. 31 ± 12 mg / 24 horas, recebendo 1g de vit. C ou 48 ± 21 vs. 34 ± 12 mg / 24 horas, recebendo 2g).

**Proteína**

23 pacientes normocalciúricos com história de cálculos renais foram submetidos a dietas contendo duas porções diárias contendo 50g de proteínas para homens e 40g para mulheres no estudo de Massey et. all. A primeira dieta era composta por proteína animal (carne bovina) e a segunda por proteína vegetal (leguminosas, sementes e grãos). O Índice de risco de Tiselius para precipitabilidade de oxalato de cálcio calculado a partir de cálcio, oxalato, magnésio, citrato e volume urinários foi menor para ambas as dietas comparado à dieta anterior de todos participantes. No entanto, não houve diferença significativa dos fatores presentes na litogênese com as dietas de proteína animal e vegetal. O estudo concluiu que independente da fonte da proteína, dietas contendo moderadas quantidades de proteínas é igualmente eficaz na redução do risco de litíase renal.

Nguyen et. al., com relação a oxalúria, observou uma espécie de sensibilidade em alguns pacientes portadores de cálculos de cálcio idiopáticos a proteína da carne em comparação aos pacientes saudáveis. No estudo foram fornecidas duas dietas a todos os indivíduos, cada uma por cinco dias, uma contendo 700g de carne por dia e a outra 160g. Ao final de cada ciclo foi coletada a urina de 24h para análise. Foi observado um aumento significativo da oxalúria com o aumento da carne da dieta em um terço do grupo portador de cálculos. No grupo saudável a oxalúria permaneceu constante.

**Cloreto de sódio**

Quatorze indivíduos saudáveis foram submetidos a duas fases do estudo de Sakhaee et. all., com duração de 10 dias cada. No primeiro momento foi oferecida uma dieta com baixo teor de sódio (50mmol/dia) e na segunda fase uma dieta com alto teor de sódio (250mmol/dia). Após a análise da urina de 24h foi detectado um aumento do sódio urinário (34 a 267 mmol/dia), do cálcio (2,73 a 3,93 mmol/dia) e do pH (5,79 a 6,15), além de uma significativa diminuição do citrato urinário (3,14 a 2,52 mmol/dia).

Sorensen et. all. analisou os dados de 78.293 mulheres participantes do estudo prospectivo WHIOS (Women's Health Initiative Observational Study). O estudo concluiu que a maior ingestão de sódio estava relacionando ao aumento de 11-61% no risco de nefrolitíase. A maior ingestão de cálcio e água se relacionou a diminuição do risco de nefrolitíase em 5-28% e 13-31% respectivamente.

**Hidratação**

Borghi et. all., acompanhou por cinco anos dois grupos de formadores de cálculos de cálcio idiomáticos. No primeiro grupo foi proposto apenas um aumento na ingestão

de água, sem qualquer outro tratamento. No grupo dois não foi proposto intervenção nenhuma. Ao final do trabalho foi observada uma diminuição significativa da recorrência do grupo um (12 contra 27) além do aumento do tempo médio entre as recidivas (38,7 - 13,2 meses no grupo 1 e 25,1 - 16,4 meses no grupo 2). Essa relação se deve a diminuição da concentração dos componentes litiásicos pelo aumento do volume urinário, diminuindo assim a chance de nucleação. A diluição urinaria também aumenta o fluxo urinário, facilitando a eliminação dos cristais recém formados antes que virem um cálculo. Sendo assim, é orientada uma ingestão hídrica capaz de promover uma diurese diária mínima de dois litros para todos pacientes formadores de cálculos.

**Citrato**

Um estudo realizado por Wabner et. all. analisou a ingestão de suco de laranja em oito homens saudáveis e três com nefrolitíase com hipocitratúria. Foram feitas três fases, uma placebo, outra em que ingeriram suco de laranja contendo 60mEq de potássio e 190 mEq de citrato por dia e por último a administração de tabletes de citrato de potássio (60mEq por dia). Ao final do estudo, tanto o suco de laranja quanto o citrato de potássio foram eficazes em aumentar o pH urinário (6,48 versus 6,75 de 5,71) e o citrato urinário (952 contra 944 de 571). mg. por dia. No entanto, o suco de laranja aumentou a oxalúria e não modificou a calciúria, o que torna seu benefício questionável. Enquanto isso, os tabletes de citrato de potássio conseguiram diminuir o cálcio urinário sem alterar a oxalúria[1].

Em outro estudo mais recente, Doizi et. all. analisando o impacto do citrato de potássio e ácido cítrico em formadores de pedra de fosfato de cálcio, concluiu que o consumo de 60 mEq/dia de ácido cítrico não foi capaz de alterar significativamente a composição da urina. Já o citrato de potássio, com o consumo de 40mEq/dia, foi capaz de aumentar de forma significativa o pH, o potássio e citrato urinário, com tendência a diminuir a calciúria[1].

Outra substância capaz de aumentar o citrato urinário é o suco de cranberry. Mcharg et. all. realizou um estudo com 20 homens saudáveis onde foi oferecido 500ml de suco de cranberry diluído em 1500ml de água por dia para metade e 2000ml de apenas água para a outra metade. Foi coletada outra amostra urinaria inicial para análise e outra após 14 dias. Ambas as dietas foram eficientes em aumentar o volume e o pH urinário, enquanto diminuíram a excreção de cálcio e a supersaturação de brushita e ácido úrico. No entanto, apenas o suco de cranberry foi capaz de diminuir a excreção de oxalato e fosfato urinário, além de aumentar a excreção de citrato urinário. Após análise,

o suco se mostrou significativamente mais eficiente em diminuir a supersaturação do oxalato de cálcio.

O estudo de Terris et. all. demonstrou uma relação de fator de risco do suco de cranberry com formação de cálculos renais, no entanto, esse estudo teve um viés ao utilizar cranberry comprimidos em dosagem diária 8 vezes maior do que o estudo citado anteriormente (363mg contra 43mg). Outro fator que pode ter levado a esta discordância é o fato do oxalato presente no suco de cranberry não ser prontamente biodisponível, já o do tablets de cranberry ainda não é conhecida.

## CONCLUSÃO

Após análise das literaturas presentes nesse artigo, fica claro a efetividade das medidas não farmacológicas na prevenção das recorrências dos cálculos de cálcio e ácido úrico. Sendo assim, as recomendações para aumento da ingestão hídrica, diminuição do consumo de sal e proteína animal, além de medidas para o combate da obesidade e sedentarismo se mostraram bastantes pertinentes. Os benefícios e eficácia dos sucos cítricos e do cranberry ainda são controversos, necessitando assim, de mais estudos para uma conclusão.

## REFERÊNCIAS

1. Stoller ML, Bolton DM. Urinary stone disease. In: Tanagho EA, McAninch JW. Smith's general urology. 15ª ed. East Norwalk: Appleton & Lange; 2000. p.249.
2. Sebben S, Brum SP. Urolitíase e fatores associados. Arq Catarinenses Med. 1999; 36(2): 99-106.
3. Gomes PN, et al. Profilaxia da litíase renal. Acta Urol. 2005; 22(3): 47-56.
4. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. Jama. 2005; 293(4): 455-462.
5. Korkes F, Silva JL, Heilberg IP. Custo do tratamento hospitalar da litíase urinária para o Sistema Único de Saúde Brasileiro. Einstein. 2011; 9(4 pt1): 518-22.
6. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? Kidney Int. 2005; 68(4): 1808-1814.
7. Oliveira LM, Hauschild DB, Leite CM, Baptista DR, Carvalho M. Adequate dietary intake and nutritional status in patients with nephrolithiasis: new targets and objectives. J Ren Nutr. 2014; 24(6): 417-22.
8. Carvalho M, Ferrari ACH, Renner LO, Vieira MA, Riella MC. Quantificação do Stone Clinic Effect em pacientes com nefrolitíase. Rev Assoc Med Bras. 2004; 50(1): 79-82.
9. Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol. 1983; 130(6): 1115-8.
10. Pachaly MA, Baena CP, Carvalho M. Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos? J Bras Nefrol. 2016; 38(1): 99-106.

11. Meschi T, Nouvenne A, Borghi L. Lifestyle recommendations to reduce the risk of kidney stones. Urol Clin North Am. 2011; 38(3): 313-20.
12. Borghi L, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med. 2002; 346(2): 77-84.
13. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71(4): 861-7.
14. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med. 1993; 328(12): 833-8.
15. Williams HE, Wandzilak TR. Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. J Urol. 1989; 141(3 Pt 2): 742-9.
16. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. Kidney Int. 2001; 59(1): 270-6.
17. Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MC, Pak CY. Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 65(5): 974-9.
18. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. Am J Med. 1994; 96(1): 63-76.
19. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. Magnes Res. 2005; 18(2): 123-6.
20. Carmen R, Amaro PR, Amaro JL, Goldberg J. Comportamento do magnésio urinário em pacientes com litíase renal. J Bras Nefrol. 2005; 27(3): 146-149.
21. Vagelli G, Calabrese G, Pratesi G, Mazzotta A, Gonella M. Magnesium hydroxide in idiopathic calcium nephrolithiasis. Minerva urol nefrol. 1998; 50(1): 113-114.
22. Pachaly MA, Baena CP, Carvalho MD. Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos? J Bras Nefrol. 2016; 38(1): 99-106.
23. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol. 1993; 149(6): 1405-8.
24. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. BJU Int. 2003; 92(7): 765-8.
25. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2014; 161(9): 659-67.
26. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 2004; 65(2): 386-92.
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA. 2005; 293(4): 455-62.
28. Santos FM, Peres AK, Mandotti, MR, Peres, LAB. Investigação metabólica em pacientes com nefrolitíase. Einstein. 2017; 15(4): 452-6.
29. Colella J, Kochis E, Galli B, Munver R. Urolithiasis/nephrolithiasis: what's it all about. Urol Nurs. 2005; 25(6): 427-48.

30. Tessaro CZW, Ramos CI, Heilberg IP. Influence of nutritional status, laboratory parameters and dietary patterns upon urinary acid excretion in calcium stone formers. Braz J Nephrol. 2018; 40(1): 35-43.
31. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res. 2004; 12(1): 106-13.
32. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int. 2004; 65(4): 1422-5.
33. Pak CY, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. Urology. 2003; 61(3): 523-7.
34. Borghi L, et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. N Engl J Med. 2002; 346(2): 77-84.
35. Liebman M, Chai W. Effect of dietary calcium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. Am J Clin Nutr. 1997; 65(5): 1453-9.
36. Baxmann AC, De O G Mendonça C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. Kidney Int. 2003; 63(3): 1066-71.
37. Massey LK, Kynast-Gales SA. Diets With Either Beef or Plant Proteins Reduce Risk of Calcium Oxalate Precipitation in Patients With a History of Calcium Kidney Stones. J Am Diet Assoc. 2001; 101(3): 326-31.
38. Nguyen QV, Kälin A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. Kidney Int. 2001; 59(6): 2273-81.
39. Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. The Potential Role of Salt Abuse on the Risk for Kidney Stone Formation. J Urol. 1993; 150(2 Pt 1): 310-2.
40. Sorensen M, Kahn A, Reiner A, Tsen T, Shikany J, Wallace R. et al. Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report From the WHI OS. J Urol. 2012; 187(5): 1645-1650.
41. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary Volume, Water and Recurrences in Idiopathic Calcium Nephrolithiasis: A 5-year Randomized Prospective Study. J Urol. 1996; 155(3): 839-843.
42. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, et al. Guidelines EAU pro urolithiázu. Urol List. 2008; 6(3): 83-159.
43. Wabner C, Pak C. Effect of Orange Juice Consumption on Urinary Stone Risk Factors. J Urol. 1993; 149(6): 1405-1408.
44. Doizi S, Poindexter J, Pearle M, Blanco F, Moe O, Sakhaee K, et al. Impact of Potassium Citrate vs Citric Acid on Urinary Stone Risk in Calcium Phosphate Stone Formers. J Urol, 2018; 200(6): 1278-1284.
45. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. BJU Int. 2003; 92(7): 765-768.
46. Terris M, Issa M, Tacker J. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. Urol. 2001; 57(1): 26-29.
47. Brinkley L, MgGuire J, Gregory J, Pak C. Bioavailability of oxalate in foods. Urol. 1981; 17(6): 534-538.

# ANEURISMA DE AORTA TORÁCICA: UM RELATO DE CASO

*THORACIC AORTIC ANEURYSM: A CASE REPORT*

***Lucas V. Fabbri[1]; Paulo J. F. Camandaroba[2]; Maria A. R. Manhães[3].***

Descritores: aneurisma da aorta torácica; cirurgia torácica; doenças da aorta.
Keywords: aortic aneurysm; thoracic surgery; aortic diseases.

**RESUMO**

**Introdução**: O aneurisma de aorta é uma condição clínica em que há dilatação de pelo menos 50% do diâmetro esperado para o mesmo segmento aórtico. A formação do aneurisma está associada a fatores de risco como: idade avançada, sexo masculino, história familiar, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia e condições genéticas que enfraqueçam a camada arterial. Na maioria das vezes, os pacientes são assintomáticos, sendo diagnosticados ao acaso. Porém, os aneurismas podem evoluir para complicações potencialmente fatais como insuficiência aórtica, dissecção e ruptura. **Objetivos:** Esse trabalho tem o objetivo de relatar o caso de um paciente com aneurisma de aorta ascendente com complicações como insuficiência aórtica e insuficiência cardíaca, que foi submetido ao tratamento cirúrgico. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo do tipo relato de caso em que foram analisadas informações retrospectivas na clínica de insuficiência cardíaca de Teresópolis. **Resultados:** As informações foram obtidas diretamente com o paciente a partir da anamnese e foram coletados dados retrospectivos de prontuários eletrônicos e resultados de exames realizados pelo mesmo. Não houve intervenção clínica no estudo ou realização de procedimentos. **Conclusões:** O aneurisma de aorta torácica, possui complicações potencialmente fatais, portanto o reconhecimento do diagnóstico, do tratamento medicamentoso e das indicações cirúrgicas é fundamental para alterar o desfecho e aumentar a sobrevida dos pacientes.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Aortic aneurysm is a clinical condition in which there is dilation of at least 50% of the diameter expected for the same aortic segment. The formation of the

[1]Graduando em Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO
[2]Professor Titular do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO
[3]Professora Titular do Curso de Medicina do Centro Universitário da Serra dos Órgãos – UNIFESO

aneurysm is associated with risk factors such as advanced age, male gender, family history, smoking, hypertension, dyslipidemia and genetic conditions that weaken the arterial layer. Most patients are asymptomatic, being diagnosed at random. However, aneurysms may progress to potentially fatal complications such as aortic regurgitation, dissection and rupture. **Objectives:** This study aims to report the case of a patient with ascending aortic aneurysm with complications such as aortic insufficiency and heart failure, who underwent surgical treatment. **Methods:** A descriptive study of the case report type was carried out in which retrospective information was analyzed in the heart failure clinic of Teresópolis. **Results:** The information was obtained directly from the patient from the anamnesis and retrospective data of electronic records and results of the exams were collected. There was no clinical intervention in the study or performance of procedures. **Conclusions:** Thoracic aortic aneurysm has potentially fatal complications, so the recognition of diagnosis, drug treatment and surgical indications is fundamental to alter the outcome and increase patient survival.

## INTRODUÇÃO

O sistema circulatório é extremamente importante para manutenção da vida. Ele é responsável por levar oxigênio e nutrientes para todas as células, remover dióxido de carbono (CO2) e produtos metabólicos, manter o pH ótimo bem como a mobilidade das proteínas e células do sistema imune. As artérias são os vasos sanguíneos responsáveis por distribuir o sangue rico em oxigênio do coração para os demais tecidos do corpo sendo a artéria aorta a maior e mais importante deste sistema[1].

A artéria aorta se inicia na base do ventrículo esquerdo do coração, termina a altura da 4ª vértebra lombar e sua denominação varia de acordo com os segmentos por onde passa. A aorta torácica vai do arco da aorta até aproximadamente o nível da 12ª vértebra torácica, onde atravessa o hiato aórtico do diafragma e se torna a aorta abdominal[2].

Aneurismas da aorta torácica são dilatações que se formam na mesma, podendo chegar a ser muito volumosas sem causar manifestações clínicas relevantes. O aneurisma é definido como uma dilatação localizada, maior que 50% do diâmetro da luz presumida do vaso em um determinado segmento aórtico e sua formação é resultado de múltiplos fatores que afetam o segmento arterial e seu ambiente[3,4,5].

Aneurismas apresentam risco progressivo de crescimento e ruptura e nos casos em que há envolvimento do arco, a sobrevida é ainda menor. Os principais fatores de

risco para sua formação são: idade avançada (> 60 anos), sexo masculino, história familiar, tabagismo, hipertensão arterial e dislipidemia[6].

Apesar de, na maioria das situações, o aneurisma de aorta torácica se apresentar de forma assintomática, torna-se necessário a suspeição clínica dessa patologia em determinadas circunstâncias, assim como manejo clínico e cirurgia profilática, com o objetivo de evitar complicações potencialmente fatais, alterando drasticamente o prognóstico dos pacientes. Nesse sentido, o presente trabalho, elucida os meios diagnósticos e terapêuticos a partir de um relato de caso[5].

## OBJETIVO PRIMÁRIO

Relatar o caso de um paciente com aneurisma de aorta torácica que apresentava complicações como: insuficiência aórtica e insuficiência cardíaca e por isso, foi submetido ao tratamento cirúrgico.

## OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Verificar na literatura as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e as opções terapêuticas do aneurisma da aorta torácica com o objetivo de correlacionar com o tratamento realizado no paciente.

## MÉTODOS

O seguinte projeto de pesquisa encontra-se de acordo com as Resoluções 466/12 e 510/16 tendo o participante da pesquisa assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, sendo devidamente orientado sobre os objetivos do trabalho, assim como a manutenção do sigilo e a preservação de sua identidade. Foi entregue a responsável pela Clínica de Insuficiência Cardíaca da Unifeso, a Carta de Anuência, autorizando a realização do projeto. Para a análise dos prontuários eletrônicos do paciente, foi assinado o Termo de Compromisso de Utilização e Divulgação de Dados. O projeto refere-se a um estudo descritivo, do tipo relato de caso, de um paciente morador da cidade de Teresópolis-RJ, portador de insuficiência cardíaca, aneurisma de aorta e insuficiência aórtica, da Clínica de Insuficiência Cardíaca da Unifeso. Não houve intervenção clínica no estudo.

As informações foram obtidas diretamente com o paciente através da anamnese. Além disso, coletaram-se dados de prontuários eletrônicos da Clínica de Insuficiência Cardíaca da Unifeso, assim como os resultados de exames realizados pelo mesmo.

Os dados encontram-se estruturados de maneira a preencher as informações

sobre anamnese, exame físico, exames complementares realizados pelo paciente, assim como o tratamento e o acompanhamento clínico.

Para a revisão de literatura foram coletados artigos nas bases de dados eletrônicos SciELO, PubMed, LILACS e Medline. Dentre os 20 artigos selecionados, 11 são nacionais e 6 internacionais. Além disso foi incluído no trabalho uma tese de doutorado nacional, uma monografia internacional e um livro texto. Os descritores utilizados foram: aneurisma da aorta torácica; cirurgia torácica e doenças da aorta. Como critérios de inclusão foram considerados os temas: definição, manifestações clínicas, diagnóstico, indicação cirúrgica e tratamento.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) da Fundação Educacional Serra dos Órgãos - FESO com o CAAE número 01939518.0.0000.5247 submetido em 30/11/2018.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 75 anos, branco, casado, aposentado e natural de Teresópolis, procurou o serviço de saúde há seis anos com a queixa principal de falta de ar noturna sendo encaminhado para a Clínica de Insuficiência Cardíaca de Teresópolis.

Durante a anamnese, paciente negou alergias e foi avaliado como história patológica pregressa a presença de hipertensão arterial crônica, dislipidemia e obesidade. Foi constatado a realização prévia de hernioplastia umbilical e inguinal, nefrolitíase e prostatectomia transluminal.

Quanto à história familiar relata mãe falecida por complicações de diabetes mellitus, irmã portadora de diabetes mellitus e pai falecido com hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca. Nega tabagismo e uso de drogas, refere ingerir bebida alcoólica cerca de duas vezes na semana caracterizado como menor que 30 gramas por dia, refere dieta hipossódica e balanceada.

Durante o exame físico cardiovascular foi evidenciado ritmo cardíaco regular em três tempos, com presença de B4, bulhas normofonéticas, sopro diastólico ++/6+ em foco aórtico e foco aórtico acessório com irradiação para carótidas com o restante do exame sem alterações.

Em julho de 2012 foi solicitado um ecocardiograma que evidenciou dilatação aneurismática da raiz da aorta de 53,4 mm e dilatação da aorta ascendente de 52, 5 mm além de insuficiência aórtica moderada, déficit de relaxamento e fração de ejeção de 74%.

Após avaliação clínica, foi feito o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, forma hipertrófica, com provável etiologia hipertensiva e insuficiência aórtica relacionada à dilatação aneurismática.

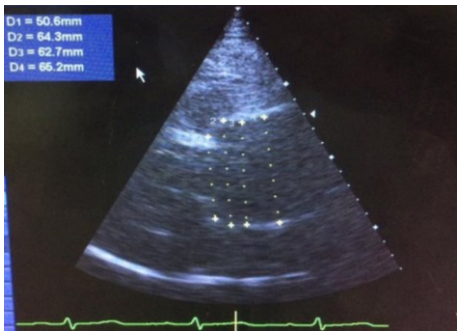
O paciente iniciou o tratamento clínico com hidroclorotizada 25 miligramas por dia, espironolactona 25 miligramas por dia, losartana potássica 100 miligramas por dia, sinvastatina 40 miligramas por dia, metformina 2000 miligramas por dia, carvedilol 50 miligramas por dia, anlodipino 20 miligramas por dia, fisioterapia, caminhada para reabilitação e acompanhamento clínico.

Em 2016 o paciente apresentou-se sem queixas, porém o ecocardiograma evidenciou dilatação aneurismática da raiz da aorta, da aorta ascendente e do arco aórtico, além de insuficiência aórtica grave ao Doppler, déficit de relaxamento e fração de ejeção de 66, 29%.

Foi avaliado pela equipe de cirurgia torácica que, naquele momento, não indicou a tratamento cirúrgico, sendo recomendado que fosse continuado o acompanhamento clínico com as mesmas medicações.

Em 2018, paciente apresentou-se com queixas de dispnéia aos médios esforços e também relatou um episódio de dispnéia súbita. O exame físico do aparelho cardiovascular mantinha-se com as mesmas características descritas anteriormente, permanecendo o sopro diastólico em foco aórtico e foco aórtico acessório. No mesmo período, foi realizado novo ecocardiograma que evidenciou uma sobrecarga volumétrica de cavidades esquerdas, dilatação aneurismática de toda a aorta torácica, sendo a raiz da aorta com 50,6 mm; seio de valvsalva com 64,3 mm; junção sino tubular com 62,7 mm; aorta ascendente de 65,2 mm, com ectasia do terço proximal da aorta abdominal, refluxo transvalvar mitral leve ao doppler, refluxo transvalvar aórtico grave ao doppler e fração de ejeção de 55, 7% (figura 1).

**Figura 1- Ecocardiograma antes da cirurgia**




Fonte: Autor.

Após os exames, foi novamente encaminhado para avaliação da equipe de

cirurgia torácica. Devido às quedas constantes da fração de ejeção associado a presença de sintomas e aumento da dilatação aneurismática, a cirurgia foi indicada. Outros exames foram realizados, como por exemplo, a radiografia de tórax, que evidenciou área cardíaca normal, aorta alongada, ectasiada, ateromatosa e transparência pulmonar sem alterações.

O eletrocardiograma evidenciou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 72 batimentos por minuto, hemibloqueio anterior esquerdo, sobrecarga de átrio esquerdo e direito. Na cineangiocoronariografia evidenciou-se tronco de coronária sem obstruções, artéria descendente anterior com lesão de 40% em terço médio, artéria primeira diagonal com lesão de 40% em terço proximal, artéria circunflexa sem alterações, coronária direita dominante com lesão de 40% em terço proximal e raiz da aorta dilatada com regurgitação grave.

Em junho de 2018, o paciente foi submetido a uma toracotomia mediana para aneurismectomia e implante de prótese aórtica com técnica de Bentall. A cirurgia consistiu na instalação de um enxerto tubular de Dacron® com 8 centímetros de extensão e 3,2 centímetros de diâmetro para reconstrução da aorta ascendente com reimplante dos óstios coronarianos.

Foi instalado o implante de prótese aórtica Medtronic SDT, número 25, de duplo folheto e carvão pirolítico. Para a hemostasia das linhas de sutura proximal e distal e do reimplante dos óstios coronarianos foi utilizada cola biológica. Durante o ato cirúrgico foi observada valva aórtica com insuficiência aórtica severa por retração dos bordos dos folhetos e importante dilatação do anel, além de aneurisma de seio de valssalva com cerca de oito centímetros de diâmetro. O procedimento cirúrgico ocorreu sem intercorrências e o paciente teve alta no 10º dia de pós operatório.

No acompanhamento clínico pós operatório em agosto de 2018, o paciente apresentava-se sem queixas, Classe funcional NYHUS I, ao exame físico cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, com sopro sistólico +/6+ em foco aórtico e foco aórtico acessório, com o restante do exame físico sem alterações.

O paciente segue em tratamento clínico utilizando as seguintes medicações: metoprolol 50mg um comprimido por dia, furosemida 40mg um comprimido por dia, anlodipina 10mg um comprimido duas vezes ao dia, sinvastatina 20mg dois comprimidos uma vez ao dia, metformina 500mg dois comprimidos duas vezes ao dia, marevan 5mg um comprimido mais um quarto de comprimido a tarde e combiron um comprimido duas vezes ao dia.

## DISCUSSÃO

Aneurisma Aórtico pode ser compreendido como o aumento irreversível do diâmetro do vaso de pelo menos 50% do esperado para pessoas do mesmo sexo e idade[7]. É denominado verdadeiro quando contém as camadas íntima, média e adventícia. Em contrapartida o pseudoaneurisma decorre de um sangramento através da parede arterial ocasionando hematoma[7, 8].

Os aneurismas torácicos, são duas a quatro vezes mais frequentes no sexo masculino em comparação ao sexo feminino. Além disso, o pico de incidência ocorre a partir dos 60 anos, sendo uma estimativa de seis a dez novos casos por 100.000 habitantes por ano. A proporção de acometimento pelas porções da aorta, se dá em 50% na aorta ascendente, 40% na aorta descendente e 10% no arco aórtico[9].

Apesar da história natural não estar completamente esclarecida, estima-se a velocidade de crescimento de 0,1 centímetros por ano. Diversos fatores podem influenciar nesse crescimento aneurismático, como idade avançada, sexo feminino, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial e história familiar de aneurisma de aorta torácica e dissecção aórtica[9].

Em relação à apresentação clínica do aneurisma de aorta torácica, sabe-se que a maioria é assintomática, por isso a importância de se fazer uma boa anamnese, exame físico completo e imagens apropriadas. O aneurisma da aorta torácica divide-se em ascendente, arco aórtico e descendente de acordo com sua localização. Suas manifestações clínicas também dependem disso. Por exemplo, na porção ascendente o paciente pode apresentar dor torácica subcostal, dispneia ou tosse devido a compressão da árvore brônquica e ocasionalmente compressão da veia cava superior, com a característica de apresentar um risco aumentado de ruptura. Já na porção descendente, o paciente apresenta-se com voz bitonal, dispneia, disfonia devido a compressão do nervo laríngeo recorrente e raramente dor na região dorsal, em casos de compressão de tubo digestivo, pode apresentar disfagia e hemorragia digestiva alta. Em casos excepcionais pode ocorrer paralisia hemidiafragmática esquerda, por acomentimento do nervo frênico[5].

Os aneurismas de aorta na maioria das vezes são diagnosticados a partir de exames de imagem como radiografia de tórax e ecocardiograma. Porém, pode ocorrer dilatação da raiz da aorta, resultando em regurgitação valvar, com sopro diastólico em foco aórtico e sintomas de insuficiência cardíaca[9, 10].

O diagnóstico do aneurisma de aorta é feito através de uma anamnese detalhada

e principalmente por estudos de imagem[11]. A radiografia de tórax pode evidenciar sinais como alargamento do mediastino, alongamento do botão aórtico e desvio da traquéia. O ecocardiograma transtorácico, apesar de perder um pouco a sensibilidade na identificação da aorta ascendente, apresenta como vantagens o fato de ser um método não invasivo e de fácil acessibilidade, que se mostra sensível para detecção do aneurisma de arco aórtico. Em pacientes instáveis ou com suspeita de dissecção da aorta, o ecocardiograma transesofágico se apresenta como uma ótima alternativa[9]. Esse exame também se torna útil para a identificação de alterações subjacentes da valva aórtica, como estenose aórtica, insuficiência aórtica e valva aórtica bicúspide. No corte transversal, também pode-se obter uma boa visualização da raiz da aorta, devido a assimetria da raiz da aorta ocasionada pelo movimento cardíaco. Toda essa avaliação apresenta importantes implicações terapêuticas, no que diz respeito ao tipo de tratamento e seguimento que será realizado[12].

O uso da ressonância magnética e da tomografia computadorizada no diagnóstico das doenças cardiovasculares, por exemplo, apresentou desenvolvimento tecnológico expressivo recente, o que levou a um aumento na utilização destas tecnologias[11].

A tomografia computadorizada (figura 2 e figura 3) inclusive tem a vantagem de mostrar a visualização de toda a aorta, incluindo o seu lúmen e parede, além de identificar variedades anatômicas e os ramos da aorta[12].

**Figura 2- Aneurisma da aorta torácica ascendente**

Imagem axial de tomografia computadorizada demonstra um aumento crescente da aorta torácica ascendente (A) e calibre normal da aorta torácica descendente (D). *Hiratzka et al., 2010*[13].

**Figura 3- Aneurisma da aorta torácica ascendente**

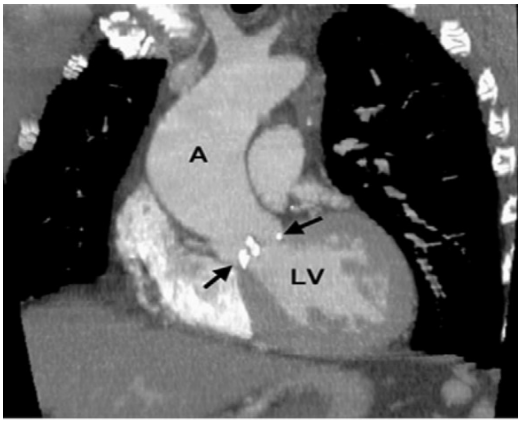



Imagem coronal de tomografia computadorizada demonstra a aorta ascendente dilatada (A), calcificação do folheto da valva aórtica (setas) e ventrículo esquerdo (LV). *Hiratzka et al., 2010*[13].

São indicações de tratamento cirúrgico para aneurismas de aorta: evidência de ruptura ou dissecção aguda da aorta, presença de sintomas como dor, compressão de órgãos adjacentes (traquéia, esôfago, brônquio), diâmetro maior que 5,5-6 cm, diâmetro maior que 5-5,5 cm em pacientes com síndrome de Marfan com história familiar de dissecção de aorta ou morte súbita, diâmetro maior que 4,5-5 cm na presença de insuficiência aórtica sintomática grave, taxa de crescimento rápido: maior que 1 cm / ano, detecção por estudos de imagem de uma irregularidade no contorno do aneurisma, sugerindo a possibilidade de que haja uma fraqueza na parede desse segmento e, portanto, um alto risco de ruptura[13,14].

Existem avanços recentes em técnicas endovasculares sendo essa uma alternativa à cirurgia convencional para tratamento das doenças da aorta como aneurismas e dissecções da aorta e seus ramos. Quando novos procedimentos como esse são introduzidos na prática médica, a pressão por uma rápida implementação pode levar a desvios dos princípios fundamentais. Dessa forma, como em qualquer procedimento, a qualificação técnica deve começar pelo embasamento teórico. É preciso primeiro conhecer a doença, sua história natural, a fisiopatologia, os métodos diagnósticos de imagem e os critérios de indicação cirúrgica[15].

Os aneurismas da aorta torácica constituem uma enfermidade de consequências por muitas vezes catastróficas. Nos últimos anos, importantes contribuições surgiram e uma das mais importantes foi o conceito pelo qual as doenças da aorta passaram a poder ser corrigidas por próteses endoluminares posicionadas no interior da aorta através de cateteres introduzidos na artéria femoral, sob controle radiológico. O objetivo da colocação da endoprótese nos aneurismas é a exclusão do saco aneurismático da circulação e para isto, é fundamental que se tenha um diagnóstico preciso utilizando-se

ecocardiograma, tomografia computadorizada e arteriografia[16].

O diâmetro do aneurisma é o fator mais importante na determinação do risco de ruptura e morte. Os dispositivos endovasculares permitem um acesso minimamente invasivo, sendo o fluxo mantido sem clampeamento, menor taxa de transfusão sanguínea, menor tempo de internação e menores custos. A intervenção endovascular da aorta torácica foi pouco comparada à cirurgia aberta em estudos clínicos controlados e randomizados, porém os resultados pós-implantes obtidos em curtos e médios prazos são estimulantes, com morbimortalidade precoce menor, quando comparados à cirurgia aberta[17].

Em 1988, a prótese intraluminal, que sugeria a correção de aneurismas com tubos de vidro e metal, foi empregada para o tratamento cirúrgico das doenças da aorta. O preparo da prótese era feito durante o ato cirúrgico, aonde após a abertura da aorta doente, era medida a luz verdadeira da aorta com medidores de valvas cardíacas e escolhido o anel que entrasse confortavelmente no lume da aorta[18].

Pacientes que não atendem aos critérios de indicação cirúrgica ou àqueles a quem os critérios são atendidos, mas possuem risco cirúrgico proibitivo, devem realizar o tratamento clínico para prevenir o crescimento aneurismático e suas complicações como ruptura e dissecção. Nesse contexto, a terapêutica se baseia no controle rigoroso da pressão arterial, frequência cardíaca, dislipidemia e quando oportuno, a suspensão do tabagismo[10].

A terapia anti-hipertensiva para pacientes hipertensos tem como meta a medida da pressão arterial para níveis abaixo de 140/90 mmHg e para níveis menores que 130/80 mmHg em pacientes com diabetes mellitus e doença renal crônica, tendo como nível de evidência B. Com relação a classe terapêutica, é aceitável reduzir a pressão arterial com beta bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina para um nível mais baixo que seja tolerado pelos pacientes sem resultar em efeitos adversos[10].

O controle da dislipidemia deve ser feito com estatinas, objetivando alvo terapêutico de LDL - Colesterol inferior a 70mg/dL para pacientes com comorbidades, doença coronariana e aneurisma aórtico aterosclerótico, com nível de evidência A[10].

Deve-se recomendar a cessação do tabagismo, assim como a exposição ambiental ao tabaco. A taxa de expansão aneurismática é dobrada em pacientes com aneurisma de aorta torácica que fumam. Portanto, devem ser providenciadas medidas como encaminhamento a programas especiais com terapia comportamental, associada

quando pertinente a terapia medicamentosa como reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina[10].

O tratamento cirúrgico eletivo está relacionado à diminuição da mortalidade e deve se basear no risco de ruptura e complicações, sendo recomendada quando o tamanho da aorta acarreta um risco igual ou superior ao da cirurgia[19].

Com relação ao diâmetro do vaso, o risco de ruptura é de 2% quando o diâmetro é menor que cinco centímetros, 3% para diâmetros entre cinco a 5,9 centímetros e, por fim, 7% de risco para diâmetros acima de seis centímetros. Levando em consideração o risco de ruptura aneurismática e o risco de complicações inerentes à cirurgia, o procedimento cirúrgico no aneurisma de aorta torácica é recomendado na maioria dos casos quando o diâmetro ultrapassa 5,5 centímetros[20].

Algumas condições genéticas aumentam o risco de complicações do aneurisma de aorta torácica, sendo necessária a indicação cirúrgica com diâmetros menores. Para pacientes com a Síndrome de Marfan o tratamento cirúrgico é indicado quando o vaso atinge o diâmetro de 4,5 centímetros e para pacientes com a Síndrome de Loeys-Dietz o procedimento é recomendado com diâmetro de 4 centímetros. Pacientes com válvula aórtica bicúspide e história familiar de dissecção, também são candidatos à cirurgia quando atingem o diâmetro aneurismático de 5 centímetros. E quanto à localização torácica, aneurismas típicos da porção descendente o limiar cirúrgico é de 6 centímetros de diâmetro[20].

Outro marcador de risco de complicação do aneurisma é a sua velocidade de crescimento anual, pois ocorre rápida expansão da parede do vaso com consequente fragilidade. Nesse sentido, para qualquer paciente, é indicado o tratamento cirúrgico quando o crescimento do diâmetro aneurismático aumenta em 0,5 centímetros por ano[20].

Pacientes com sintomas associados ao aneurisma de aorta torácica como regurgitação da valva aórtica ou compressão direta, também são indicados ao tratamento cirúrgico[10].

A escolha do procedimento cirúrgico deve levar em consideração a localização da dilatação da aorta e da função da valva aórtica[19].

Quando o aneurisma ocorre na aorta ascendente, a cirurgia deve envolver a esternotomia e a colocação do paciente em by-pass cardiopulmonar[20].

Na situação em que o acometimento se dá na parte ascendente da aorta e não há comprometimento da valva aórtica, deve-se optar pela técnica de David, realizando a substituição aórtica por um enxerto de Dacron com reimplante da válvula aórtica[9].

Uma opção para esses casos seria a técnica de Yacoub, em que se opta pela remodelação da valva aórtica[20].

O procedimento de Bentall deve ser a escolha, quando se evidencia dilatação da raiz da aorta com prejuízo da função valvar aórtica. Essa técnica consiste em substituição da porção ascendente da aorta por um enxerto de tubo com a valva aórtica protética em sua extremidade, realizando a substituição valvar e o reimplante das artérias coronárias[19].

Estima-se um período de 10 dias de internação no pós-operatório da porção ascendente, além isso a taxa de mortalidade gira em torno de 3% nesse procedimento realizado de forma eletiva[20].

No caso de aneurisma de arco aórtico pode-se realizar cirurgia aberta com o implante de Dacron trifurcado que será anastomosado com o tronco braquiocefálico, artéria carótida comum esquerda e subclávia esquerda. Outra opção seria o tratamento endovascular com implante de prótese na aorta torácica, através do acesso da artéria femoral[9].

Por fim, em aneurismas localizados na aorta descendente, a melhor opção é o reparo endovascular da aorta torácica com o implante de stent, com menores taxas de mortalidade e tempo menor de hospitalização quando comparado a cirurgia aberta[20].

## CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura e o relato de caso, podemos concluir que o aneurisma de aorta torácica é uma condição comum e que na maioria das situações se apresenta de forma assintomática. No entanto, essa patologia pode evoluir para complicações fatais como dissecção aórtica aguda e insuficiência cardíaca. Nesse sentido, torna-se imprescindível reconhecer os principais fatores de risco associados ao aneurisma de aorta torácica, com o objetivo de diagnosticar em fases assintomáticas, indicando o tratamento medicamentoso e cirúrgico profilático quando houver indicação. Por fim, com a indicação precisa de cirurgia, alterar drasticamente o prognóstico dos pacientes a longo prazo, aumentando a sobrevida.

## REFERÊNCIAS

1. Delizoicov NC. O movimento do sangue no corpo humano: história e ensino. Tese [Doutorado em Ensino de Ciências Naturais]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.
2. Sá MPL. A aorta, o tecido elástico e a necrose cística da média. Rev. bras. cir. cardiovasc. março de 2011;26(1):3–5.

3. Ferro CRC, Oliveira DC, Guerra FFG, Lucena AJ, Nunes FP, Ortiz ST, et al. Prevalência e fatores de risco na associação entre doença arterial coronariana e aneurisma de aorta. Arq Bras Cardiol. janeiro de 2007;88(1):40–4.
4. Neto FAC, Barreto ARF, Reis HF, Bernardes JPG, Leitão JPC, Lucena AF, et al. A importância do diagnóstico por imagem na classificação dos endoleaks como complicação do tratamento endovascular de aneurismas aórticos. Radiol Bras. outubro de 2010;43(5):289–94.
5. Alfaro MB, Gómez XC. Aneurisma de aorta torácica. Rev. méd. Costa Rica Centroam. 2016;83(620):439–42.
6. Ingrund JC, Nasser F, Jesus-Silva SG, Limaco RP, Galastri FL, Burihan MC, et al. Tratamento híbrido das doenças complexas da aorta torácica. Rev. bras. cir. cardiovasc. setembro de 2010;25(3):303–10.
7. Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Tratado de doenças cardiovasculares. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
8. Gomes W. Diretrizes para a cirurgia das doenças da aorta. Arq. bras. cardiol. março de 2004;82:35–50.
9. Vega J, Gonzalez D, Yankovic W, Oroz J, Guaman R, Castro N. Aneurismas de la aorta torácica: Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev. chil. cardiol. 2014;33(2):127–35.
10. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 6 de abril de 2010;55(14):e27–129.
11. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. Arq Bras Cardiol. dezembro de 2014;103(6):1–86.
12. Booher AM, Eagle KA. Diagnosis and management issues in thoracic aortic aneurysm. Am Heart J. 1o de julho de 2011;162(1):38-46.
13. Isselbacher EM. Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. Circulation. 15 de fevereiro de 2005;111(6):816–28.
14. Izquierdo JM. Aneurisma de aorta torácica. Monografia [Especialización en cirurgía general]. Barranquilla: Universidad Libre; 2016.
15. Saadi EK. Tratamento endovascular dos aneurismas da aorta torácica: passo a passo. Rev. bras. cir. cardiovasc. 2009;24(2):45–8.
16. Palma JH, Buffolo E, Gaia D. Tratamento endovascular das doenças da aorta: visão geral. Rev. bras. cir. cardiovasc. 2009;24(2):40–4.
17. Novero ER, Metzger PB, Obregon J, Marco VLA, Rossi FH, Moreira SM, et al. Tratamento endovascular das doenças da aorta torácica: análise dos resultados de um centro. Radiol. bras. outubro de 2012;45(5):251–8.
18. Bernardes RC, Reis Filho FAR, Lima LCM, Monteiro ELS, Melo JMC, Martins SA, et al. Onze anos de experiência com emprego do anel intraluminal para tratamento das doenças da aorta. Rev. bras. cir. cardiovasc. julho de 1999;14(3):200–6.
19. Saliba E, Sia Y. The ascending aortic aneurysm: When to intervene? Int J Cardiol

Heart Vasc. 20 de janeiro de 2015;6:91–100.
20. Salameh MJ, Black JH, Ratchford EV. Thoracic aortic aneurysm. Vasc Med. dezembro de 2018;23(6):573–8.

# ESTRATÉGIAS DE PROMOÇÃO DA SAÚDE DE CUIDADORES INFORMAIS DE IDOSOS

*HEALTH PROMOTION STRATEGIES FOR INFORMAL CAREGIVERS OF ELDERLY*

***Lucas Batista Da Silva Costa[1], Flavio Morgado[2]***

Descritores: "Promoção da saúde", "Cuidadores". "Idoso", "Idoso de 80 anos ou mais".
*Keywords: "Health Promotion", "Caregivers", "Aged", "Aged, 80 and over".*

**RESUMO**

**Introdução:** Com o aumento da expectativa de vida, melhorias nos tratamentos de saúde e redução das taxas de natalidades a população brasileira tem vivido um envelhecimento acelerado importante. No processo de envelhecimento, o idoso predispõe-se a adoecimentos que podem leva-lo a dependência de outro indivíduo para auxiliar na realização de atividades de vida diária. Sendo assim, faz-se necessário que um cuidador familiar assuma a assistência desse idoso, o que pode acarretar em danos à saúde do cuidador. Portanto, é essencial que se realize ações de promoção da saúde desses cuidadores, para que se previnam prejuízos à saúde do cuidador e do idoso que recebe cuidados. **Objetivo:** Identificar estratégias de promoção da saúde de cuidadores informais de idosos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com busca realizada na base de dados BVS. **Resultados:** Foram localizadas 761 referências na BVS. Em seguida foram identificadas e excluídas 54 duplicatas. Após análise de títulos e resumos, 78 foram selecionadas para leitura na íntegra e, por fim, 08 artigos foram incluídos. As estratégias mais recorrentes foram grupos focais, método START, grupos de discussão, visita domiciliar e monitoramento telefônico. Destaca-se que houve redução importante do estresse e suas causas no público alvo. Sendo assim, cabe ressaltar que a associação de estratégias de acordo com as particularidades dos participantes otimiza os resultados esperados. **Conclusão:** Estratégias de promoção da saúde nos permitem intervir sobre as necessidades do cuidador informal de idoso, entretanto, essas ações se potencializam por meio da associação de estratégias de intervenção em saúde levando-se em consideração o perfil do público atendido. Salienta-se a necessidade de maiores estudos que tracem as práticas de educação em saúde,

[1] Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.
tccmed@unifeso.edu.br.

bem como políticas públicas voltadas a esses indivíduos.


## ABSTRACT

**Introduction:** With the increase in life expectancy, improvements in health treatments and reduction of birth rates, the Brazilian population has experienced a significant accelerated aging. In the process of aging, the elderly predisposes themselves to illnesses that may lead them to dependence on another individual to assist in performing activities of daily living. Therefore, it is necessary for a family caregiver to take care of this elderly person, which can lead to damages to the caregiver's health. Therefore, it is essential to carry out actions to promote the health of these caregivers, so as to prevent harm to the health of the caregiver and the elderly who receive care. Objective: To identify health promotion strategies for informal caregivers of the elderly. **Methodology:** This is an integrative literature review with a search carried out in the VHL database. Results: 761 references were found in the VHL. 54 duplicates were identified and excluded. After analysis of titles and abstracts, 78 were selected for reading in full, and finally, 08 articles were included. The most recurrent strategies were focus groups, START method, discussion groups, home visit and telephone monitoring. It is emphasized that there was a significant reduction of stress and its causes in the target public. Therefore, it is important to emphasize that the association of strategies according to the particularities of the participants optimizes the expected results. **Conclusion:** Health promotion strategies allow us to intervene on the needs of the informal caregiver of the elderly, however, these actions are potentialized through the association of health intervention strategies taking into account the profile of the public served. It is highlighted the need for further studies that trace the practices of health education, as well as public policies aimed at these individuals.


## INTRODUÇÃO

A redução dos índices de fecundidade e de morte pediátrica e neonatal, bem como os constantes avanços nos recursos terapêuticos de doenças acarretaram em alterações demográficas na população brasileira, levando a um envelhecimento populacional acelerado(1).

O processo de envelhecer expõe a pessoa idosa a doenças e agravos crônicos não transmissíveis(2), podendo resultar em prejuízos nas atividades de vida diária e autocuidado, fazendo-se então necessária à alta vigilâcia da rede de atenção a saúde e familiares(3).

Diante dessa necessidade, a família tende a se organizar na escolha de um cuidador informal, sendo este responsável por acolher as demandas de cuidados do idoso, respeitando seus níveis de dependência, durante um intervalo de tempo contínuo e, rotineiramente, até o seu óbito(4). Em geral, os cuidadores informais são designados de acordo com: afinidade, moradia nas imediações do idoso, sexo (marjoritariamente ocupado pelo sexo feminino) e grau de parentesco (em geral composto pelos parceiros)(5).

Estudos sugerem altos índices de prejuízos no bem-estar do indivíduo que presta cuidados ao idoso, associados a sobrecarga, déficit de conhecimento para a prestação de cuidados e suporte social(4).

Sendo assim, cabe ao profissional de saúde atender a rede familiar do idoso como componentes complexos da saúde do idoso, valorizando suas relações, para que se tenha uma tomada de decisão de acordo com as singularidades e multidimensionalidades do idoso, seu cuidador e seus familiares(6). Nesse contexto, é essencial que se preste assistência ao cuidador informal e que se faça uso das diferentes formas de se prestar apoio à saúde desses cuidadores.

Cada família passa pela experiência de cuidado ao idoso de maneira diferente e produz motivações distintas para o cuidado domiciliar. Entretanto ainda que em diferentes níveis, nota-se constantemente a presença do estresse relacionado ao cuidador informal de idosos e a necessidade de se intervir diretamente sobre este aspecto(6).

A partir da observação dessa realidade, da demanda de atenção à saúde dos cuidadores informais de idosos e da insipiência de estudos acerca da temática, sentiu-se necessidade de investigar as diferentes estratégias de promoção da saúde desses indivíduos.

## OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo identificar estratégias de promoção da saúde de cuidadores informais de idosos.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, a qual foi conduzida nas seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa; amostragem ou busca na literatura dos estudos primários; extração de dados; avaliação dos estudos primários incluídos na revisão; análise e síntese dos resultados da revisão e apresentação da revisão(7).

Esta revisão seguiu a questão norteadora: Quais são as estratégias de promoção da saúde de cuidadores informais de idosos disponíveis na literatura científica?

Após a formulação da pergunta norteadora, foi realizada consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e foram identificados os termos de busca indexados nestes vocabulários controlados. Em seguida, os descritores identificados foram combinados conforme descrito no Quadro 1 a seguir e a busca das referências se deram na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), verificando as seguintes bases de dados: MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), IBECS, Index Psicologia, CidSaúde, Localizador de Informação em Saúde (LIS), Coleciona SUS e WHOLIS. As buscas foram realizadas em Dezembro de 2018, com restrições relacionadas somente às línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

**Quadro 1 - Descrição da estratégia de busca empregada - Teresópolis, RJ, Brasil, 2018.**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **BVS** | "Promoção da saúde" | **"E"** | "Cuidadores" | **"E"** | "Idoso" | **"OU"** | "Idoso de 80 anos ou mais" |

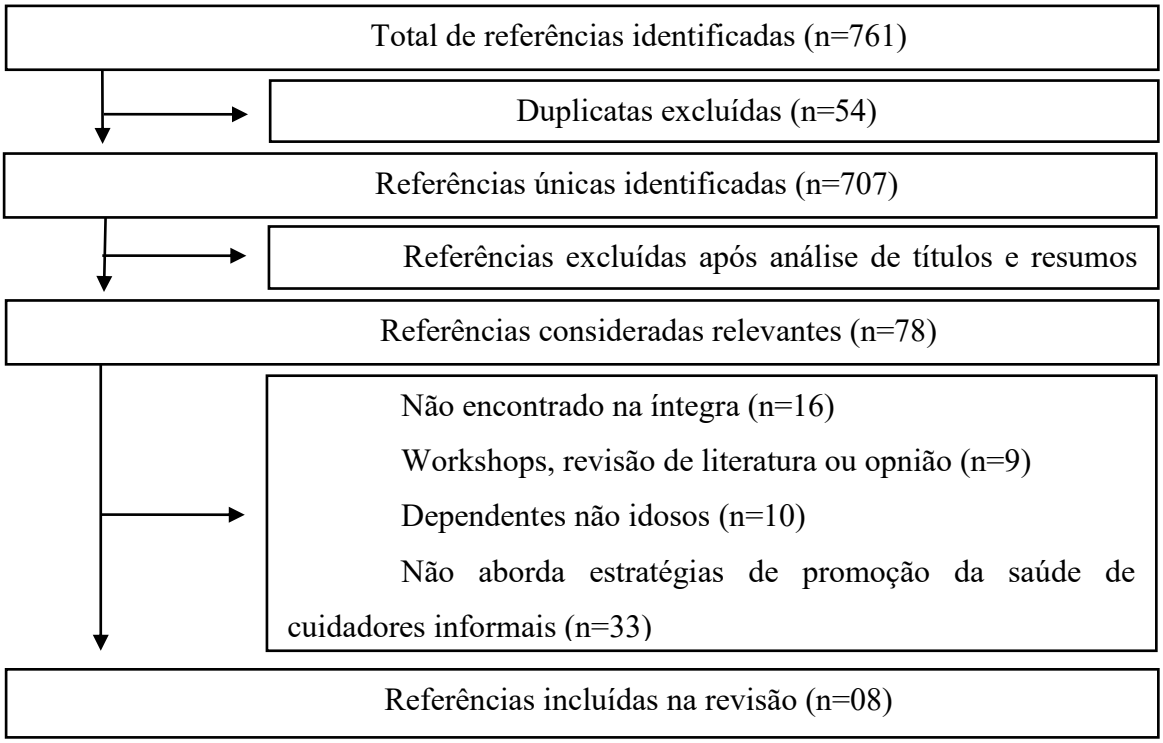
Para a seleção dos estudos, foram avaliados os títulos e resumos de trabalhos publicados em português, inglês e espanhol por um revisor. Em seguida, foi realizada leitura na íntegra dos artigos selecionados e excluídos os estudos primários com inadequação da referência ao objeto deste estudo e a indisponibilidade de recuperar o trabalho na íntegra. Tendo em vista a escassez de estudos que tratassem à temática, não houve restrição quanto ao tempo de publicação. Foram incluídos estudos primários que tratassem sobre estratégias de promoção da saúde de cuidadores informais de idosos, disponíveis na literatura, publicados até dezembro de 2018 nos idiomas português, espanhol e inglês. A localização das referências na íntegra foi realizada por meio de consulta ao portal de periódicos da CAPES (Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior).

Para análise dos dados dos estudos primários selecionados, foi realizada a leitura na íntegra, buscando identificar os seguintes dados: autor, ano, país de realização do estudo, desenvolvimento da estratégia de promoção da saúde, sujeitos, características das estratégias e principais achados. Para extração dessas informações, os resultados desta revisão foram analisados e apresentados em síntese dos resultados dos estudos selecionados de forma descritiva.

## RESULTADOS

Foram encontradas 761 referências na BVS (Figura 1) e, entre elas, identificadas e excluídas 54 duplicatas. Com base na análise inicial dos dados, somente 78 foram selecionadas para leitura na íntegra. Destes, 16 não foram localizados e 70 foram excluídos, conforme os motivos de exclusão listados na Figura 1. Finalmente, foram incluídos 08 artigos (Quadro 2).

**Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa. Teresópolis, RJ, 2018.**




Entre os artigos incluídos, 01 foi realizado na Turquia, 01 no Japão, 01 no Chile, 02 na Austrália, 01 no Estados Unidos da América (EUA), 01 no Brasil e 01 no Canadá.

Quanto à língua de publicação dos artigos, 06 foram escritos em língua inglesa, 01 em língua portuguesa e 01 na língua espanhola.

A maior parte dos artigos (n=06) foi publicada crescentemente nos últimos 11 anos, 01 artigo foi publicado em 2003 e outro em 2001.

Ao analisarmos as áreas de atuação que mais pesquisam sobre a temática, observa-se que 01 artigo foi escrito por autores fisioterapeutas, 01 artigo vinculado a autores médicos, 05 artigos foram escritos por autores enfermeiros, 01 artigo foi escrito majoritariamente por autores enfermeiros em associação com psicólogos e 01 artigo foi escrito por psicólogos.

Entre as estratégias observadas, verificou-se o uso de grupos focais em 03

artigos, oficinas de discussões em 02 artigos, 01 artigo com método START de manejo dos sentimentos, visita domiciliar em 01 artigo e uma visita domiciliar associada ao monitoramento telefônico em outro artigo.

O Quadro 2 a seguir apresenta as principais características dos estudos incluídos nesta revisão e seus principais achados.

**Quadro 2 – Características dos estudos incluídos na revisão integrativa - Teresópolis, RJ, Brasil, 2018.**

| Autoria (Autor, ano e país) | Desenvolvimento da estratégia de promoção da saúde | Sujeitos | Características das estratégias e principais achados |
|---|---|---|---|
| Kashimura *et al*., 2018(8); Japão. | Uso do método START para intervenção psicossocial a fim de melhorar o humor e a qualidade de vida em 8 sessões com os cuidadores famílires japoneses. | Uma cuidadora familiar. | A 1ª fase trata sobre o manejo do estresse e bem-estar por meio de técnicas de repiração. Em seguida abordam-se os principais fatores estressantes por meio da respiração focada. No 3º momento elabora-se um plano comportamental por meio do desenvolvimento de estratégias comportamentais transformadoras. Subsequentemente densenvolve-se estratégias para lidar com o comportamento e pensamentos inúteis por meio de imagens guiadas. Em seguida desenvolvem-se estilos de comunicação lançando mão da meditação. No 6º momento realiza-se o planejamento para o futuro por meio de imagens guiadas. Posteriormente trata-se sobre eventos agradáveis e humor por meio de alongamentos. E, por |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | fim, realiza-se uma revisão de todas as sessões anteriores por meio de imagens guiadas. Foi evidenciado que a estratégia é eficaz para melhorar o humor negativo, qualidade de vida e sentimentos subjetivos de sobrecarga de familiares cuidadores de pacientes com demência. |
| Lök e Bademli, 2017(9); Turquia. | Oficina de discussão em 7 sessões sobre o fortalecimento do cuidador, diminuindo a carga de cuidar e desenvolvendo comportamentos de estilo de vida saudável. | 40 cuidadores (20 no grupo de intervenção e 20 no grupo controle). | Foram criados grupos de intervenção e controle, realizando pré-teste e pós-teste compostos pelas escalas "Zarit Caregiver Burden Scale" e (avalia peso, saúde, sucesso psicológico, economia e vida social do cuidador) e a "Healthy Life Style Behavior Scale" (avalia o comportamento que desenvolve a saúde em relação ao estilo de vida saudável do indivíduo).<br>Houve redução estatisticamente significativa na carga de estresse dos cuidadores e melhora nos comportamentos de estilo de vida saudável dos cuidadores no grupo de intervenção. |
| Herrera-López *et al.*(10), Chile. | Oficina de discussão em 18 sessões de uma hora e meia sobre a educação para o auto-cuidado,, o | 60 cuidadores-trabalhadores (83,4% mulheres de média de idade de 50 | Foram abordadas a alimentação saudável, higiene do sono, habilidades de comunicação pessoais assertivas, gestão do tempo, tomada de decisões e conflito decisional, negociação, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | fortalecimento de redes de apoio familiar e social, a assessoria profissional e a comunidade de pares. | anos). | fortalecimento das redes familiares e sociais, controle da ansiedade e do estresse da vida diária, recursos de saúde, compreensão do processo de envelhecimento, os problemas de saúde mais frequentes nos idosos, gestão de medicamentos, técnicas de cuidados básicos, emergências mais frequentes em idosos. Além disso, os participantes podem solicitar o apoio psicológico para a dor da perda de seu ente.<br>O programa tem cumprido com sucesso os objetivos propostos e, assim, tem aumentado à percepção de apoio social manifestado pelos próprios participantes. |
| Connell *et al.*, 2010(11); Australia. | Grupo focal discutindo um guia de bem-estar próprio. | 21 cuidadores de idosos. | Foram realizados pré-teste e pós-teste das medidas de saúde física e mental dos cuidadores por meio dos instrumentos Locus of control (LOC), Short Form 12, depression anxiety stress scale e um questionário próprio.<br>O guia de bem-estar preparou os cuidadores para a assistência e aumentou o seu senso de controle pessoal sobre situações exigentes. Foi avaliado como excelente recurso pelos participantes e houve melhora comportamental e nos resultados do pós-teste. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Farran *et al.*, 2008(12); EUA. | 14 contatos ao longo de 6 meses em casa e por telefone sobre atividades físicas e estilo de vida saudável. | 15 idosos cuidadores de idosos com Alzheimer. | Foi realizada avaliação preliminar para determinar estratégias para incorporar atividades físicas nas vidas diárias. Em seguida foi realizado aconselhamento telefônico para introduzir o conteúdo da intervenção, definir metas a longo e curto prazo, relatar os dados da atividade física, monitorar o progresso e resolver problemas.<br>50% dos cuidadores aumentaram os índices totais auto-relatados de atividade física e 42% aumentaram o total de minutos moderados de atividade física de pré para pós-intervenção; nenhum se dedicou a uma atividade física vigorosa e não houve melhorias significativas na atividade física auto-relatada para o grupo total. O clima quente de verão, pesadas responsabilidades sem compartilhamento de cuidados com outros cuidadores, sentimentos de ansiedade, sintomas depressivos e fadiga foram as barreiras de atividade física mais frequentemente identificadas. |
| Custódio *et al.*, 2007(13); Brasil. | Visita domiciliar para análise física e ambiental do cuidador e receptor de cuidados. | Cuidadores de idosos da área de abrangência de um centro | Educação em saúde no domicílio acerca do processo saúde-doença e seus agravos, hábitos para precaução de prejuízos à saúde; manejo correto do idoso a fim de |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | de saúde. | prevenir contrapeso muscular e ósseo, treinos musculares que auxiliem na assistência prestrada e na redução de dores, adequações do lar, encorajamento sobre a importância do cuidador e do não abandono das atividades que beneficiam a qualidade de vida do cuidador.<br>A visita ao domicilio possibilitou o uso de praticas voltadas a fisioterapia e que desenvolvam, promovam ou restaurem a saúde do indivíduo. |
| Connell *et al.*, 2003(14); Australia. | Grupos focais e um instrumento de pesquisa. | 15 cuidadores informais de idosos | Ao longo dos grupos focais foram abordados a participação em atividades sociais e/ou de saúde; serviços de referência para a assistência e apoio emocional. Por meio de um questionário foram levantadas as características demográficas gerais do cuidador e receptor de cuidados; estado de saúde física e mental dos cuidadores; participação dos cuidadores nas atividades sociais e/ou de saúde, bem como no uso de serviços e suporte pelos cuidadores. Foi analisado o estado de saúde física e mental por meio do instrumento SF-12.<br>Os cuidadores sofreram comprometimento da saúde física e mental. Muitos cuidadores |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | relataram ser incapazes de participar de atividades sociais e de saúde, pois não conseguiram deixar o receptor do cuidado. É de notar que os cuidadores identificaram sua própria fragilidade mental e sentiram que precisavam de mais apoio emocional. |
| Ducharme *et al.*, 2001(15); Canadá. | Grupos focais e instrumentos de pesquisa. | 17 mulheres cuidadoras de idosos institucionalizados. | Experimentação e avaliação qualitativa do programa levaram a 10 reuniões semanais que abrangeram os seguintes tópicos: como se sentir bem com meu parente, como discutir interpessoalmente, como avaliar minha experiência de forma diferente, como lidar com as perdas de meu parente, como reorganizar minha vida e como identificar e pedir suporte social. Observou-se que o estresse dos cuidadores não é aliviado após a institucionalização do familiar e novas fontes de estresse associadas ao cenário institucional emergem. Pôde-se observar uma redução nos níveis de estresse dos cuidadores após a intervenção. |

## DISCUSSÃO

Haja vista o quantitativo de referências únicas apreciadas nesse estudo (707), ainda que não tenha sido feita restrição relacionada à data de publicação e ter-se analisado artigos em três idiomas, observa-se um resultado pequeno de artigos que

atenderam aos critérios de inclusão (oito artigos, 1,1%). A maioria dos estudos considerados relevantes e que não atenderam aos critérios de inclusão tem focado no cuidado ao idoso e na análise do estresse do cuidador, sem contribuir com intervenções para redução desses fatores. Dessa forma, faz-se necessário a promoção da saúde dentro de um quadro de saúde pública mais amplo que considere fatores sociais e ambientais, bem como fatores pessoais(16). Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos relacionados à temática associado à formulação de políticas públicas que valorizem o cuidador enquanto ser que demanda de um completo bem-estar biopsicossocial.

Em uma análise histórica das políticas públicas relacionadas ao cuidador de idosos na Suécia, realizada por Johansson(17), notou-se na década de 90 o processo de envelhecimento populacional e a necessidade de reorganização das políticas públicas de cuidado ao idoso a fim de abranger as famílias desses idosos. Desenvolveram-se então serviços de apoio aos cuidadores em nível municipal e bolsas nacionais para os cuidadores, trazendo mais visibilidade a eles e permitindo sua organização social enquanto “movimento dos cuidadores”. Entretanto, o "modelo sueco" de serviços de financiamento público e cuidados universais tem tido dificuldade em abranger cuidadores e acabou sofrendo reduções nos cuidados institucionais e os cortes nos serviços públicos. Dessa forma, a pressão popular realizada pelo "movimento de cuidadores" fez com que, em 2009, o parlamento sueco aprovasse uma nova lei que afirma: "Os municípios são obrigados a oferecer apoio às pessoas que cuidam de pessoas com doenças crônicas, pessoas idosas ou pessoas com deficiência funcional". Diante disso, ressalta-se que, ainda que seja árdua a conquista de políticas públicas ao cuidador, existem países que já assumem modelos pioneiros de assistência, fazendo então dessa necessidade, uma possibilidade.

No que tange a localização dos estudos, constata-se o caráter mundial dessa necessidade, tendo em vista que os estudos incluídos localizam-se em diferentes continentes e em países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Em relação à língua de publicação, destaca-se a centralidade das publicações na língua inglesa e o caráter essencial acerca do conhecimento de diversas línguas para a efetividade da comunicação científica(17).

Ao analisarmos os anos de publicação dos artigos inclusos, podemos inferir que, ainda que moroso, há um movimento crescente relacionado às publicações científicas que tratam sobre a temática. Já em relação às áreas de atuação dos pesquisadores que

publicaram sobre a temática, destaca-se que a enfermagem tem se apresentado como a área de atuação com maior atenção relacionada a essa necessidade(17).

Em relação às estratégias de intervenção em saúde com cuidadores informais de idosos, pode-se notar que há uma diversidade de estratégias de promoção da saúde voltadas para esse público, sendo que a grande maioria teve como conclusão as melhorias nos níveis de estresse e de fatores estressores na vida dos cuidadores de idosos(17).

Ao analisarmos as estratégias de promoção à saúde disponíveis na literatura, o grupo focal se configura como uma alternativa de associação entre ensino e pesquisa, em que, por meio da coleta de dados da pesquisa qualitativa, realizam-se discussões que estimulam a aquisição de novos conhecimentos e reorganizam as condutas acerca do tema(18).

Já em relação às oficinas de discussão, estas se comportam como uma prática benéfica no processo ensino-aprendizagem devido aos estímulos que esse método traz acerca da construção de pensamentos crítico-reflexivos sobre o tema discutido em conjunto com a comunidade(19).

Em relação a visita domiciliar como estratégia de intervenção em saúde, destaca-se que esta é uma alternativa de caminho metodológico para que o profissional de saúde se aproxime do indivíduo, partindo de suas demandas sociais e psicológicas, e intervenha pontualmente sobre elas(20).

Tendo em vista a estratégia do monitoramento telefônico, em estudo brasileiro realizado com 115 diabéticos da área de abrangência de um centro de saúde, realizou-se um programa educativo com o grupo, seguido de monitoramento telefônico. A partir dessa estratégia, concluiu-se que o monitoramento telefônico fortaleceu o diálogo, a intervenção ágil e eficaz com os usuários, além de favorecer a aproximação entre profissional e paciente.

Já em relação ao método START, não há estudos disponíveis na literatura científica que validem essa estratégia como método eficaz(20).

No que tange a gama de possibilidades que a educação em saúde nos permite lançar mão, Glasper e Ducharme(21) afirmam que, por meio da experiência de 10 anos no cuidado a idosos e cuidadores de idosos institucionalizados e não institucionalizados, a experiência de prestação de cuidados para idosos e seus familiares tem mostrado que uma única abordagem não é suficiente, sendo essencial que se desenvolva uma associação de abordagens, cada uma adaptada a situações específicas e dirigidas a

diferentes públicos, podendo esses serem decisores ou consumidores de cuidados.

Por meio desses resultados, podem-se identificar os diferentes tipos de cuidadores para além somente dos cuidadores de idosos, tais como cuidadores-trabalhadores, cuidadores de idosos institucionalizados, mulheres cuidadoras e idosos cuidadores. Sendo assim, faz-se necessário que o profissional de saúde se adapte à realidade do cuidador, tendo em vista as generalidades, particularidades e singularidades do cuidado(21).

## CONCLUSÃO

Por meio desse estudo, localizou-se 761 referências, sendo identificadas e excluídas 54 duplicatas. Após a apreciação de títulos e resumos, selecionaram-se 78 artigos para leitura na íntegra e incluídos 08 artigos. As estratégias mais recorrentes evidenciadas foram grupos focais, método START, grupos de discussão, visita domiciliar e monitoramento telefônico.

A maior parte das estratégias encontradas resultaram em redução do estresse e seus fatores predisponentes aos cuidadores. Dessa forma, destaca-se que o processo de escolha dessas estratégias deve levar em consideração as singularidades do grupo e a diversidade de estratégias utilizadas potencializa o resultado da intervenção realizada.

Ainda que haja uma ampla discussão na literatura acerca dos danos relacionados à prática do cuidar dos cuidadores informais de idosos, salienta-se que a insipiência de artigos que apontem estratégias de promoção da saúde a esse público indicam a necessidade de mais pesquisas que tratem sobre as intervenções de saúde destinadas a este público. É essencial para o profissional de saúde conhecer estratégias de promoção da saúde, a fim de intervir de acordo com a necessidade de seu serviço e usuário.

Este estudo pode orientar práticas de cuidado direcionadas, que contemplem o uso sistemático de associação de diversas estratégias de promoção da saúde. Considerando-se a necessidade dessa temática, recomenda-se a produção de novas estratégias de intervenção a fim de fundamentar o planejamento de ações de gestão em todos os níveis da rede de atenção à saúde, além da articulação com políticas públicas.

## REFERÊNCIAS

1. Berquó, E. Algumas considerações demográficas sobre o envelhecimento da população no brasil in: seminário internacional envelhecimento populacional: uma

agenda para o final do século. Brasília 11996.
2. Moraes, E. N.; Azevedo, R. S. Fundamentos do cuidado ao idoso frágil. Belo horizonte: Folium, 2016. 412.
3. Rosa, T. E. C.; Benício, M. H. D.; Latorre, M. R. D. O; Ramos, L. R. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2003 Feb [cited 2018 Dec 13]; 37( 1 ): 40-48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102003000100008&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000100008.
4. Oliveira, E. C.; D'elboux, M. J. Estudos nacionais sobre cuidadores familiares de idosos: revisão integrativa. Revista brasileira de enfermagem, v. 65, p. 829-838, 2012. Issn 0034-7167.
5. Diogo, M. J. D. E.; Ceolim, M. F.; Cintra, F. A. Orientações para idosas que cuidam de idosos no domicílio. Revista da escola de enfermagem da usp, v. 39, p. 97-102, 2005. Issn 0080-6234.
6. Ilha, S.; Backes, D. S.; Backes, M. T. S.; Pelzer, M. T., Lunardi, V.L.; Costenaro, R. G. S. (Re)organização das famílias de idosos com alzheimer: percepção de docentes à luz da complexidade. Escola Anna Nery, v. 19, p. 331-337, 2015. Issn 1414-8145.
7. Mendes, K. D. S.; Silveira, R. C. D. C. P.; Galvão, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 17, p. 758-764, 2008. Issn 0104-0707.
8. Kashimura, M., Nomura, T., Ishiwata, A., & Kitamura, s. Feasibility of applying the psychosocial intervention strategies for relatives to family caregivers of patients with dementia: a case report. Psychogeriatrics, 18(3), 235–238, 2018. Doi:10.1111/psyg.12315
9. Lök, N.; Bademli, K. Pilot testing of the "first you should get stronger" program among caregivers of older adults with dementia. Arch Gerontol Geriatr, v. 68, p. 84-89, 2017/00 2017. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.09.006 >.
10. Herrera-López, L. M.; Alcayaga-Rojas, C.;, Torres-Hidalgo, M.; Funk, B. R., Bustamante-TroncosoN C.; Riquelme-Hernández G. et al . Programa de apoyo al trabajador-cuidador familiar: fenómeno social emergente. Aquichan [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Dec 13] ; 14( 3 ): 430-439. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-59972014000300012&lng=en. http://dx.doi.org/10.5294/aqui.2014.14.3.12
11. Connell, B.; Heslop, L.; Fennessy, H. An evaluation of a wellness guide for older carers living in the community. Public health nurs, v. 27, n. 4, p. 302-9, 2010/07 2010. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1446.2010.00859.x >.
12. Farran CJ, Staffileno BA, Gilley DW, McCann JJ, Yan Li, Castro CM, Et al. A lifestyle physical activity intervention for caregivers of persons with alzheimer's disease. Am j alzheimers dis other demen, v. 23, n. 2, p. 132-42, 2008/04 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2758783/?tool=pubmed >.disponível em: < http://dx.doi.org/10.1177/1533317507312556 >.
13. Custódio, L. C.; Oliveira, B. W. A.; Neto, C. D. M.; Moraes, F. A. P.; Moura, R. A. A. Contribuições da fisioterapia para a promoção de saúde do cuidador informal. Rev. Aps,

v. 10, n. 1, p. 81-83, 2007/06 2007.
14. Connell, B.; Bailey, S.; Walker, A. Promoting the health and well being of older carers: a proactive strategy. Aust health rev, v. 26, n. 2, p. 78-86, 2003/00 2003.
15. Ducharme F, LéVesque L, Gendron L, Legault A. Development process and qualitative evaluation of a program to promote the mental health of family caregivers. Clin nurs res, v. 10, n. 2, p. 182-201, 2001/00 2001.
16. Ostwald, S. K. Who is caring for the caregiver? Promoting spousal caregiver's health. Fam community health, v. 32, n. 1 suppl, p. S5-14, 2009/00 2009. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1097/01.fch.0000342835.13230.a0 >.
17. Johansson, L.; Long, H.; Parker, M. G. Informal caregiving for elders in sweden: an analysis of current policy developments. J aging soc policy, v. 23, n. 4, p. 335-53, 2011/10 2011. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1080/08959420.2011.605630 >.
18. Backes, D. S.; Colomé, J. S.; Erdmann, R. H.; Lunardi, V. L. Grupo focal como técnica de coleta e análise de dados em pesquisas qualitativas. São paulo: o mundo da saúde. 35: 438-42. P. 2011.
19. Moura, E. C. C.; Mesquita, I. D. F. C. Estratégias de ensino-aprendizagem na percepção de graduandos de enfermagem: revista brasileira de enfermagem 2010.
20. Garcia, I. F. D. S.; Teixeira, C. P. Visita domiciliar: um instrumento de intervenção. Pelotas: sociedade em debate. 15: 165-178 p. 2009.
21. Glasper, A.; Ducharme, F. An appraisal of the first annual report of the standing commission on carers - reflections from a research program on nursing interventions for family caregivers of seniors. Br j nurs, v. 18, n. 22, p. 1416-7, 2009/00 2009.

# PROTEÍNA C REATIVA ENQUANTO MARCADOR PROGNÓSTICO PARA SEPSE

*C-REACTIVE PROTEIN AS PROGNOSTIC MARKER FOR SEPSIS*

***Vitor J. Almeida[1]; Mário C. A. Perez[2]***

Descritores: Proteína C Reativa; Sepse; Prognóstico.
*Keywords: C Reactive Protein; Sepsis; Prognosis.*

**RESUMO**

**Introdução:** A Proteína C Reativa (PCR) é um biomarcador cuja dosagem sérica apresenta baixo custo, além de ser amplamente disponível. É uma proteína de fase aguda, sendo sua cinética estreitamente ligada ao processo inflamatório. Sua relação com o diagnóstico de processos infecciosos é notória, mas sua capacidade prognóstica ainda é objeto de estudo. **Objetivos:** Revisar a literatura médica a fim de elucidar a relação entre PCR e o prognóstico de pacientes sépticos. **Métodos:** Foi realizada pesquisa na base de dados do PubMed, utilizando os descritores "C-Reactive Protein", "Sepsis" e "Prognosis". Foram encontrados 636 artigos, dos quais, após aplicados filtros pertinentes, foram selecionados 29 para confecção desta revisão. **Resultados:** Diversos estudos buscando correlacionar PCR com mortalidade ou eficácia da terapia antimicrobiana no contexto da sepse conseguiram encontrar evidências a favor desta relação quando analisados dados relativos e seriados; a análise de valores isolados de PCR se mostra um indicador muito precário. Apesar de gerar evidências promissoras, a maior parte desses trabalhos não apresenta padronização quanto seus critérios de inclusão, exclusão e desfechos analisados. **Conclusão:** Novas perspectivas, favoráveis a utilização da PCR como marcador prognóstico, estão sendo criadas a partir de estudos de pequeno e médio portes nesta área. São necessários novos estudos de grande porte para agregar maior força estatística aos resultados obtidos e, se possível, validar um novo escore prognóstico para pacientes sépticos baseado nos níveis de PCR.

**ABSTRACT**

**Background:** C-reactive protein (PCR) is a biomarker whose serum dosage is inexpensive and widely available. It is an acute phase protein, and its kinetic is closely

[1] Acadêmico do 11º período do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO. vitor.j.almeida@hotmail.com.
[2] Professor do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO, Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ e Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

related to the inflammatory process. Its relation with the diagnosis of infectious processes is notorious but its prognostic capacity is still object of study. **Aims:** To review the medical literature in order to elucidate the relationship between PCR and the prognosis of septic patients. **Methods:** It was performed a search in the PubMed database using the keywords "C-Reactive Protein", "Sepsis" and "Prognosis". A total of 636 articles were found, of which, after applying relevant filters, 29 were selected to make this review. **Results:** Several studies seeking to correlate PCR with mortality or efficacy of antimicrobial therapy in the context of sepsis were able to find evidence in favor of this relation when relative and serial data were analyzed; the analysis of isolated values of PCR shows itself a very precarious indicator. Despite generating promissing evidence, most of these studies do not present standardization regarding their inclusion, exclusion and outcome criteria analyzed. **Conclusions:** New perspectives, favorable to the use PCR as prognostic marker, are being created from small and medium-sized studies in this area. Further large studies are needed to add greater statistical strength to the results obtained and, if possible, to validate a new prognostic score for septic patients based on PCR levels.

## INTRODUÇÃO

A história da PCR, biomarcador relacionado a uma série de processos inflamatórios, de origem infecciosa ou não, iniciou-se no começo da década de 1930, a partir de sua descoberta por Francis e Tillett[1], em decorrência de estudos acerca da patogenicidade de infecções por *Streptococcus pneumoniae*. Até então, só havia conhecimento de dois componentes principais responsáveis pela antigenicidade do pneumococo: uma nucleoproteína e um polissacarídeo complexo. Foi então reconhecido um terceiro elemento, diferente química e imunologicamente dos demais, sendo denominado “fração C”. Subsequentemente, observou-se, a partir da reação de purificados com diferentes concentrações da fração C com o soro de pacientes em fase ativa e em convalescença de pneumonia, que uma substância do plasma, inicialmente chamada de preceptina, reagia com a fração C durante a fase aguda da doença, interrompendo-se essa interação 1 a 2 dias após a defervescência. É esta, em síntese, a etimologia do nome do biomarcador proteína C reativa[1].

Desde a sua descoberta, muitos estudos foram realizados para compreender a natureza química da PCR, bem como seu papel na fisiopatologia, diagnóstico e prognóstico de diversas doenças. Trata-se de um polipeptídio com 5 subunidades, cujo

gene encontra-se no braço longo do cromossomo 1, possui massa de aproximadamente 1.15 kD, e é produzido principalmente pelo fígado, em resposta à IL-6 – sendo, portanto, uma proteína de fase aguda[2].

Sua importância na gênese e manutenção de processos inflamatórios não está bem definida, mas algumas de suas funções já foram esclarecidas, como opsonização junto ao sistema complemento, ativação de células endoteliais e inibição da produção de óxido nítrico (NO). Sua concentração eleva-se no sangue cerca de 6 horas após um insulto inicial, atingindo um pico por volta de 50 horas e possuindo uma meia-vida de 19 horas, independentemente da presença de comorbidades[2,3].

Como anteriormente assinalado, a correlação da PCR com infecções é notória, já tendo sido realizados diversos estudos buscando relações para o diagnóstico, elucidação da etiologia e prognóstico. Sabe-se que, apesar de pouco específicos, valores acima 100 mg/L indicam etiologia bacteriana, enquanto cifras menores que 10 mg/L correspondem melhor a uma causa viral[4]. Póvoa et al. demonstraram níveis de PCR > 8.7 mg/L em 93.4% de pacientes infectados, sendo que, ao combinar este valor de corte para a dosagem da PCR com uma temperatura > 38.3°c, obteve-se uma especificidade de 100% para o diagnóstico de infecção[5].

Entretanto, ao se tratar especificamente do prognóstico relacionado com diferentes níveis séricos de PCR, os trabalhos presentes na literatura são heterogêneos, fato em grande parte explicado por serem desenhados de diferentes maneiras, frequentemente analisando diversas outras variáveis além da PCR[6-11], como a dosagem de pró-calcitonina (PCT), temperatura corporal, contagem leucocitária e escalas de avaliação de pacientes críticos (mais frequentemente o escore APACHE II[12]). Não obstante esta variedade, houve recentemente uma grande expansão no volume científico acerca deste tema cujos resultados parecem enfim apontar numa mesma direção.

Sepse e suas variações conceituais podem ser consideradas o auge da avaria que uma infecção é capaz de causar agudamente ao organismo humano e consistem num problema grave de saúde pública, cuja caracterização passa por um momento de modificação de paradigmas clássicos. Nesse sentido, na última revisão de consenso[13], a sepse passou a ser definida pelas novas diretrizes como a presença de disfunção orgânica, que ponha em risco a vida do hospedeiro, devido uma resposta disfuncional a uma infecção de qualquer etiologia[13,14]. No Brasil, estima-se que ocorram cerca de 600 mil casos de sepse por ano, com uma letalidade que se aproxima de 50%,

correspondendo a 16.5% dos atestados de óbito emitidos. Em estudo epidemiológico promovido pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), 30% dos leitos de 230 unidades de terapia intensiva selecionadas aleatoriamente estavam ocupados por pacientes com a condição[15]. Dada a importância desta condição e o recente afloramento de estudos envolvendo aspectos prognósticos da PCR neste contexto, a presente revisão busca sintetizar os avanços já alcançados e inferir quais os próximos passos rumo a elucidação deste tema.

## OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo principal analisar a literatura médica atual, com enfoque em estudos que busquem correlacionar valores de PCR com o prognóstico de pacientes sépticos, a fim de estabelecer se há ou não validade nesta hipótese. Como objetivo secundário, pretende-se definir qual a melhor forma para se interpretar medições de PCR neste contexto: isoladas ou seriadas, absolutas ou relativas e associadas ou não a outros biomarcadores.

## MÉTODOS

A fim de proporcionar melhor embasamento teórico a discussão sobre sepse, foram utilizados nesta revisão os consensos mais recentes sobre o tema. Em seguida, foi realizada uma pesquisa eletrônica na base de dados do PubMed (US National Library of Medicine - National Institutes of Health), com os seguintes descritores: “Sepsis”; “Prognosis”; e “C-Reactive Protein”. A partir dessas descrições foram encontrados 636 artigos, em que foram empregados os filtros a seguir: (I) conter o assunto principal, (II) disponibilidade da versão completa em formato digital, (III) idioma português, espanhol ou inglês, (IV) conter as palavras chaves. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo – de modo a encaixar nos filtros propostos.

A partir deste estágio, foram arrolados 94 artigos. Os mesmos foram lidos na íntegra e novamente filtrados quanto a abrangência de informações relevantes sobre o objeto de estudo, ocorreu então a seleção final de 29 trabalhos, conforme esquematizado na figura 1.[16]

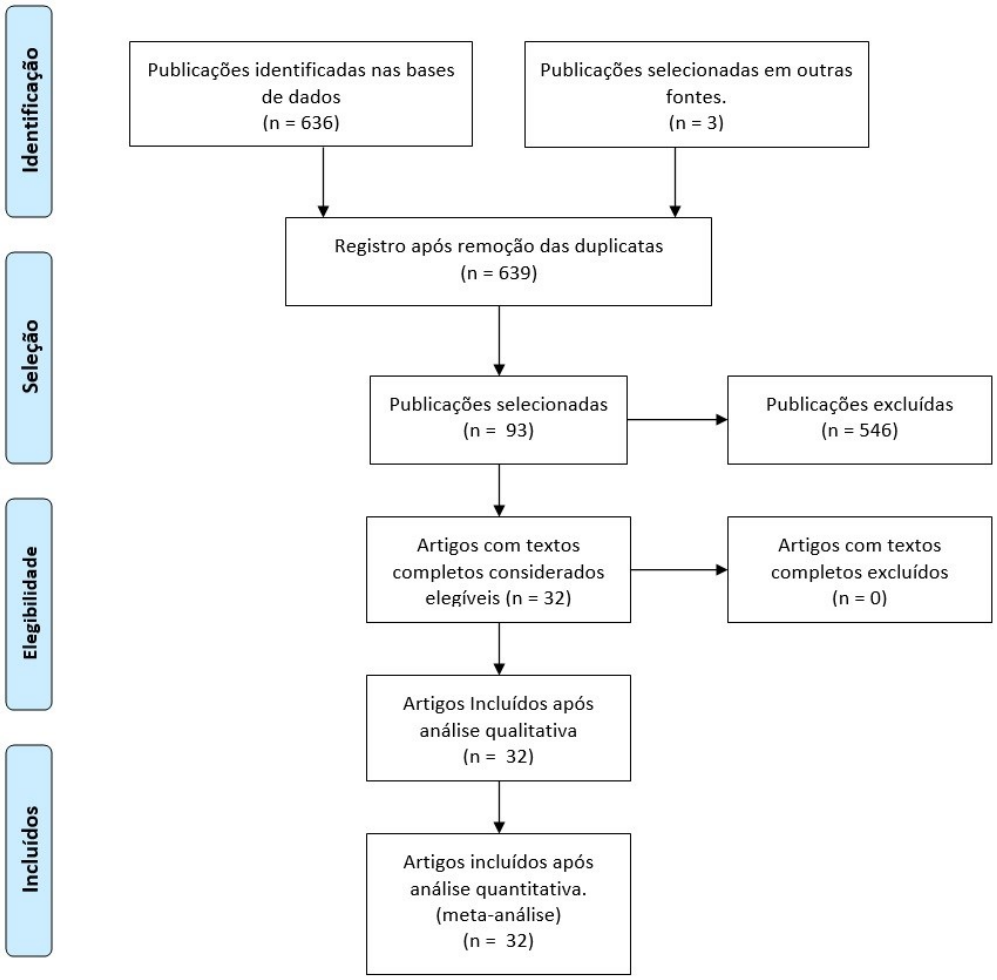
## RESULTADOS

### Visão Geral

PCR sempre foi bastante criticada enquanto biomarcador devido sua baixa especificidade, motivando pesquisadores a investirem em trabalhos envolvendo outras

variáveis como procalcitonina e IL-6, por exemplo. Porém, atualmente a PCR volta a ganhar espaço neste cenário haja visto que, diferentemente de seus pares mais recentes, esta dificilmente se altera por comorbidades ou situações adversas, e, ao mesmo tempo, possui uma cinética estreitamente relacionada a atividade da doença de base. Novos trabalhos que utilizam de valores relativos de PCR, principalmente comparando com o valor basal da internação têm obtido êxito em encontrar correlação com a eficácia da terapia antimicrobiana e sobrevida.[17] Em contrapartida, quando se utilizam de valores isolados na admissão ou alta, não é possível notar qualquer relação estatisticamente significativa com esses desfechos.[18,19]

**Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.**




Legenda: Diagrama demonstrando as etapas de seleção das fontes para confecção deste trabalho. Fonte: Moher D, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.[16]

## Resultados conflitantes

Miguel-Bayarri et al. realizaram uma análise de 81 pacientes sépticos comparando biomarcadores (PCR, interleucina-6 (IL-6), PCT e lactato) e escores clínicos (APACHE II e SAPS III) na admissão em UTI, terceiro e sétimo dia, em busca de relações prognósticas. O único biomarcador que apresentou resultados significativos foi a IL-6.

Os demais, incluindo PCR, não demonstraram capacidade de predizer desfecho positivo neste estudo.[20] Outro trabalho similar avaliou o poder diagnóstico e prognóstico de PCR, PCT, interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) em 89 pacientes com sepse ou choque séptico. As amostras de sangue foram obtidas na admissão e diariamente até o terceiro dia. Novamente não foi possível prever o desfecho através dos níveis de PCR; apenas IL-10 e TNF- α provaram este atributo estatisticamente.[21]

Mais recentemente, um coorte espanhol analisou a sobrevida de 106 pacientes admitidos em UTI com SIRS comparando com valores de PCR, PCT e contagem eosinofílica realizados no dia da admissão e após 24 horas.[8] Ambas, PCR e PCT, mostraram seu já conhecido valor em predizer quais pacientes com SIRS estavam, de fato, com infecção. Porém, essas medidas precoces de PCR não se mostraram capazes de estabelecer relação com a taxa de sobrevida, em detrimento da PCT. Tornou-se claro que, em menos de 24-48 horas, não é possível estabelecer nenhum padrão de variação para PCR cujo valor prognóstico tenha força estatística.

**Novas perspectivas**

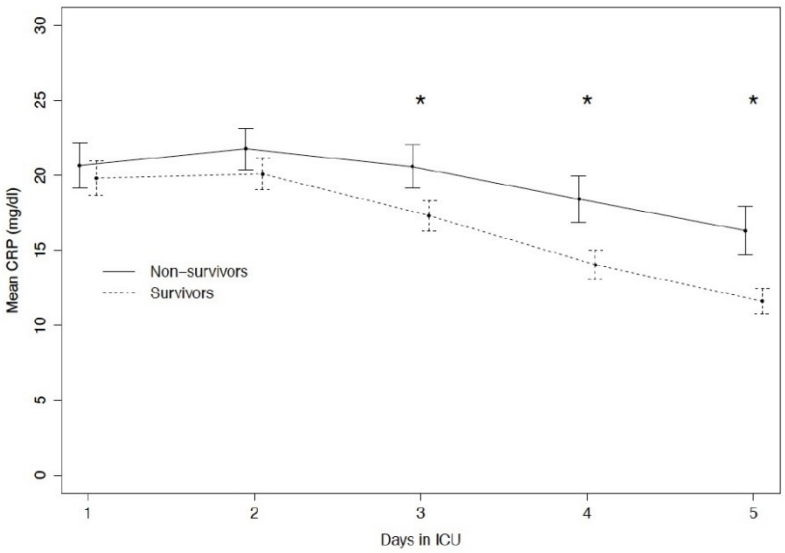
Após a constatação da ineficácia da PCR como ferramenta prognóstica da forma como vinha sendo estudada, novos desenhos surgiram a fim de testar outras possibilidades. Nesta conjuntura, Bruns et al.[22] realizaram um estudo retrospectivo observacional com 289 pacientes portadores de pneumonia adquirida na comunidade, avaliando os valores de PCR no momento da admissão no serviço de emergência, no 3º e no 7º dia subsequentes a fim de correlacionar a variação temporal de PCR com o sucesso da antibioticoterapia. Ao final da análise estatística, constatou-se que uma queda, em relação ao dia da admissão, menor que 60% no terceiro dia e menor que 90% no sétimo dia estavam relacionadas a falha do esquema antibiótico, com, respectivamente, odds ratio (OR) de 6.98; 95% de intervalo de confiança (IC) (1.56-31.33) e OR de 3.74; 95% IC (1.12-13.77).[18] Sob a mesma pretensão, outro trabalho avaliou os níveis de PCR na admissão e após 48h de pacientes internados em UTI sem filtrar o motivo da internação, buscando correlação com sobrevida. Notou-se que para valores de PCR > 10 mg/L na admissão, uma queda nas próximas 48 horas associou-se a uma taxa de mortalidade de 15.4%, enquanto uma elevação correspondeu a uma taxa de 60.9% - risco relativo (RR) 0.25; 95% IC (0.07-0.91).[23]

Haja visto o desenrolar positivo dessas produções, foi realizado um projeto prospectivo, multicêntrico, envolvendo 891 pacientes sépticos internados em UTI, o qual também demonstrou resultados significativos. Realizaram-se medições de PCR

diariamente entre a admissão e o quinto dia de internação, sendo posteriormente calculado o declínio relativo da PCR, através da razão entre as dosagens no quinto dia e no primeiro. Os pacientes foram então classificados em espectros de rápida resposta se a razão fosse < 0.3; lenta resposta entre 0.4 e 0.8; e ausência de resposta se > 0.8. Estes dados foram avaliados conjuntamente com a sobrevida intra-hospitalar (Figura 2). As taxas de mortalidade intra-hospitalar foram, respectivamente, 23%, 30% e 41% nesses grupos. Quando comparados os pacientes com ausência de resposta aos com rápida resposta obteve-se um OR de 2.5; 95% IC (1.6-4.0). Foi também notado que a razão da queda de PCR só começou a apresentar boa correlação prognóstica a partir do terceiro dia. Valores isolados obtidos na admissão não se mostraram úteis na estratificação do risco de morte.[24]

**Figura 2: Níveis de PCR x Sobrevida Intra-hospitalar.**

Legenda: Níveis de PCR nos 5 dias de internação em UTI discriminados entre sobreviventes e não sobreviventes.



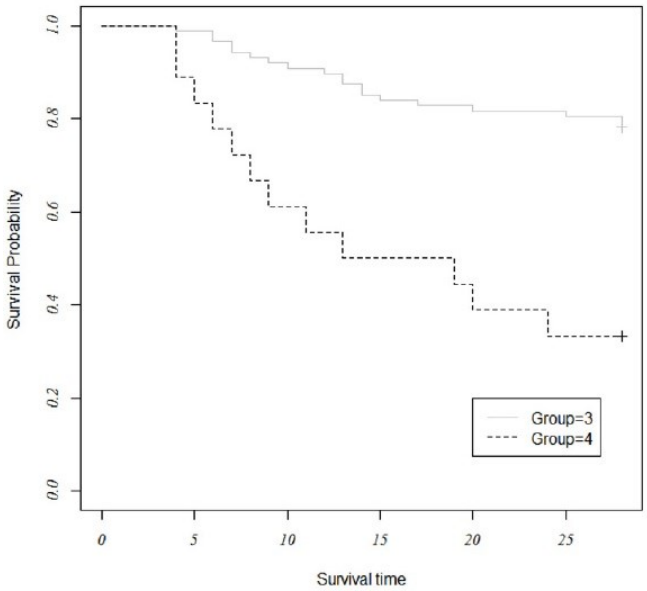

Fonte: Póvoa, et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study.[24] (*p < 0,001)

Trabalho semelhante a este foi desenvolvido por Coelho et al.[25] com 191 pacientes portadores de pneumonia adquirida na comunidade e admitidos na UTI. Neste caso, foram avaliados os níveis de PCR diariamente entre o 1º e 7º dias após o início da antibioticoterapia. Novamente foi realizada razão entre o valor de PCR do dia analisado com o valor inicial. Estipulou-se que uma razão ≤ 0.4 no quinto dia seria uma rápida resposta; uma razão > 0.4 no quinto dia, mas ≤ 0.8 no sétimo dia seria uma lenta resposta; ao passo que uma razão > 0.8 no sétimo dia configuraria ausência de resposta. A sobrevida intra-hospitalar dos pacientes pertencentes a essas classificações foi de, respectivamente, 4.8%, 17.3% e 36.4% (p < 0,001). Novamente, as medidas isoladas da

admissão não apresentaram qualquer relevância estatística.

Ryu et al.[9] utilizaram de uma diferente abordagem para interpretar a variação de PCR e PCT. Em sua análise retrospectiva, colheram diariamente os valores das variáveis entre o dia anterior a admissão em CTI (D-1) e o sétimo dia (D7). A maior valor atingido pela PCR entre o D-1 e D2 foi definido como valor basal, a partir do qual foi calculada uma variação (ΔPCR) em relação as medidas menores colhidas no D5 e D7. Após, foi obtida a depuração da PCR (dPCR), que corresponde a porcentagem do PCR basal ocupada pelo ΔPCR ([ΔPCR / PCR basal]x100). A dPCR demonstrou capacidade semelhante a depuração de PCT em prever a eficácia da terapia antimicrobiana e mortalidade em 28 dias de pacientes sépticos (Figura 3), o que, associado ao menor custo econômico e maior disponibilidade da dosagem de PCR, indica aquela como método superior.

**Figura 3: dPCR e sobrevida em 28 dias.**




Legenda: Curva de Kaplan-Meier comparando sobrevida em 28 dias entre os grupos 3 (dPCR ≥ 36%) e 4 (dPCR < 36%). Fonte: Ryu, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock.[9]

Poucas comorbidades conseguem interferir na cinética da PCR, neste seleto grupo sobressai-se a disfunção hepática, haja visto que o fígado é o principal sítio de produção das proteínas de fase aguda, incluindo a PCR. Em pacientes cirróticos, a despeito de apresentarem níveis mais baixos de PCR em relação a não-cirróticos sob o mesmo estresse inflamatório, a análise das variações de PCR ao longo do tempo mostrou-se ainda eficaz para predizer sucesso da terapia antimicrobiana e sobrevida.[26] Por outro lado, em vigência de falência hepática fulminante, os níveis séricos de PCR diminuem sobremaneira podendo se tornar indetectáveis. Assim, esta perde de forma

inequívoca sua função como marcador prognóstico, ainda sendo útil, porém, como indicador do grau de disfunção hepática.[27]

Outra situação peculiar ocorre em doentes críticos com câncer que desenvolvem sepse. Neste espaço amostral, aqueles que apresentam neutropenia (contagem de neutrófilos < 500 células/$mm^3$) demonstram níveis de PCR mais elevados em relação a seus pares com contagem neutrofílica normal. Não obstante, a interpretação desses valores de forma seriada mantém seu valor como biomarcador clinicamente vantajoso.[28]

Todos os trabalhos citados até aqui têm em comum o fato de possuírem pequeno ou médio porte, excluírem população pediátrica e de terem encontrado evidências a favor da utilização de PCR como marcador prognóstico desde que utilizada em medições seriadas (pelo menos três dias) e relativas. Porém, ainda assim, divergem quanto seus desenhos no âmbito dos critérios de inclusão, critérios de exclusão, formas de avaliar a variação de PCR ou mesmo nos desfechos clínicos analisados.

**População pediátrica**

Voltando o foco especificamente para a população pediátrica, também já foram realizados diversos trabalhos com os mesmos objetivos. Estes, porém, sofrem ainda mais com a falta de padronização, visto que analisam faixas etárias particulares ou mesmo crianças com condições de base muito específicas como, por exemplo, neonatos portadores de câncer e neutropenia febril.[29,30]

Um estudo indiano de 2016 envolvendo 102 recém-nascidos diagnosticados clinicamente com sepse e medição inicial de PCR > 10 mg/L, demonstrou que a queda de PCR nas primeiras 48 horas apresenta 89% de sensibilidade e 80% especificidade para atestar que o a agente etiológico é sensível a terapia empírica utilizada. Os autores, porém, ressaltam que esses resultados não devem ser extrapolados para outras unidades devido ao elevado grau de resistência bacteriana apresentado pela microbiota local.[31]

Um coorte realizado no Rio de Janeiro observou a evolução de 103 pacientes sépticos com idade entre 1 mês e 12 anos internados em três unidades de terapia intensiva pediátricas (UTIP).[32] Foram incluídas as crianças cuja admissão na UTIP ocorreu em até 72 horas do início do quadro, sendo colhidas amostras de PCR diariamente da admissão ao sétimo dia. A análise desses dados também se baseou na razão entre PCR dosado no dia de escolha e a PCR inicial; foram criados 4 espectros de medidas: (1) rápida resposta - razão $\leq$ 0.4; (2) lenta resposta - razão > 0.4 no quinto dia e $\leq$ 0.8 no sétimo; (3) ausência de resposta - razão > 0.8 em todas as aferições; e (4)

resposta bifásica - Razão ≤ 0.8 no quinto dia com nova ascensão para > 0.8 no sétimo dia. Para estes padrões, a taxa de mortalidade foi, respectivamente, de 4.5%, 5.8%, 29.4% e 42.8% (p = 0,001). Quando analisados em conjunto, os grupos 1 e 2 apresentaram taxa de mortalidade de 5.1%, enquanto os grupos 3 e 4 atingiram 33% (p = 0,0001).

Por outro lado, quando o tempo de análise das variáveis é abreviado a menos de 48-72 horas, como no trabalho de Casado-Flores et al.[33], é perdida a capacidade prognóstica da PCR, a semelhança do que ocorre na população adulta. Nesta circunstância, apenas a PCT manteve a habilidade de predizer desfechos negativos como falência múltipla de órgãos e mortalidade. Esses trabalhos mostram que apesar da pluralidade de fatores concomitantes, a PCR se mostrou um indicador consistente passível de ser consolidado na prática clínica como fator prognóstico independente ou conjunto de maneira validada.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise sérica quantitativa de PCR é uma ferramenta amplamente disponível e de baixo custo. Quando se busca evidências que suportem seu uso como marcador prognóstico para o paciente séptico, a literatura disponível atualmente mostra-se bastante heterogênea. Os desenhos dos estudos que avaliam essa relação não possuem padronização, o que dificulta a comparação entre seus resultados. Tal discrepância se deve as constantes mudanças no conceito de sepse e choque séptico na última década, além da falta de um grande estudo clínico multicêntrico que permita elaborar um algoritmo base para estudos posteriores.

De forma genérica, pode-se notar que trabalhos que avaliam a PCR de forma absoluta não encontram boa correlação prognóstica; ao passo que aqueles que analisam valores relativos da variação de PCR no decorrer da internação possuem evidências mais fortes em prever o desfecho do paciente. À luz do conhecimento atual, é válido utilizar valores de PCR como um parâmetro a mais na interpretação de cada caso, sempre em consonância com o raciocínio clínico.

É possível concluir que são necessários mais estudos buscando relacionar PCR e prognóstico na sepse, sendo que estes devem focar em medidas relativas e seriadas, além interpretar resultados independentes e integrados com outros marcadores ou escores clínico-laboratoriais já consagrados. Por fim, devem ser especialmente incentivadas pesquisas de caráter multicêntrico e com um grande espaço amostral, sob

a justificativa de obter maior força estatística e prover um molde para futuras análises, ou mesmo validar um novo escore prognóstico.

## REFERÊNCIA


1. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med. 1930; 52:561-71.
2. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C‐reactive protein: A critical review. Pathology. 1991; 23:118-24.
3. Chandrashekara S. C‐reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. Internet J Rheumatol Clin Immunol. 2014; 2:1‐23.
4. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. J Clin Pathol. 1991; 44(7):596–99
5. Póvoa P, Coelho L, Almeida E et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11(2):101–108.
6. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallas-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martin-Osorio LF, Tormo-Calandin C, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. Med Intensiva. 2012; 36(8):556–62.
7. Magrini L, Gagliano G, Travaglino F, et al. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. Clin Chem Lab Med. 2014; 52:1465–72.
8. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutierrez-Pizarraya A, Lopez I, Marquez-Vacaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care. 2014; 18:116.
9. Ryu JA, Yang JH, Lee D, Park CM, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. PLoS One. 2015; 10(9):e0138150.
10. Memis D, Gursoy O, Tasdogan M, Sut N, Kurt I, Ture M, et al. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. J Clin Anesth. 2007; 19(3):186–91.
11. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, et al. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. Med Intensiva. 2012; 36:177–84.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10):818–29.
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3):304–77.
14. Mervyn S, Clifford SD, Christopher WS, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8):801–10.
15. ILAS – Instituto Latino Americano De Sepse. Sepse: um problema de saúde pública.

Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2015. Disponível em: http://www.diamundialdasepse.com.br/assets/arquivos/livro-um-problema-de-saudepublica.pdf.
16. Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Ann Intern Med. 2009; 151(4):264.
17. Salluh J, Lisboa T. C-reactive protein in community-acquired sepsis: you can teach new tricks to an old dog. Crit Care. 2011; 15(5):186.
18. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker?. BMC Anesthesiology. 2010; 10(1).
19. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients?. Intensive Care Med. 2009; 35(5):909-13.
20. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. Med Intensiva. 2012; 36(8):556-62.
21. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. Eur J Clinl Microbiol Infect Dis. 2006; 25(8):481-91.
22. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2008; 32:726–32.
23. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest. 2003; 123(6):2043–49.
24. Póvoa P, Teixeira-Pinto A, Carneiro A. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. Crit Care. 2011; 15(4):169.
25. Coelho L, Salluh J, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. Crit Care. 2012; 16(2):53.
26. Ha Y, Kang C, Joo E, et al. Usefulness of C-Reactive Protein for Evaluating Clinical Outcomes in Cirrhotic Patients with Bacteremia. Korean J Intern Med. 2011; 26(2):195.
27. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein?. J Crit Care. 2010; 25(4):657.e7-657.e12.
28. Póvoa P, Souza-Dantas V, Soares M, Salluh J. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. Crit Care. 2011; 15(3):129.
29. Santolaya M, Alvarez M, Avilés L, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32(12):1318-23.
30. Lanziotti V, Póvoa P, Soares M, et al. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. Rev Bras Ter Intensiva. 2016; 28(4):472-82.
31. Patil S, Dutta S, Attri SV, et al. Serial C reactive protein values predict sensitivity of organisms to empirical antibiotics in neonates: a nested case–control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016; 101(6):557-60.
32. Lanziotti V, Póvoa P, Prata-Barbosa A, et al. Patterns of C-reactive protein ratio

response to antibiotics in pediatric sepsis: A prospective cohort study. J Crit Care. 2018; 44:217-22.
33. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote J, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. Pediatr Crit Care Medicine. 2003; 4(2):190-195.

# A REABILITAÇÃO POSTURAL GLOBAL COMO TRATAMENTO DA ESCOLIOSE IDIOPÁTICA DO ADOLESCENTE

## *GLOBAL POSTURAL REHABILITATION AS A TREATMENT OF ADOLESCENTS IDIOPATHIC SCOLIOSIS*

***Divaldo Carvalho Costa Neto[1]; Carlos Luiz da Silva Pestana[2]***

Descritores: escoliose; tratamento; fisioterapia; RPG (Reabilitação postural global).
*Keywords: scoliosis; treatment;* physiotherapy; *Global Postural Rehabilitation*.

**RESUMO**

**Introdução:** A escoliose é uma disfunção na coluna vertebral na qual ocorre um desvio tridimensional nos planos sagital, frontal e transversal, que leva a um encurtamento lateral, rotação e alterações morfológicas e posturais das vértebras. Embora existam muitas formas de escoliose, 80% se desenvolvem sem uma causa conhecida, sendo chamada de escoliose idiopática do adolescente (EIA). O tratamento conservador pode ser realizado por meio da reabilitação postural global (RPG), a fim de melhorar o bem estar do paciente, eliminando a ocorrência de dores, aumento da flexibilidade e redução do ângulo da curvatura. **Objetivo:** Descrever o tratamento conservador da escoliose, com ênfase na técnica de RPG em pacientes portadores de EIA. **Metodologia:** trata-se de uma revisão bibliográfica sistematizada, baseada em artigos científicos datados de 1997 a 2017, nos idiomas português e inglês, nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico utilizando os Descritores em Ciência da Saúde, “escoliose”, “tratamento”, “fisioterapia”, “reabilitação postural global”. Foram incluídos artigos que abordassem tratamento conservador fisioterapêutico pela RPG na escoliose, com avaliações pré e pós-intervenção. **Discussão:** Todos os autores pesquisados concordam que há benefícios no tratamento com a RPG devendo ser utilizada como parte do tratamento multifocal da EIA. **Conclusão:** É possível observar melhora do desvio na curvatura com redução ângulo de Cobb, aumento da flexibilidade e alívio dos sintomas com a prática da RPG.

[1] Acadêmico do curso de Medicina do UNIFESO
[2] Professor do curso de Medicina do UNIFESO

**ABSTRACT**

**Introduction:** Scoliosis is a spinal dysfunction in which a three-dimensional deviation occurs in the sagittal, frontal and transverse planes, leading to lateral shortening, rotation, and morphological and postural changes of the vertebrae. Although there are many forms of scoliosis, 80% develop without a known cause, called adolescent idiopathic scoliosis (EIA). Conservative treatment can be achieved through global postural rehabilitation (RPG) in order to improve patient well-being, eliminating the occurrence of pain, increasing flexibility and reducing the angle of curvature. **Objective:** This study aimed to describe the conservative treatment of scoliosis, with an emphasis on RPG technique in patients with EIA. **Methodology:** This is a systematized bibliographical review, based on scientific articles dated from 1997 to 2017, in the Portuguese and English languages, in PubMed, Scielo and Google Scholar databases using the Descriptors in Health Science, "scoliosis", " treatment, "" physical therapy, "" global postural rehabilitation". We included articles that addressed conservative physiotherapeutic treatment by RPG in scoliosis, with pre and post-intervention evaluations. **Discussion:** All authors surveyed agree that there are benefits in RPG treatment and should be used as part of multifocal EIA treatment. **Conclusion:** It is possible to observe improvement of the deviation in the curvature with Cobb angle reduction, increase of the flexibility and relief of the symptoms with the practice of RPG.

## INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, os males da coluna são um dos problemas que mais afligem países em desenvolvimento, situações que contribuem sobremaneira para limitar a vida ativa de seus portadores, tornando-os precocemente incapacitados para o trabalho e outras atividades de rotina, acarretando problemas na produtividade diária do paciente[1]. A coluna vertebral é uma estrutura forte e flexível responsável por proteger elementos como a medula espinhal, prover mobilidade ao tórax e sustentação do corpo na posição ereta[2]. Tal estrutura funciona como base estável e dinâmica para todos os movimentos, possuindo três curvaturas fisiológicas: lordose cervical, cifose torácica e lordose lombar[3], sendo constituída por sete vértebras cervicais, doze torácicas, cinco, cinco sacrais e quatro coccígeas[4, 5].

A maioria das vértebras tem como constituintes básicos: o corpo vertebral, a apófise anular, a forame vertebral, os processos articulares, os processos espinhosos e os processos transversos[4]. A coluna vertebral possui estruturas articulares responsáveis

por suas, mobilidade, sustentação e proteção, são os discos intervertebrais compostos de duas estruturas principais, o núcleo pulposo, uma massa semelhante a gel situada no centro do disco que permite a hidratação da articulação e o líquido sinovial, limitados por uma camada de fibrocartilagem resistente denominada anel fibroso[6].

A postura é um conjunto de posições articulares que mantém o equilíbrio do corpo, depende da integridade do sistema neuromusculoesquelético, relacionando a linha do centro de gravidade com as posições do corpo no espaço[7]. A coluna é uma serie de curvas ântero-posteriores contrabalançadas, e sua função de absorver choques e evitar lesões devem ser mantidas durante o repouso e também nas atividades, e que quando há a diminuição ou aumento de uma destas curvas, torna-se uma postura deficiente[8].

Devido ao esforço feito pela coluna no decorrer dos anos, pode ocorrer desvio de sua curvatura fisiológica, que leva a uma retração de partes moles posteriores e um desgaste de suas estruturas, comprimindo a raiz nervosa ocasionando o aparecimento de patologias diversas[2]. A escoliose é um desvio postural da coluna vertebral, caracterizada por uma curvatura anormal no plano frontal, superior a 10º Cobb, associada ou não à rotação dos corpos vertebrais, tanto no plano transversal quanto no e sagital[9].

A escoliose pode causar uma série de problemas físico, mentais e sociais como fadiga muscular, distensão ligamentar no lado da convexidade, irritação de raiz nervosa no lado da concavidade, desequilíbrios musculares potenciais, diminuição da flexibilidade na musculatura do lado côncavo da curva, musculatura alongada e fraca no convexo da curva, deformidades estruturais, problemas respiratórios, estéticos e incapacitação funcional[10, 11].

O tratamento da escoliose pode ser feito de forma cirúrgica ou conservadora, com intervenção não invasiva. Em curvaturas até 25 ° o tratamento é observacional, com exames radiológicos periódicos, e métodos que promovam o a reabilitação postural. Acima de 25 ° alguns autores indicam o uso de chaves corretivas associadas a tratamento fisioterápico com RPG para o tratamento da escoliose. Intervenções cirúrgicas, por sua vez, são recomendadas em casos de imaturidade óssea com curvas de 40º a 45º, ou de maturação óssea com curvas superiores a 50º [12,13.] Intervenções conservadoras para tratamento incluem técnicas cinesioterapêuticas, reabilitação postural, órteses corretivas, estimulação elétrica, terapia manual, acupuntura, órtese de pé, tração e observação[14]. A RPG é uma técnica de estímulo proprioceptivo, que provê estabilidade corporal, melhora reações de postura e equilíbrio, considerando o sistema musculoesquelético como um todo[15]. Tem sido uma das melhores técnicas para a

reabilitação dos desvios posturais e redução no ângulo de Cobb, em média – 6,8º e tendo como característica a manutenção postural adequada, a partir da contração muscular isométrica, os músculos estáticos, presentes nas diferentes cadeias musculares resultando melhora da curvatura e alívio do sintomas[11].

**A escoliose**

A palavra escoliose deriva do grego, significando curvatura e sendo usada em medicina para denominar qualquer curvatura lateral da coluna vertebral, sendo um desvio postural da coluna vertebral, caracterizada por uma curvatura anormal no plano frontal, superior a 10º, associada ou não à rotação dos corpos vertebrais nos planos transversal e sagital[9].

As vértebras escolióticas apresentam rotação importante no seu plano transverso, sendo que os processos espinhosos são direcionados para a convexidade e os transversos para posterior no lado convexo da deformidade, levando à torção do tronco e à consequente elevação das costelas, criando a giba torácica clássica[16].

A escoliose está presente em 1 a 3% dos adolescentes, sendo as meninas as mais afetadas, numa proporção de aproximadamente 4/1[17]. Esta pode advir de uma paralisia, de doenças genéticas ou hereditárias ou de outras causas identificáveis, sendo que 80% dos casos são idiopáticas e apesar de muito ter sido pesquisado sobre sua etiologia, nenhuma evidência conclusiva foi registrada dos pacientes[10].

Em geral, a escoliose envolve a região torácica e lombar. Se ocorrendo tipicamente em indivíduos destros, há uma leve curva em **"S"** na coluna torácica para direita e lombar para esquerda ou uma leve curva em **"C"** na região tóraco-lombar. Pode haver assimetria nos quadris, na pelve e nos membros inferiores[10]. A escoliose torácica inicia-se por uma lordose, que é uma inclinação lateral e uma torção. A escoliose lombar inicia-se por um ângulo ílio-lombar, uma inclinação lateral, uma cifose lombo sacral e uma rotação dos ilíacos[18].

A progressão da curvatura é multifatorial, podendo acontecer por distúrbios proprioceptivos e de equilíbrio, como também por anomalias do tecido de colágeno, dos discos e corpos vertebrais. Ocorre também uma retração dos músculos transversos espinhais, tendo capacidade de produzir rotação para um lado e látero-flexão para o outro lado[18]. Além de uma retração das partes moles posteriores, que vai adicionando um desequilíbrio que pode ser estrutural e não estrutural, sendo importante no exame clínico ortopédico sua diferenciação[19].

A escoliose não estrutural, ou postural, pode ser causada pela discrepância de

membros inferiores, espasmo ou dor nos músculos da coluna vertebral por compressão de raiz nervosa ou outra lesão na coluna e ainda pelo posicionamento do tronco, sendo reversível[20].

A escoliose estrutural ocorre quando existe um comprometimento na estrutura da coluna com encurtamento lateral, rotação e alterações morfológicas e posturais das vértebras, de forma irreversível. Podem ser identificadas radiologicamente e não é susceptível de ser corrigida ativamente. Apresenta causa variável, cujo quadro clínico e prognóstico pode variar extremamente. Estão incluídas 90% na escoliose idiopática e 10% nos demais[21].

Os padrões das curvas escolióticas são definidos a partir da localização do ápice dessa curva, que pode variar de uma curva discreta ate uma rotação das vértebras em direção à convexidade da curva, podendo-se utilizar o método Cobb para avaliação do grau da curvatura[22]. Outra classificação da escoliose é descrita mediante sua gravidade, sendo: entre 10º e 20º leve, entre 20º e 40º moderada, maior que 40º ou 50º severa[23]. A especificidade da conduta terapêutica deve respeitar as condições anormais da escoliose como: a etiologia, a idade do paciente, o tipo de curvatura, a gravidade e os sintomas[24].

A maioria das escolioses idiopáticas adolescente é assintomática antes de atingir grandes angulações, normalmente produzindo sintomas acima de 40° Cobb. Quando afeta o sistema musculoesquelético da região torácica, poderá levar a restrições da função pulmonar[25]. Além disso, mesmo assintomática, a escoliose poderá alterar a distribuição de forças e a atividade muscular na coluna predispondo a seu desgaste precoce. Basicamente, o desvio da curvatura fisiológica conduz a desequilíbrios de força e comprimento musculares no tronco, tornando a musculatura do lado côncavo retraída, e mais alongada no lado convexo, o que irá caracterizar um problema de disposição muscular, com consequentes sobrecargas assimétricas, predispondo ao aparecimento de patologias como a osteoartrite e a hérnia de disco[26].

A escoliose idiopática é responsável por cerca de 80% de todos os tipos de escoliose, e a curva tende a aumentar até a cessação do crescimento esquelético. Segundo a divisão das escolioses, a escoliose idiopática é subdividida em: infantil (0-3 anos), juvenil (3-10 anos) e adolescente (acima de 10 anos), esta última, por sua vez a mais comum. Apesar de não fazer parte da divisão das escolioses, a escoliose adulta deve ser citada, pois a maioria das escolioses juvenil e adolescente não possui remissão espontânea[27].

Os músculos e ligamentos se adaptam à deformidade e sua função sobre a postura e o movimento se encontra alterada, a propriocepção deixa de ser percebida com normalidade. A caixa torácica, o diafragma e o abdome acabam sendo envolvidos na deformidade vertebral, onde predispondo a certo grau de insuficiências respiratórias restritivas, proporcional ao ângulo de escoliose, e modificações espaciais do conteúdo abdominal[28].

A três tipos de tecido envolvidos na evolução da escoliose: o ósseo, o conjuntivo e o muscular. O crescimento é o fator que os modifica. Sendo que, o conjuntivo e muscular, são dependentes de alongamento ósseo, onde não existe uma regra fixa para o mesmo, podendo ocorrer estirões bruscos. Este mesmo alongamento faz com que todos os músculos trabalhem sobtensão e se alonguem, aumentando o número de sarcômeros em série, bem como tenciona o tecido conjuntivo que resiste a esse crescimento ósseo. Sendo assim, isso leva a um desequilíbrio segmentar, criando-se o que denominamos de concavidade. Nesse caso, encontramos uma maior tensão do lado convexo[29].

Uma avaliação fidedigna é a base para a tomada de decisões não apenas no que se refere ao tratamento, mas também na prevenção de intercorrências. Desse modo, é importante que o ortopedista e o fisioterapeuta realizem a anamnese e um exame físico criterioso, a fim de observar o desvio postural, presença de Giba torácica, retração de musculatura posterior, desnivelamento de quadril e membros inferiores. A partir de imagens da coluna nas três incidências, obter radiografias da coluna é o passo mais importante e fundamental, que auxiliará a medir a deformidade, angulação e a determinar as curvaturas com relação a sua correção e potencial de progressão[30].

O teste de Adams, que consiste na flexão anterior do tronco, é um procedimento base para detectar escoliose e mensurar a gibosidade, que pode ser encontrada na região torácica e/ou lombar. As escolioses estruturais apresentam “Teste de Adams” positivo, ou seja, presença de gibosidade e na radiografia a rotação vertebral está presente[24].

Clinicamente é importante que se diferencie a escoliose estrutural da escoliose não estrutural. A escoliose não estrutural pode ser causada por maus hábitos posturais e discrepância de membro, entre outros, já a estrutural apresenta rotação das vértebras e a coluna torna-se rígida devido à anormalidade nesta estrutura, formando a giba[19].

O método Cobb é a mensuração em graus da curva na escoliose através do exame de imagem na incidência ântero-posterior, onde são traçadas linhas paralelas

entre as vértebras limites superior e inferior para formar o ângulo da curvatura resultante da escoliose, é traçado uma linha perpendicular a cada uma dessas linhas, formando uma intersecção[31]. O ângulo de Cobb é uma medida feita através da intersecção de linhas traçadas no bordo superior e inferior das vértebras limites da curva vertebral. É um método válido e confiável e é o método mais mencionado na literatura para a avaliação da escoliose, podendo ser utilizado tanto para documentar a progressão da curva como para selecionar e avaliar a efetividade de um tratamento[32].

**A RPG como método não invasivo**

Criado em 1981 na França pelo fisioterapeuta francês Philippe Emmanuel, a Reeducação Postural Global (RPG) é um método de alongamento global ativo, através de posturas estáticas, que duram em média 20 minutos, e são baseadas no esforço excêntrico através das cadeias musculares. As posturas empregadas nesse método são ativas e consecutivas, isotônicas e excêntricas dos músculos estáticos e com manutenção dos dinâmicos, sempre em descompressão articular progressivamente mais global. Visam corrigir retrações existentes nas diferentes cadeias musculares permitindo adaptações que permitem a melhora da flexibilidade e força muscular e devem ser mantidas o máximo de tempo possível, uma vez que o tempo de manutenção é proporcional ao ganho de alongamento[33].

Um padrão postural adequado é possível através de uma postura adequada na infância e sua correção precoce em caso de possíveis desvios posturais, assim é importante observar o pico de crescimento na adolescência, neste período há um acelerado desenvolvimento vertebral que junto a fatores como sobrecarga da coluna vertebral predispõe a doenças como a escoliose. Os músculos envolvidos na postura mantém o corpo ereto nas posturas estáticas e dinâmicas, os músculos antigravitacionais são os mais envolvidos nesse processo (extensores do quadril e dos joelhos e os extensores do tronco e pescoço)[8].

A decisão de utilizar uma postura ou outra depende de um exame criterioso, uma avaliação geral da estática do paciente, a anamnese, exame físico minucioso abrangendo as zonas dolorosas, manobras de correção das deformações ou das lesões, em diversas situações de famílias de postura e a preferência será dada à postura onde a correção é mais difícil ou dar origem a dor[33].

As posturas estáticas da RPG atuam no conjunto de cadeias musculares, de modo que os músculos estáticos sejam alongados, enquanto que os dinâmicos devem ser contraídos. Partindo da consequência até a causa do problema, buscando reencontrar a

boa morfologia corporal e solucionando os problemas relacionados a ela[34]. Existem quatro famílias de posturas, em que cada uma delas promove maior correção em determinadas regiões do corpo, por meio da participação ativa do paciente e da insistência do terapeuta, podendo ser classificadas em posturas sem carga e com carga. Na primeira, são posicionamentos em decúbito dorsal, em que o paciente não precisa suportar o peso do próprio corpo. Já nas com carga, é necessário tolerar o próprio peso e o desequilíbrio causado pela ação da força gravitacional[35].

Em média ocorreu uma melhora de -6,8° (±5,71º) no ângulo de Cobb. Diversos métodos e técnicas fisioterapêuticas, aparentemente tem o potencial de reduzir a curvatura escoliótica[36, 37]. Entretanto, a conduta de tratamento, ou mesmo a eficácia da intervenção sobre essa disfunção, ainda são pouco conhecidas e por vezes muito questionadas. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma busca abrangente na literatura científica atual a respeito do RPG como conduta conservadora de pacientes com escoliose e relatar seus resultados, avaliando o grau Cobb como parâmetro, aumento da flexibilidade e melhora da dor.

## OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo descrever o tratamento conservador da escoliose, com ênfase na técnica de Reeducação Postural Global – RPG em pacientes com escoliose idiopática.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de caráter analítico comparativo, baseada em artigos científicos datados de 1997 a 2017, nos idiomas português e inglês, além de livros referentes à temática. Foi realizada pesquisas nos bancos de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores: "*idiopathic scoliosis"*, *"treatment","physiotherapy","global postural rehabilitation"*, "escoliose idiopática", "tratamento", "fisioterapia", "reabilitação postural global", em diferentes combinações. Os artigos utilizados para a confecção desse estudo variam entre revisões bibliográficas, ensaios clínicos e estudos de caso.

Os critérios de inclusão foram artigos que englobaram ensaios clínicos randomizados e relatos ou estudos de casos publicados nos últimos 20 anos, de 1997 a 2017, disponíveis na íntegra para acesso ao texto publicado por completo, que apresentasse em seu conteúdo apenas o tratamento conservador fisioterapêutico para escoliose, com avaliações pré e pós-intervenção e artigos descritos na língua portuguesa

e inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos que não contemplassem tratamentos fisioterapêuticos, que abordassem outro método fisioterapêutico, que comparassem o tratamento fisioterapêutico com o tratamento não conservador, que não apresentassem avaliações pré e pós-intervenções, que não estivessem publicados no período estabelecido para a presente revisão e que não fossem descritos na língua portuguesa e inglesa.

Na base de dados da Scielo foram encontrados 93 artigos, que foram filtrados por língua inglesa e portuguesa nos últimos 20 anos, levando em consideração a abordagem do tema central sobre o tratamento conservador pela RPG e sua correlação com o objetivo deste trabalho. Desta pesquisa foram selecionados 10 artigos que tratavam de EIA e suas abordagens terapêuticas não invasivas.

Nas buscas no PubMed foram encontrados 343 artigos, que foram filtrados pelos últimos 10 anos, restando 177. Estes sofreram filtro por língua inglês e português, restando 165. Foram analisados artigos que tratavam sobre a RPG e o tratamento conservador, sendo lidos 17 selecionados, e utilizando 12 desses artigos na confecção do trabalho.

Utilizando o Google Acadêmico, na primeira pesquisa foram encontrados 281 artigos. Estes sofreram filtro por língua inglês e português resultando em 100 artigos. Desses foram observados 40 artigos com temáticas que somavam ao conteúdo do trabalho, sendo utilizados 18 como referências.

Foram utilizados também livros com temáticas referentes ao assunto abordado, como o atlas de anatomia Sobotta e livros de Ortopedia e Traumatologia, complementando conceitos para a formulação do trabalho.

## RESULTADOS

De acordo com os estudos encontrados a técnica de Reeducação Postural Global tem sido eficaz no tratamento conservador da escoliose, bem como no controle da dor e outros sintomas. Veronesi (2008) avaliou a RPG por cinco sessões analisaram dois grupos de 48 indivíduos, sendo um grupo controle e um grupo de tratamento com média de 22 e 23 anos de idade onde se verificou melhora significativa dos alinhamentos posturais, das angulações escolióticas e alívio da dor. Melhorando a qualidade de vida nos pacientes tratados com RPG[38].

No estudo clínico de Toledo (2011), utilizando o método de RPG como tratamento contou com a participação de 20 estudantes com escoliose durante 24 sessões. Os

participantes foram divididos em dois grupos, um grupo de RPG e um grupo controle. Utilizou-se para o grupo RPG a aplicação da postura “rã no chão” e “rã no ar”, que fazem o trabalho isométrico dos músculos estáticos na coluna cervical e coluna lombo-sacral. O estudo baseou-se na avaliação por meio da medida do ângulo de Cobb para realizar a comparação entre os grupos, e, os resultados obtidos, demonstraram que o grupo RPG obteve uma redução no ângulo da escoliose de 5.3º, enquanto que, o grupo controle obteve aumento de 1.4º [39].

Fregonesi (2005) realizou estudo clínico sobre a RPG analisando um individuo de 13 anos do sexo feminino por 48 semanas, uma vez por semana, num total de 48 sessões avaliou redução do angulo de cobb de -1º. Com angulo inicial 26º e final 25º [40].

A associação entre o RPG e outras terapias foi encontrada em diferentes artigos. O estudo de Dos Santos Manhães (2009) utilizou-se o método RPG associado à corrente russa, foram 12 indivíduos de 12 a 18 anos, divididos em dois grupos de seis indivíduos cada. Sendo grupo RPG e grupo RPG associado a corrente, e usada a postura sentada, durante oito sessões, duas vezes na semana totalizando um mês. Foi avaliada a flexibilidade, alivio da dor e diminuição do ângulo de Cobb. Houve diminuição significativa na angulação da curvatura escoliótica nos dois grupos, porem, o grupo associado à corrente russa houve uma melhora na flexibilidade[41]. No estudo de Segura (2011), comparou-se a evolução clinica de 16 pacientes do gênero feminino com idade entre 10 e 16 anos com ângulo de Cobb entre 10º e 20º. Foram divididas aleatoriamente através de sorteio em dois grupos: Grupo pilates e Grupo RPG. Em ambas as técnicas houve diminuição da curva escoliótica e diminuição da dor, não havendo diferença significativa entre os grupos sendo assim extremamente indicadas no tratamento conservador da escoliose[42]. Tais estudos foram lidos na íntegra e descritos na tabela que segue abaixo (tabela 1).

**Tabela 1: artigos incluídos no estudo: autor, ano da publicação, metodologia e resultados.**

| Autor do estudo e ano | Método | Sessões | Participantes | Resultados |
|---|---|---|---|---|
| Veronesi (2008)[38] | RPG | 5 sessões | 2 grupos de 48 indivíduos - grupo controle e tratamento - com média de idade 23 | Houve melhora significativa nos alinhamentos posturais, angulações escolióticas, melhorando a qualidade |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | e 22 anos respectivamente . | de vida dos indivíduos tratados com o RPG. |
| Toledo (2011)[39] | RPG | 24 sessões | 20 participantes (11 meninos e 9 meninas) GC (n=10) GRPG (n=10) | Houve diminuição significativa no ângulo da escoliose (5,3º) no grupo RPG. |
| Fregonesi(2005)[40] | RPG | 48 sessões | um individuo de 13 anos do sexo feminino durante 48 semanas | Redução do angulo de cobb de -1º. Com angulo inicial 26º e final 25º |
| Dos Santos Manhães (2009)[41] | RPG associado à corrente russa | 8 sessões, duas vezes na semana em um mês | 12 indivíduos de 12 a 18 anos, divididos em dois grupos de seis indivíduos cada | Houve diminuição significativa na angulação da curvatura escoliótica nos dois grupos, porem, o grupo associado à corrente russa houve melhora na flexibilidade. |
| Segura (2011)[42] | RPG e Pilates | 20 sessões | 16 pacientes do sexo feminino com idades entre 10 e 16 anos divididas aleatoriamente através de sorteio em Grupo Pilates e Grupo RPG | Em ambas as técnicas houve diminuição da curva escoliótica e diminuição da dor, não havendo diferença significativa entre os grupos. |

Além do ângulo de Cobb, foram avaliados nos artigos critérios como dor, a flexibilidade, a força e retração muscular, o alinhamento das curvas, lordoses e cifoses, o equilíbrio, o ângulo de rotação vertebral, a simetria corporal, a expansibilidade torácica, os sintomas respiratórios (dispneia e infecção de repetição) e a qualidade de vida dos pacientes.

## DISCUSSÃO

Com o passar dos anos as patologias relacionadas às disfunções da coluna vertebral vêm aumentando significantemente, gerando desequilíbrio músculo esquelético e desordens estruturais. Essas disfunções acometem mais as colunas

torácica e lombar na infância e adolescência, devendo o seu tratamento ocorrer enquanto as epífises de crescimento ósseo não se fecharem[18].

Muitos pesquisadores afirmam que o tratamento conservador da escoliose exija um esforço neuromuscular e um condicionamento sensorial e motor adequado, e por essa razão recomenda-se a correção voluntária da curvatura, realizando adaptação corporal e mantendo o corpo nessa posição, com contração isométrica dos músculos.

A reabilitação trata de organizar, o melhor possível, as capacidades funcionais da coluna vertebral, com a finalidade de reduzir as pressões que agravam o componente estrutural da deformação[28]. Sem intervenção, a curvatura progride entre o tempo de detecção e o tempo de maturidade esquelética, o risco de progressão aumenta assim que o grau de curvatura aumenta[20].

A RPG é um método fisioterapêutico de correção postural que trabalha sobre as cadeias de tensão muscular, utilizando posturas de alongamento em lugar de exercícios de repetição. A vantagem das posturas de alongamento é que bloqueiam o indivíduo em posição de equilíbrio[37].

Nenhum músculo se move sozinho e sempre que um deles se contrai gera movimento e acomodação em outros músculos, formando um conjunto. Este conjunto denomina-se cadeia de tensão muscular. A RPG trabalha globalmente o paciente de forma pessoal e quantitativa, com a finalidade de ir do sintoma à causa das lesões, levando ao relaxamento das cadeias musculares tensionadas e encurtadas, ao desbloqueio respiratório e equilíbrio do tônus postural[37].

A RPG promove alongamento dos músculos antigravitacionais, inspiratórios, rotadores internos. Assim sendo, ela promove um aumento de sarcômeros em série, bem como da força muscular, provavelmente pela melhor interação entre os filamentos de actina e de miosina. Como a escoliose é evolutiva, necessita trabalhar a mobilidade muscular, tendo como benefício, a manutenção da extensibilidade musculo facial e uma melhor mobilidade articular, devido à recuperação da relação tensão-comprimento.

Para que se obtenha um resultado satisfatório é necessária uma avaliação fidedigna com o empenho profissional, para se conseguir recursos completos que vão refletir no quadro de incapacidade e acompanhamento de sua evolução e consequentemente sua progressão. Para isso, a radiografia é um instrumento essencial e importante para facilitar na medição da deformidade das curvaturas. A mensuração da escoliose por meio da radiografia é de suma importância para detectar à mesma, quantificar o seu grau, acompanhar a sua evolução com os anos, assim como alterações

ocorridas com o uso do método da RPG[3].

Houve uma melhora média de -6,8° no ângulo de Cobb nos estudos selecionados. Tal melhora é superior ao desvio mínimo predeterminado. O tempo médio da intervenção fisioterápica analisada nos estudos foi de 21 semanas e para a melhora da condição musculoesquelética é necessário manter o tratamento, além de bons hábitos de vida recomendação para acompanhamento periódico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na escoliose existe uma deformidade com uma ou mais curvaturas laterais da coluna associada ou não a rotação vertebral e retração de partes moles, onde a conduta no tratamento conservador deve respeitar fatores como etiologia, idade do paciente, o tipo de curvatura, a gravidade e os sintomas, baseado no exame físico e avaliação postural.

A Reeducação Postural Global visa o tratamento individual, trabalhando a especificidade de cada individuo seu método de alongamento global ativo, baseado nas cadeias musculares, tratando suas compensações e não somente a doença. O tratamento produz o efeito desejado, pois alonga os músculos encurtados, melhora o equilíbrio postural e diminui a compressão dos pulmões, facilitando o processo respiratório.

Baseado na revisão bibliográfica, mesmo em diferentes protocolos utilizados (posturas, tempo de manutenção da postura e número de sessões) constatou-se a efetividade do método isolado ou combinado a outras técnicas fisioterápicas no tratamento da escoliose, pois diminui a progressão da curvatura, há diminuição do ângulo de Cobb em média de -6,8º, diminui retrações e fortalece músculos fracos do tronco, aumenta a flexibilidade muscular, com uma maior amplitude de flexão do tronco e quadril resultando em uma melhora o padrão postural e diminuindo as queixas de dor do paciente.

Deve-se enfatizar, ainda, que existem poucos estudos que comprovam a efetividade da reeducação postural global na correção postural, sendo necessárias mais pesquisas aprimoradas para a interpretação de resultados mais fidedignos e baseado em evidencias.

## REFERÊNCIAS

1. Momesso, R. B. Proteja sua Coluna. 1997. São Paulo
2. Dantas, F. L. R.; Pereyra, W. J. F.; Rocha, D. L.; RASO, J. L. Hérnia de Disco Cervical

Gigante. Arq. Neuro-Psiquiatria. São Paulo, 1999.
3. Bassani, E., Candotti, C. T., Pasini, M., Melo, M., & La Torre, M. (2008). Avaliação da ativação neuromuscular em indivíduos com escoliose através da eletromiografia de superfície. Revista Brasileira de Fisioterapia, 12(1).
4. Sobotta, J. Atlas de anatomia humana. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.v. 2, 2015.
5. Sizinio, H.; Xavier, R.; Pardini, A. G. et al. Ortopedia e Traumatologia: Princípios e técnicas. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
6. Knoplich, José. Enfermidades da coluna vertebral: uma visão clínica e fisioterápica. São Paulo: Robe, 2003.
7. Hebert, S. et al. Ortopedia e Traumatologia: princípios e prática. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003, 830p. Posterior. Fisioterapia Brasil, v. 15, n. 3, 2016.
8. Dias, Tamyres Bindá; MEJIA, Dayana Priscila Maia. Incidência de escoliose em crianças de 12 a 15 anos em idade escolar. 2013.
9. Reamy, B.V.; Slakey, J.B. Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. Am Fam Physician, v.64, n.1, p.111-6, 2001.
10. Kisner, C. Colby, L.A. Exercícios Terapêuticos. Fundamentos e Técnicas. São Paulo: Manole, 2005.
11. Mota,Y.L. et al. Respostas cardiovasculares durantea postura sentada da Reeducação Postural Global (RPG), 2005.
12. Newton PO, Wenger DR. Idiopathic and congenital scoliosis. In: Morrisey RT, Weinstein SL, editors. Lowell and Winter' Pediatric Orthopedics. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 677-740.
13. Dickson RA, Weinstein SL. Preparando (e triagem) - sim ou não? J Cirurgia da Articulação Óssea 1999; 81 (2): 193-8.
14. Lenssinck M-LB, Frijlink AC, Berger MY, Bierman-Zeinstra SMA, Verkerk K, Verhagen AP. Effect of bracing and other conservative interventions in the treatment of idiopathic scoliosis in adolescents: a systematic review of clinical trials. Phys Ther; 85(12): 1329-39.2005
15. Gomes, Bruna Moreira et al. O efeito da técnica de reeducação postural global em um paciente com hemiparesia após acidente vascular encefálico. Acta fisiátrica, v. 13, n. 2, p. 103-108, 2016.
16. Sizinio, H.; Xavier, R.; Pardini, A. G. et al. Ortopedia e Traumatologia: Princípios e técnicas. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
17. Velezis, M.; Sturm, P.F.; Cobey, J. Scoliosis screening revisited: findings from the District of Columbia. J. Pediatr Orthop, v.22, n.6, p.788-91, 2002.
18. Souchardp. Ollier. M. As escolioses: seu tratamento fisioterapêutico e ortopédico. São Paulo-SP. Editoras realizações. 2001
19. Salete, A. C. B.; Mensuração da gibosidade em escoliose.Revista Fisioterapia Brasil. V. 4, n.5, set –out. 2003.
20. Molina, A. I; Camargo, O. P. O tratamento da criança com escoliose por Alongamento muscular. Fisioterapia Brasil, Rio de Janeiro, 2003.
21. Oshiro, Valéria Akemi; Ferreira, Palmira Gabriele; DA COSTA, Roberto Fernandes. Alterações posturais em escolares: uma revisão da literatura postural deviations in

schoolchildren: a literature review. Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde), v. 5, n. 13, 2010.
22. Lippert, L.S Cinesiologia Clínica para Fisioterapeutas. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogab, 2000.
23. Petrini, Ana Claudia et al. Fisioterapia como método de tratamento conservador na escoliose: uma revisão. Revista Científica FAEMA, v. 6, n. 2, p. 17-35, 2015.
24. Braz, Helena Maria Nunes; de Lourdes Borges, Maria. A relevância da avaliação postural nas escolas. 2007.
25. Badaro, A.F. et al. Efeitos da escoliose sobre a função pulmonar. Fisioterapia em Movimento, v.8, n.1, p.25-31, 1997.
26. Kisner, C.; Colby, L.A. Exercícios Terapêuticos. Fundamentos e Técnicas. São Paulo: Manole, 2005.
27. Dandy, D. J. Ortopedia e Traumatologia Prática: Diagnóstico e Tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2000.
28. Biot, B.; Bernard, J. C.; Marty, C.; Touzeau, C.; Stortz, M. Escoliosis. Encyclopèdie Médico-Chirurgicale, Paris, 2002.
29. Binfait, M.; Santos, A.; Escoliose, uma calamidade tão conhecida.Revista de Fisioterapia da UNICID; v. 8, n.2, p 53-63; 1999.
30. Roberto, Alex Evangelista. Reabilitação acelerada: mitos e verdades. São Paulo:Phorte, 400p, 2011
31. Magee, David J. Avaliação musculoesquelética. 4.ed. São Paulo: Manole, 2005.
32. Cunha, A.L.L.M.; Rocha, L.E.M.; Cunha, L.A.M. Método de Cobb na escoliose idiopática do adolescente: avaliação dos ângulos obtidos com goniômetros articulados e fixos. Coluna/Columna, v.8, n.2, p.161-170, 2009.
33. Soucharpd.; Ollier. M. As escolioses. Seu tratamento fisioterapêutico e ortopédico. 2ªEdição. Editoras realizações. São Paulo-SP. 2003
34. Moreno M.A, Catai A.M, Teodori R.M, Borges B.L.A, Cesar M.C, Silva E. Efeito de um programa de alongamento muscular pelo método de Reeducação Postural Global sobre a força muscular respiratória e a mobilidade tóracoabdominal de homens jovens sedentários. 2007.
35. Vendramini, Taisa e Lima. Reeducação Postural Global em pacientes mastectomizadas. Fisiobrasil, 2006.
36. Laslett, M. Manual Correction of An Acute Lumbar Lateral Shift, Maintenance of Correction and Rehabilitation: A Case Report with Video. Journal of Manual and Manipulative Therapy, v.17, n.2, p.78-85, 2009.
37. Rodrigues, B.G.S.; CADER, S.A.; TORRES, N.V.B.; OLIVEIRA, E.M.; DANTAS, E.H.M. Pilates Method in Personal Autonomy, Static Balance, and Quality of Life of Elderly Females. J Bodyw Mov Ther, v.14, n.2, p.195-202, 2010.
38. Veronesi JR, Tomaz C. Efeitos da Reeducação Postural Global pelo método RPG/RFL na correção postural e no reequilíbrio muscular. Fisioter. Mov. 21(3): 127-137. 2008.
39. Toledo PCV, Mello DB, Araújo ME, Daoud Ret al. Efeitos da Reeducação Postural Global em Escolares com Escoliose. Fisioterapia e Pesquisa.18 (4): 329-34. 2011
40. Fregonesi, C.E.P.T.; Valeschi, C.M.; Masselli, M.R.; Faria, C.S.R.; Ferreira, D.M.A.

Um ano de evolução da escoliose com RPG. Fisioter. Bras., v.8, n.2, p.140-142, 2007.
41. Manhães C, Cunha GPA, Cisilio MF, Baracat PJF et. al. Efeitos da corrente russa associada à postura sentada da RPG em pacientes com escoliose juvenil. Perspectivas Online. 2009; 3(9): 64-73.
42. Segura DCA, Nascimento FC, Chiossi CA, Silva, MAAet al. Estudo Comparativo do tratamento de escoliose idiopática adolescente através dos métodos de RPG e Pilates. Revista Saúde e Pesquisa. 2011; 4(2): 200-206.

# ÚTERO DIDELFO: RELATO DE CASO

## *DIDELPHIS UTERUS: CASE REPORT*

***Amanda R. de Barros[1]; Marcus J. do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Útero didelfo; Gravidez de Alto risco; Anormalidades congênitas
*Keywords –Didelphis Uterus; Pregnancy, High-Risk; Congenital Abnormalities*

**RESUMO**

**Introdução** – As anomalias congênitas genitais femininas incluem o útero septado, bicorno, unicorno, arqueado, didelfo ou em forma de T. O útero septado o mais frequente com 30-50% dos casos, e o didelfo representa 26%. Classificar adequadamente essas anomalias é de suma importância. **Objetivo** – Apresentar um relato de caso acontecido no Rio de Janeiro/RJ, onde a malformação uterina teve diagnostico tardio. Realizado durante o pré-natal/cesariana, com desfecho favorável. **Método** – Foi realizado relato de caso, através de anamnese, exame físico e exames complementares, associado a pesquisa sobre o tema nos principais sites de busca, com coleta de artigos. **Resultados** – Paciente K.A.M.S, 21 anos. Aos 18 anos a paciente apresentou apenas dor lombar intensa. Realizou tomografia computadorizada que evidenciou agenesia renal esquerda e rim direito com leve dilatação pielocalicial. Engravidou aos 20 anos e durante o pré-natal suspeitou-se de útero bicorno. A gestação evoluiu com crescimento restrito e centralização fetal, com indicação cesariana com 28 semanas de idade gestacional. O recém-nascido nasceu com APGAR 3/8. Ultrassonografia realizada no puerpério identificou dois corpos uterinos, o direito normal e o esquerdo aumentado, e após vários exames e cirurgias corretivas, paciente teve alta com diagnóstico de útero didelfo com septo vaginal. **Conclusões** – O diagnóstico do útero didelfo foi extremamente tardio. O correto seria na infância chegarem a este diagnóstico. Quando a correção é precoce, fertilidade não fica prejudicada. A gestação dentro da viabilidade fetal é rara, e tem um potencial de gravidade cirúrgica significativo. A associação destas malformações com outros defeitos congênitos é muito rara.

**ABSTRACT**

**Introduction** – Female congenital anomalies include the septate uterus, bicornia, unicorn, arched, didelus or T-shaped. The septate uterus is the most frequent with 30-

[1]Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. bam_amanda@hotmail.com
[2]Médico Tocoginecologista e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

50% and didelphus represented 26%. Proper classification of Müllerian anomalies is important. **Aims** - To present a case report in the Rio de Janeiro, which presented a late diagnosis, since it was done during the prenatal/cesarean section, but a good maternal and fetal result. **Method** - A case report was performed through anamnesis, physical examination and complementary exams, associated with research on the topic in the main search sites, with collection of articles. **Results** - Patient K.A.M.S, 21 years old. At age 18, the patient had only severe low back pain, with computed tomography showing left renal agenesis and right kidney with mild pelvic inflammatory dilatation. He got pregnant at the age of 20 with a suspicion of bicornia. Gestation evolved with restricted growth and fetal centering, with cesarean indication at 28 weeks of gestational age. The child with APGAR 3 and 8. Ultrasonography performed after two uterine bodies were identified, normal and left right enlarged, and after several examinations and corrective surgeries, patient was discharged with diagnosis of didelphosis with vaginal septum. **Conclusions** - The diagnosis of didelphosis during gestation or delivery was extremely late. The correct one would be for the pediatrician to arrive at this diagnosis. When the correction is early, fertility is not impaired. Gestation within fetal viability is rare, and has a potential for significant surgical severity. The association of these malformations with other congenital defects is very rare.

## INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas uterinas são causadas por diversos distúrbios na embriogênese, dentre eles a aplasia, hipoplasia e defeitos de fusão dos ductos de Muller, podendo atingir a vagina, útero, tubas uterinas e colo do útero. Os genitais são provenientes dos canais de Wolff, que determina o gênero masculino, e os canais de Muller que diferencia em gênero feminino. No embrião até a 3ª semana de desenvolvimento não há diferenciação do aparelho urogenital entre sexos, quando esta ocorre um dos canais se desenvolve e o outro se degenera. Se houver interferência durante a embriogênese uterina, diferentes alterações morfológicas serão estabelecidas. Devido à correlação embrionária do trato genital e urinário, é comum a coexistência de anomalias mullerianas e urológicas. Dado de suma importância para investigação conjunta de ambos os sistemas[1,2]. Além dessas anomalias, podem ocorrer também de forma conjunta: hipoplasia nasal, onfalocele, defeitos em membros, teratomas e acardia-anencefalia[3].

A partir da 8ª semana de embriogênese, nos embriões de sexo feminino, há uma

migração dos canais de Muller em direção à linha média direita. Nas duas semanas seguintes, esses canais sofrem um processo de fusão em sentido crânio-caudal e originam o canal útero-vaginal. Entretanto, sua porção proximal continua de forma separada, dando origem às trompas uterinas[2].

Se houver malformação que impeça o desenvolvimento dos canais de Muller, ocorrerá agenesia, processo que se estabelece entre a 6ª e a 8ª semana da embriogênese. Se por outro lado, sobrevir um desenvolvimento parcial o resultado final será de hipoplasia. Ambas podem ser apresentadas de maneira segmentar, parcial ou completa, e acometer vagina, colo uterino, útero e tubas uterinas e suas diferentes combinações[1,2].

Quando existe agenesia ou hipoplasia de apenas um dos canais de Muller, haverá o desenvolvimento de apenas hemi-útero, que é nomeado cientificamente por útero unicorno[4]. Tal deformidade, pode ou não estar associada a um corno rudimentar comunicante ou não comunicante, com ou sem cavidade uterina. Caso ocorra um desenvolvimento fisiológico dos canais de Muller, e as alterações ocorrerem apenas no seu processo de fusão, durante a 8ª e 10ª semana de gestação, o resultado será de dois hemi-corpos uterinos, dois colos uterinos e duas vaginas, tratando-se de um útero didelfo[1,2].

Já nos casos em que existe uma união incompleta dos canais de Müller na altura do fundo uterino, com existência de um corpo com dois cornos uterinos, tem-se um útero bicorno, completo ou incompleto, conforme o grau de fusão dos canais, que pode, ou não ter câmaras uterinas comunicante[4].

Dentre todas as anomalias congênitas, estudos apontam que o útero septado aparece como a alteração de maior incidência, correndo com valores que variam de 30 a 50%[5]. Em segundo lugar, encontra-se o útero didelfo, representando uma incidência de 26% das malformações uterinas[4].

A classificação das malformações é de suma importância no meio médico. A primeira delas, datada de 1979 e descrita por Buttram & Gibbons[5], está descrita abaixo:

- Classe I: Hipoplasia uterina / cervical ou agenesia (muito raro);
- Classe II: Útero unicórneo (15%) devido a parcial / completa agenesia;
- Classe III: Útero didelfo devido a falha completa da fusão dos dois ductos mullerianos resultando anomalia de duplicação com formação de dois chifres uterinos amplamente divergentes e dois colos;
- Classe IV: Útero Bicorno devido a falha parcial de fusão do duto mulleriano;

- Classe V: Útero septado ou subseptado devido a falha completa de reabsorção da linha média do septo após fusão normal do ducto mulleriano;.
- Classe VI: Anomalias uterinas resultantes da exposição in útero ao dietilestilbestrol

Por alterar a anatomia uterina, a malformação altera a fertilidade da paciente e o curso da gestação, gerando um prognóstico por vezes mais reservado[3], incluindo uma taxa de abortamento de 21–50%[1]. Há relato na literatura de gravidez que transcorreu sem intercorrências, mesmo com um útero septado completo e duplicação cervical. Com recém-nascido vivo e sem complicação durante a cesariana[6]. No entanto, anomalias nos ductos estão relacionadas com altas taxas de parto prematuro, anomalia fetal, aborto espontâneo e distocia de parto. Em relação ao útero didelfo, a manifestação clínica depende da presença ou não de obstrução. Aquelas sem obstrução são geralmente assintomáticas, enquanto que as com obstrução podem se apresentar com dismenorreia a partir da menarca, endometriose e aderências pélvicas[7].

As anomalias mullerianas afetam a forma e integridade da cavidade uterina, assim como a vascularização, morfologia e espessura do endométrio. Sendo assim, a receptividade uterina é falha o que gera perdas gestacionais e infertilidade[1].

O diagnostico de anomalia uterina pode ser feito por histerossalpingografia, ultrassonografia bidimensional, endoscopias, laparotomia, cesárea e ressonância magnética. A Tabela 1 exemplifica os percentuais de diagnóstico para cada método propedêutico[6].

**Tabela 1 – Métodos diagnósticos de malformações uterinas em 626 mulheres[6].**

| Método diagnóstico | Número de casos | % |
|---|---|---|
| Histerossalpingografia | 156 | 24,9 |
| Ultrassonografia | 232 | 37,1 |
| Laparoscopia | 235 | 37,5 |
| Histeroscopia | 126 | 20,1 |
| Laparotomia | 189 | 30,2 |
| Cesariana | 214 | 34,2 |
| Ressonância magnética | 43 | 6,9 |
| Outros | 16 | 2,6 |

Fonte: Heinonen PK.

A tecnologia propedêutica vem evoluindo rapidamente, e atualmente a ressonância magnética tridimensional tem destaque. Um exemplo é o relato de casos de Tomlin et al. em caso de atresia congênita do colo do útero no contexto de uma hemivagina obstruída com anomalia renal ipsilateral (OHVIRA), que apesar de ser ocorrência incomum é dificilmente diagnosticada quando se usa modalidades de imagem pré-operatória mais obsoletas. O caso trata de uma adolescente de 14 anos, com imagem inicial com ultrassom e ressonância magnética que já sugeria OHVIRA, mas a 3-D ressonância magnética (MRI) também identificou a atresia unilateral cervical no lado esquerdo[1].

## OBJETIVOS

### Primário

Descrever caso de útero didelfo com vagina septada, sem correção cirúrgica prévia, que levou uma gestação até 28 semanas com sobrevida do feto.

### Secundários

Fazer revisão dos casos apresentados na literatura e admitir qual seria o melhor comportamento diante destes casos raros.

## MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo descritivo do tipo relato de caso. Ele foi realizado a partir de dados coletados com paciente do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) no ano de 2018, englobando anamnese, exame físico e investigação complementar, como estudos laboratoriais, histeroscopia, ultrassom transvaginal, ultrassom de rins e vias urinárias, ultrassom obstétrica, tomografia computadorizada de abdome e pelve. Com finalidade de estruturar esse trabalho científico, a autora obteve o termo de consentimento livre e esclarecido pela própria paciente. Não foram realizados exames, procedimentos ou quaisquer intervenções clinicas. Também não foram coletados dados em prontuários em nenhum dos serviços pelos quais o indivíduo em questão já fora acompanhado.

Complementarmente, foi realizada coleta de artigos científicos elencados em bases de dados como MedLine, PubMed, Scientific Eletronic Libary Online (SciELO), Biblioteca Cochrane e Periódicos CAPES. Empregou-se a palavra-chave “uterus didelphis” e o correspondente em português “útero didelfo”, o que resultou no encontro de 276 artigos. Destes, 257 foram descartados em virtude do ano de publicação, desacordo com o tema ou irrelevância dos dados. Assim, utilizaram-se 19 artigos em

língua inglesa, portuguesa e espanhola.

A concordância com o Termo de Compromisso do Investigador e com a Declaração de Confidencialidade dos dados do Sujeito de pesquisa assegura o sigilo dos dados coletados e a utilização de tais informações única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato do paciente. Não houve risco para a paciente, uma vez que se trata de um estudo de caráter descritivo do tipo relato de caso sem intervenções.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

K.A.M.S, 21 anos, sexo feminino, branca, solteira, estudante, natural do Rio de Janeiro/RJ. Nasceu de parto cesáreo com 34 semanas de idade gestacional, ao exame físico do recém-nascido foi visualizado ânus imperfurado. Realizada colostomia aos 28 dias de vida e a reconstrução do transito intestinal com um ano e seis meses.

Durante a infância teve o desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Na puberdade teve o desenvolvimento das características sexuais secundárias normais para o gênero e idade. Aos 14 anos entrou na menacme, iniciando o seu período reprodutivo. Ele foi marcado por hipermenorreia, menorragia e episódios frequentes de dismenorreia, necessitando de internação. Nega acompanhamento regular com ginecologista.

Aos 18 anos a paciente apresentou um quadro de dor lombar intensa, negando outros comemorativos. Esse quadro álgico levou à internação no Hospital Cardoso Fontes no Rio de Janeiro/RJ, como não havia causa aparente para esse episodio, foi realizada uma tomografia computadorizada que evidenciou agenesia renal esquerda, e rim direito com leve dilatação pielocalicial. Continuando a investigação diagnóstica foi submetida à Cintilografia Renal Dinâmica (DTPA), que visualizou uma estenose em nível de ureter distal à direita, sendo acompanhada pelo serviço de nefrologia do mesmo hospital.

Sexarca aos 19 anos, com dispareunia de profundidade na maioria das suas relações sexuais. Engravidou aos 20 anos de idade, procurando pela primeira vez o ginecologista. Durante o pré-natal, através ultrassonografias, suspeitaram da presença de uma malformação uterina, um provável útero bicorno. A gestação evoluiu com crescimento intrauterino restrito e centralização fetal, com indicação imediata de cesariana no dia 17/05/2017 ainda com 28 semanas de idade gestacional. Recém nascido vivo, sexo feminino, APGAR 3 no 1º minuto e 8 no 5º minuto. O pós-parto ocorreu

sem intercorrências e a paciente foi encaminhada à ginecologista para segmento ambulatorial.

Ultrassonografia abdominal realizada no dia 26/05/2017, foi identificado dois corpos uterinos, sendo o direito normal e o esquerdo aumentado, em medioversão, com contornos regulares e textura homogênea. Imagem anecóica volumosa ocupando a cavidade do útero esquerdo com debris, sugerindo grande hematométrio. Volume total de cerca de 500 ml (não foi realizada ultrassonografia transvaginal, pois a paciente não permitiu a realização do exame).

No dia 29/05/2017 realizou vídeo histeroscopia. Corno direito com volume de 174 x 53 x 90 mm com eco endometrial 16mm; corno esquerdo 237 x 62 x 89 mm com imagem grande volumosa de cerca de 500ml de volume, sugerindo um provável hematométrio. Canal cervical: colo único, canal trófico sem lesões. Cavidade uterina: área de istmo não se observa orifício para corno esquerdo, somente área da histerorrafia, restante da cavidade com sangramento difuso em pequena quantidade compatível com o leito placentário. Óstios tubários: não visualizados. Interrogado corno uterino esquerdo funcionante não comunicante.

No dia 27/01/2018 a paciente foi submetida a uma laparotomia com a proposta de salpingectomia à esquerda, e drenagem do hematométrio por via vaginal. O diagnostico da internação era de útero bicorno. Durante procedimento foi evidenciada grande massa retroperitoneal à direita, que após a cirurgia foi realizada tomografia computadorizada para investigação, diagnosticando-se um fecaloma. A paciente teve alta no dia 01/02/2018 com diagnóstico diferente da admissão. Diagnostico final de útero didelfo com dois colos uterinos, e septo vaginal que ocultava o colo esquerdo. Foi orientada para acompanhamento do fecaloma.

Desde então, ela realiza acompanhamento semanal no ambulatório de vídeo histeroscopia a fim de evitar resseptação de colo uterino esquerdo. Está em segmento com proctologista, pois não houve necessidade de abordagem cirúrgica do fecaloma.

As Figuras 1, 2 e 3 mostram, respectivamente, a cesariana, onde podemos notar o útero esquerdo com tamanho aumentado, e com a sutura uterina sinalizada; um esquema gráfico de como seria o útero da paciente; e a segunda cirurgia com o útero direito normal e o esquerdo com hematométrio.

**Figura 1 – Cesariana do útero didelfo.**

Fonte: Barros AR (autor)

**Figura 2 – Esquema gráfico do útero da paciente apresentada no relato de caso[9].**

Fonte: Burjis J.

**Figura 3- Reabordarem cirúrgica. Hematocolpo em corno esquerdo.**

Fonte: Barros AR (autor)

## DISCUSSÃO

Assim como o caso apresentado neste trabalho, situações como estas são sempre motivo de publicações como relato de caso. Escolhemos alguns para reforçar algumas ideias que defenderemos em conclusões.

Jindel et al.[10] relataram um útero didelfo com uma vagina cega e agenesia renal ipsilateral (Síndrome de Herlyn Werner-Wunderlich). Apresenta-se principalmente com dismenorreia grave e massa palpável (hematocolpos unilaterais). Uma paciente com dismenorreia e hemivagina obstruída é um dilema diagnóstico porque a menstruação é regular. Os autores relatam o caso de uma menina de 14 anos com esta condição que foi diagnosticada como portadora de útero didelfo, hidrossalpinge com agenesia renal ipsilateral com base na ultrassonografia e confirmada por exame laparoscópico.

Outro exemplo que foi diagnosticado em época correta foi o descrito por Piña-Garcia & Afrashtehfar [11] no México, em paciente de 12 anos de idade, com história de dismenorreia cíclica, com sintomas clínicos de abdome agudo. Na laparotomia exploradora constatou-se um útero didelfo, associado com hematométrio e hematocolpos do hemiútero direito. A hemivagina obstruída foi ressecada, e na tomografia pós-operatória, foi identificada agenesia do rim ipsilateral a hemivagina obstruída.

Conclui-se que a síndrome de Herlyn-Werner-Wünderlich é uma condição

congênita e incomum dos ductos de Müller. O diagnóstico clínico é difícil e requer estudos complementares O tratamento conservador é eficaz e de bom prognóstico para a função reprodutiva dos pacientes. Os autores lembram que em caso de malformações renais diagnosticadas no estágio pré-natal ou pós-natal, recomenda-se investigar a possibilidade dede malformações Mullerianas.

Os úteros bicorno e didelfo apresentam melhores resultados reprodutivos. Vários autores não recomendam tratamento cirúrgico após o diagnóstico em mulheres com infertilidade primária, por não existirem evidências de diminuição significativa da fertilidade em relação à população geral, com existência de casos comuns de gestação sem intervenções nesse sentido.

Ainda assim, é aconselhada vigilância adequada, designadamente, o crescimento intrauterino restrito e de sinais precoces de trabalho de parto prematuro, como o encurtamento cervical. Contrariamente, nos casos de úteros bicornos em que se verifica história de abortamentos de repetição ou partos prematuros, com exclusão de outras causas, pode realizar-se tratamento cirúrgico, com metroplastia de reunificação de Strassman. Este procedimento é mais frequentemente executado por laparotomia.

Adicionalmente, é crucial realizar uma cuidadosa avaliação, sobretudo para a exclusão ou confirmação de existência de um septo vaginal. Relativamente a melhorias nos resultados reprodutivos após metroplastia de Strassman, por diagnóstico de útero bicorno, Letterie relata taxas de sucesso, isto é, de partos de termo após o procedimento de 70–80%.[12]

Uma avaliação que cabe neste capítulo é a presença de septo vaginal em útero didelfo, pois pode causar transtornos no processo de menstruação das pacientes. Mesmo que este trabalho aborde o processo gestatório, algumas pinceladas neste aspecto podem ser lembradas.

Kim et al. [13] lembra que uma hemivagina obstruída em útero didelfo é uma anomalia de Müller causada por não-fusão lateral dos ductos mullerianos com obstrução assimétrica. Esta condição está quase sempre associada à agenesia renal ipsilateral. Vários sintomas clínicos, como dismenorréia grave, dor abdominal baixa, massa paravaginal mucopurulenta e sangramento intermenstrual, que dependem da existência de comunicações uterinas ou vaginais, também foram discutidos.

A excisão do septo vaginal é o tratamento de escolha para uma obstrução vaginal unilateral. Contudo, a excisão do septo vaginal com tesoura e subsequente anastomose da mucosa vaginal são muitas vezes difíceis de executar em meninas por causa de

pequenas dimensões vaginais. Além disso, a himenectomia deve ser realizada para esta intervenção.

Apareceram vários relatórios sobre a ressecçao do septo vaginal usando histeroscopia, colocando em cheque a via transvaginal. No estudo destes autores, a ressecção histeroscópica do septo vaginal foi realizada sob orientação transabdominal pela ultrassonografia para preservar a integridade do hímen.

Na literatura nacional, Percope & Aquino[14] citam complicações que acontecem na adolescência apresentando intercorrências consequentes a demora no reconhecimento desta associação de transtornos mullerianos. No consultório do pediatra aparecem meninas com piohematocolpo com grande risco de complicações agudas, como piossalpingites ou pelviperitonites, bem como complicações a longo prazo, como endometriose, aderências pélvicas e risco aumentado de abortamento ou infertilidade.

Outra forma de se diagnosticar de forma precoce as malformações mullerianas é através de um inquérito propedêutico o qual deve sempre ser realizado quando se tem uma agenesia renal. Uma revisão detalhada deste tema foi feita por Acien & Acien[15] na literatura espanhola.

Os autores se propuseram a analisar as patologias ginecológicas e anomalias extragenitais associadas à agenesia renal unilateral (ARU) e a possível origem dessas anomalias congênitas. O estudo foi realizado com 276 mulheres que apresentavam malformações geniturinárias e haviam sido submetidas à histerossalpingografia (e / ou laparoscopia) e pielografia com imagens disponíveis para revisão. Um total de 60 mulheres foram identificadas com malformações genitais e ARU congênita e 216 casos de controle de mulheres com alteração no trato genital e ambos os rins presentes. Todos os casos foram categorizados de acordo com a classificação clínico-embriológica já descrita.

Os resultados mostraram que a ARU foi geralmente associada à agenesia de todos os derivados da crista urogenital no mesmo dimidio, mais comum à esquerda, ou anomalias mesonéfricas distais, tal como útero duplo com hemivagina cega ou atresia cérvico-vaginal unilateral, mais frequentemente à direita. A associação mais comum de co-malformação é agenesia renal com útero unicorno, didelfo e unicorno.

Os autores concluíram que a ARU e as principais malformações uterinas são frequentemente relacionadas, e indivíduos com útero bicorno ou didelfo têm endometriose mais frequentemente do que aqueles sem agenesia renal. Essas malformações que parecem ser causadas por alterações no ducto mesonéfrico, levando

a agenesia renal, anomalias vaginais ipsilaterais e falha da função de indução dos ductos de Wolff nos ductos de Müller, causando malformações.

Mas infelizmente, em nosso país, com frequência significativa, estas malformações mullerianas são descobertas acidentalmente como em cesariana. Um exemplo é notificação de Isango et al.[16], que mesmo reconhecendo que esta descoberta é eventual quando se realiza um exame para outra finalidade. Como a gestação transcorre normalmente, estas malformações podem passar despercebida se não houver um pré-natal de qualidade. Os autores relatam um caso de um útero bicorno descoberto inesperadamente durante uma cesariana realizada em caráter de urgência devido uma distocia hipercinética, em uma multípara de 30 anos de idade.

Em raras situações o prognóstico materno e fetal são bons, como no relato de caso de Badalotti et al.[17] O caso relatado mostra uma paciente de 34 anos, nuligesta, sem queixas ginecológicas. Em uma ultrassonografia tridimensional evidenciou duplicação um útero septado completo e duplicação cervical verdadeira. Após o diagnostico, houve uma gestação não esperada, que evoluiu sem intercorrência. Realizada cesárea com 37 semanas de idade gestacional. Saída de recém-nascido vivo, único, sexo feminino, chorando. Esse caso ilustra uma gestação espontânea, sem intercorrências, em uma rara anomalia, cujo impacto reprodutivo ainda não está totalmente elucidado.

Existem as raridades como a descrita por Zundel et al.[18], que Relatam um caso de doença de Hirschsprung com agenesia colônica total e ânus imperfurado em uma recém nascida do sexo feminino. Além disso, tinha também um útero bicorno e um único rim. A combinação apresentada de patologias nunca foi descrita antes. Essas malformações geram um grande impacto na fertilidade na paciente.

Outro exemplo de associação das malformações ginecológicas com outras deformidades foi observado por Coskun et al.[19] que apresentaram um caso de defeitos müllerianos associados a outras anomalias, incluindo agenesia de rins ipsilaterais, duplicação da veia cava inferior, bifurcação aórtica de alto nível e má rotação intestinal.

Tratava-se de jovem de 16 anos que foi submetida a uma excisão do septo vaginal como medida principal, com melhora dos sintomas causados por defeito mulleriano. Após uma incisão no septo vaginal, uma grande quantidade de líquido cor de chocolate foi drenada e as dimensões do útero direito foram diminuídas. Então o septo vaginal foi extirpado completamente com visualização de um segundo colo.

Os autores concluem que o útero didelfo com hemivagina obstruída está quase

sempre associado à agenesia renal ipsilateral e à obstrução. A duplicação da veia cava inferior associada a anomalias müllerianas é uma condição extremamente rara. Além disso, o caso apresentado também apresentava uma bifurcação aórtica. Até onde sabemos, este é o primeiro caso a incluir todas essas anomalias. [4]

## CONCLUSÃO

Fazer o diagnóstico de uma malformação uterina como, por exemplo, o útero didelfo apenas na gestação ou durante o parto, é extremamente tardio. Isso demonstra o quanto essas anomalias são subdiagnosticadas. A ocorrência de gestação com recém-nascido vivo é rara, e aumenta a morbidade cirúrgica, comprometendo assim o binômio materno-fetal.

A associação das malformações mullerianas com anomalias renais é bastante comum, e sempre deve ser lembrado pelo médico. Assim, a inter-relação de anomalias genitourinário não passará despercebida como o caso relatado nesse trabalho.

## REFERÊNCIAS


1. Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. Womens Health (Lond). 2010; 6(3): 443-461.
2. [homepage na Internet]. Embriologia do aparelho genital feminine. [Acesso em: 01/03/2019]. Disponível em. http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_02.pdf
3. Jindal G, Kachhawa S, Meena GL, Dhakar G. Uterus didelphys with unilateral obstructed hemivagina with hematometrocolpos and hematosalpinx with ipsilateral renal agenesis. J Hum Reprod Sci. 2009; 2(2): 87-89.
4. Ferreira AC, Mauad Filho F, Nicolau LG, Gallarreta FMP, Paula WM, Gomes DC. Ultrasonografia tridimensional em Ginecologia: Malformações uterinasRadiol Bras. 2007; 40(2):131–136.
5. Buttram VC Jr, Gibbons WE. Müllerian anomalies: A proposed classification (an analysis of 144 cases). Fertil Steril.1979;32:40-6.
6. Heinonen PK. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2016;206:141–146.
7. Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. Radiology. 2004; 233(1):19-34.
8. Tomlin K, Barnes C, Van Leeuwen K, Williamson A. Three-Dimensional Technology to Diagnose Unilateral Cervical Atresia in Obstructive Hemivagina with Ipsilateral Renal Anomaly: A Case Report and Review of the Literature. Ped Adolesc Gynecol.2018;31:67-70.
9. Burgis J. Obstructive Müllerian anomalies: Case report, diagnosis, and Management. Am J Obstet Gynecol.2001;185(2):338-42.
10. Jindal G, Kachhawa S, Dhakar G. Uterus didelphys with unilateral obstructed hemivagina with hematometrocolpos and hematosalpinx with ipsilateral renal agenesis. J Hum Reprod Sci. 2009; 2(2): 87-89.

11. Piña-Garcia A, Afrashtehfar C. Útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral como presentación de un caso de síndrome de Herlyn-Werner-Wünderlich. Revisión de la bibliografia. Ginecol Obstet Mex 2013;81:616-620
12. Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. Reprod Biomed Online. 2011; 23(1):40-52.
13. Kim TE, Lee GH, Choi YM, Jee BC, Ku S, Suh Cs et al. Hysteroscopic Resection of the Vaginal Septum in Uterus Didelphys with Obstructed Hemivagina: A Case Report. Korean Med Sci.2007;22:766-9.
14. Percope FL, Aquino JHW. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich um diagnóstico que precisamos conhecer. Adolesc Saude.2008;5(3):2-6.
15. Acién P, Acién M. Unilateral renal agenesis and female genital tract pathologies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(11):1424-31.
16. Isango YD, Mukuku O, Ilunga PM, Kasingi CN, Nsambi J, Kabamba C et al. Utérus bicorne bicervical perméable: découverte fortuite lors d'une césarienne d'urgence chez une multipare lushoise, Pan African Med J.2013;15:75.
17. Badalotti M, Arent A, Monteggia V, Machado J, Petracco R, Petracco A. Septo uterino, duplicação cervical e septo vaginal: relato de rara malformação mülleriana com gestação a termo. Rev Bras Ginecol Obstet.2007;29(11):588-92.
18. Zundel S, Obermayr F, Schaefer JF, Fuchs J. Hirschsprung disease associated with total colonic agenesis and imperforate anus--case report and review of the literature. J Pediatr Surg. 2010 ; 45(1):252-4.
19. Coskun A, Okur N, Ozdemir O, Kiran G, Arykan DC. Uterus didelphys with an obstructed unilateral vagina by a transverse vaginal septum associated with ipsilateral renal agenesis, duplication of inferior vena cava, high-riding aortic bifurcation, and intestinal malrotation: a case report. Fert Steril.2008;90(5):2006e09-10.

# FRATURAS TRANSTROCANTÉRICAS: UM ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS DIFERENTES TÉCNICAS DE TRATAMENTO ATUAIS

*INTERTROCHANTERIC FRACTURES: A COMPARATIVE REVIEW ON TREATMENT TECHNIQUES*

***Bruno Benez[1]; Marco Antônio N. Mibielli[2]***

Descritores: Fraturas transtrocantéricas; Fixação intramedular, Fixação extramedular;
Keywords: Intertrochanteric Fractures; Intramedullary Fixation; Extramedullary Fixation.

**RESUMO**

**Introdução:** A extremidade proximal do fêmur é conhecidamente uma região susceptível a traumas. Trocânter maior e menor é a designação dada a cada uma das proeminências ósseas da parte superior do fêmur. Uma fratura localizada nessas proeminências é considerada fratura transtrocantérica e seu manejo pode variar de acordo com as diretrizes ortopédicas vigentes. **Objetivo:** Identificar as condutas adotadas nacional e internacionalmente no que diz respeito à abordagem de fraturas transtrocantéricas, observando as principais técnicas recentemente utilizadas e os resultados obtidos com cada uma delas. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos indexados nas bases de dados "Scielo","NCBI", "PubMed", Medline e "Web of Science" utilizando a seguinte combinação de palavras-chave: "fraturas transtrocantéricas", "fixação intramedular, fixação extramedular". Foram encontrados 487 artigos e selecionados 32, nos idiomas português e inglês devido ao conteúdo pertinente ao objetivo do trabalho. **Resultados:** Muitos dispositivos foram lançados para tratar fraturas transtrocantéricas. Com relação a fraturas estáveis as principais recomendações convergem para o uso do Sliding Hip Screw/Dinamic Hip Screw (SHS/DHS) ,reconhecendo também os resultados positivos com o uso de Proximal Femur Nail Antirotation (PFNA). No caso de fraturas instáveis se observa ampla gama de abordagens recaindo as principais orientações sobre o uso de dispositivos intramedulares e ainda artroplastia. Vale notar que diversos outros fatores além do tipo de fratura contribuem para a recomendação deste ou daquele dispositivo, tais fatores estão descritos ao longo deste trabalho. **Conclusão:** Com base nos artigos analisados foi possível observar que cada dispositivo proporciona melhores ou piores

[1] Discente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO
[2] Docente do Curso de Graduação em Medicina UNIFESO

resultados de acordo com o tipo de fratura acometida. Logo, cabe aos cirurgiões ortopédicos avaliarem toda somatória de fatores envolvidos para escolher aquele que mais adequado ao seu paciente.


## ABSTRACT

**Background:** The proximal extremity of the femur is known to be a region susceptible to trauma. Major and minor trochanter is the designation given to each of the bony prominences of the upper femur. A fracture located in these proeminenals is considered transtrochanteric fracture and its management may vary according to the current orthopedic guidelines. **Aims:** To evaluate the conduct adopted nationally and internationally with regard to the approach of transtrochanteric fractures, observing the main techniques recently used and the results obtained with each one of them. **Methods:** Bibliographic review of articles indexed in the Scielo, NCBI, PubMed, Medline and Web of Science databases using the following combination of keywords: "transtrochanteric fractures", "intramedullary fixation, extramedullary fixation". Were found 487 articles and selected 32, in the Portuguese and English languages due to the content pertinent to the purpose of the work. **Results:** Many devices have been launched to treat transtrochanteric fractures, for stable fractures the main recommendations converge for the use of the Sliding Hip Screw / Dinamic Hip Screw (SHS / DHS), also recognizing the positive results with the use of Proximal Femur Nail Antirotation (PFNa). In the case of unstable fractures, a wide range of approaches is observed, with the main guidelines considering the use of intramedullary devices and yet arthroplasty. It is worth noting that several other factors besides the type of fracture contribute to the recommendation of this or that device, such factors are described throughout this work. **Conclusion:** Based on the analyzed articles, it was possible to observe that each device provides better or worse results according to the type of fracture involved. Therefore, it is the responsibility of the orthopedic surgeons to evaluate all the sum of the factors involved in choosing the one that best suits their patient.


## INTRODUÇÃO

A extremidade proximal do fêmur é conhecidamente uma região susceptível a traumas. Trocânter maior e menor é a designação dada a cada uma das proeminências ósseas da parte superior do fêmur. Uma fratura localizada entre tais proeminências é considerada fratura transtrocantérica e seu manejo pode variar de acordo com a diretrizes ortopédicas vigentes [1].

As fraturas transtrocantéricas são classificadas como extracapsulares e ocorrem entre o pequeno trocânter, local onde se insere o músculo iliopsoas, e o grande trocânter, local de inserção do músculo glúteo médio e glúteo mínimo. Mais comum em idosos, a incidência de tais fraturas se mostra em ascensão reproduzindo o cenário que vigora de envelhecimento da população mundial [2]. Sua representatividade é tamanha que nos dias de hoje elas perfazem quase a metade das fraturas do quadril diagnosticadas mundialmente [3]. No Brasil, uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde através do Sistema Único de Saúde (SUS), constatou que 90% dos recursos destinados às doenças ortopédicas são reservados para cerca de nove condições de saúde, estando entre elas as fraturas transtrocanterianas [4]. Esse dado traduz a relevância desse trabalho em questão, uma vez que analisa as principais condutas utilizadas na atualidade, condutas essas que acarretam impactos socioeconômicos para a toda sociedade.

No ano de 2000, Melton e Riggs[5] observaram a incidência cumulativa de fraturas na extremidade proximal do fêmur bem como no terço distal do rádio. Constatou-se que as primeiras aumentavam exponencialmente, enquanto as fraturas de Colles apresentavam crescimento linear. A explicação para tal índice reside no fato de que a diminuição da densidade mineral óssea tem influência direta nessas fraturas, especialmente nas lesões proximais de fêmur. Tal dado foi quantificado meses depois através de medidas densitométricas por Mazess [6].

Os fatores por trás dessas fraturas são o resultado de forças diretas e indiretas envolvendo a extremidade proximal do fêmur. Geralmente estão associadas a quedas de própria altura, confirmando assim o papel da redução da densidade mineral óssea e osteoporose nesse tipo de acometimento [7]. Vale mencionar o papel do trauma de alta energia levando à fraturas transtrocantéricas, apesar desta condição ser considerada rara.

A conduta na abordagem inicial dos pacientes que apresentam este tipo de lesão deve levar em conta não apenas a avaliação biomecânica da fratura em si, mas todas as comorbidades que possivelmente contribuíram para que esta viesse a ocorrer, tais como a pré-existência de artrites, qualidade óssea e outros fatores [8].

Para diagnosticar tais fraturas se faz necessário o uso de exames de imagem, sendo a radiografia o exame de escolha. A principal incidência para avaliação é a anteroposterior “AP” do lado do quadril afetado, mas também podem ser utilizadas para complementação a incidência lateral “cross-table” ou a lateral “frog-leg”. A tração com

rotação interna do membro afetado em radiografia AP pode auxiliar na delimitação do padrão de fratura caso algum deslocamento significativo tenha ocorrido. A tomografia computadorizada também é empregada em alguns casos quando se faz necessário avaliar a lesão com maiores detalhes. Deste modo, os exames de imagem são imprescindíveis não apenas para se diagnosticar a lesão, mas também para avaliação e planejamento pré-operatório [9].

Apesar de serem observadas taxas de cura com métodos conservadores, o tratamento atual das fraturas transtrocantéricas envolve preferencialmente intervenção cirúrgica. Este dado se justifica pois o longo período de internação, inatividade, tração junto ao leito e imobilização prolongada inerentes aos primeiros métodos acarretam morbidade e mortalidade superiores a abordagem cirúrgica [10,11]. Tal informação está alinhada com resultados observados em um estudo coorte realizado no ano de 2017 no Brasil, onde se verificou uma taxa de mortalidade de 11,9% durante a internação de pacientes com fraturas de quadril [12].

Para lançar mão do tratamento cirúrgico deve-se ainda avaliar o tipo de lesão transtrocantérica. Atualmente uma das classificações mais utilizadas é aquela que divide as fraturas em estáveis ou instáveis de acordo com o grau de cominução do córtex póstero medial à fratura. Fraturas estáveis são ausentes de cominução, diferentemente das fraturas instáveis que apresentam esta característica, um fato que define modificação de abordagem e que acarreta pior prognóstico [8].

## OBJETIVOS

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo principal identificar as condutas adotadas nacional e internacionalmente no que diz respeito a abordagem de fraturas transtrocantéricas, observando as principais técnicas recentemente utilizadas e os resultados obtidos com cada uma delas.

## METODOLOGIA

Foram pesquisados nos meses de novembro e dezembro de 2018, artigos e periódicos das principais base de dados ligadas a área da saúde, dentre elas “Scielo”,“NCBI”, “PubMed”, Medline e “Web of Science” utilizando a seguinte combinação de palavras-chave: “fraturas transtrocantéricas”, “intertrochanteric fractures”, “fixação intramedular, fixação extramedular”, “intramedullary nail and extramedullary fixation”, “proximal femoral nail antirotation (PFNA)”, “proximal femoral nail (PFN)”, “Gamma nail”, “dynamic hip screw (DHS)”, e “Percutaneous Compression Plate PCCP”.

Foram incluídos apenas os estudos nacionais e internacionais que contemplaram os seguintes critérios: (1) estudos relacionados especificamente a fraturas de quadril; (2) estudos randomizados, prospectivos, retrospectivos e multicêntricos; (3) estudos realizados entre os anos de 2010 e 2018. Critérios de exclusão seguiram os critérios: Determinados tipos de estudo, tais como “comentário”, “carta”, e “estudo de caso”. Todos estudos foram avaliados para que não houvesse repetição de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

O tratamento das fraturas transtrocantéricas difere das demais fraturas da extremidade proximal do fêmur devido a fatores tais como suporte mecânico e ambiente altamente vascularizado. Em função desta elevada vascularização local, o risco de osteonecrose é mínimo, fato esse que resulta em menor necessidade de artroplastia [8].

Com o passar dos anos observou-se o surgimento de dispositivos cada vez mais avançados, e atualmente dispomos de ampla gama de possibilidades para corrigir esse tipo de lesão. A partir da década de 80’ é observado o aumento no número de trabalhos científicos que tiveram como objetivo quantificar e comparar diferentes tipos de abordagem no tratamento desse tipo de fratura [5]. Podemos hoje dividir tais abordagens em dois grandes grupos: abordagens de fixação intramedular e extramedular. Assim, devido ao grande número de dispositivos e práticas cirúrgicas atuais, este estudo apresentará as conclusões obtidas com cada tipo de abordagem [8].

Um ensaio prospectivo randomizado (grau I de evidência) realizado no ano de 2010 no Reino Unido avaliou a utilização de parafusos cefálicos intramedulares Gamma comparativamente ao uso do dispositivo extramedular DHS/SHS (Sliding Hip Screw). Neste estudo foram avaliados 210 pacientes que apresentavam fraturas do tipo AO/OTA 31-A2 (fraturas instáveis). Os métodos de avaliação foram; necessidade de reabordagem no primeiro ano, mortalidade, demanda transfusional, período de internação e alterações de mobilidade. A conclusão obtida foi que o SHS deve ser considerado o padrão-ouro neste tipo de abordagem uma vez que os resultados obtidos com ambos equipamentos foram similares e pelo fato de o SHS apresentar menor custo [13].

Embora o estudo britânico tenha apontado que o uso de DHS/SHS compõe alternativa segura para o tratamento de fraturas instáveis, deve-se ter em mente que os resultados não levavam em conta o grau de acometimento osteoporótico do paciente. Assim, meses depois Windolf observou um alto índice de falha do DHS/SHS em pacientes com valores de densidade mineral óssea em torno de 290 mg/cm3 [14].

É digno de nota que no mesmo ano, foi publicado um estudo que analisava retrospectivamente 3066 paciente que foram tratados com o uso de Gamma nails, e como conclusão observou-se que tal método de fixação é seguro por acarretar baixa taxa de complicações (6,2%) [15].

Em 2011 um estudo norte americano comparou duas práticas de fixação extramedulares, a utilização de dispositivos SHS frente ao uso de placa de compressão percutânea (PCCP/Gottfried technique). De modo prospectivo, cego e randomizado este estudo avaliou 66 pacientes com fraturas estáveis e instáveis. Metade dos participantes no estudo receberam SHS e a outra metade PCCP. Os parâmetros de avaliação também seguiram os critérios: necessidade de reabordagem no primeiro ano, mortalidade, demanda transfusional, período de internação e alterações de mobilidade. A conclusão deste estudo mostrou que o uso de PCCP reduziu o tempo intraoperatório e perda sanguínea. Este estudo também apresenta grau I de evidência [16].

Outro dispositivo também extramedular foi colocado em pauta no ano de 2012, era o sistema dinâmico de quadril helicoidal ou DHHS. Este instrumento difere do DHS/SHS naquilo que diz respeito ao preparo de inserção, uma vez que não demanda alargamento da cabeça femural. Tal fato garante maior preservação de massa óssea e ainda requer menos torque para a inserção do parafuso helicoidal. A placa associada tem opções de travamento para permitir a fixação do parafuso no eixo femoral, diminuindo assim a chance de a placa ser deslocada. O estudo foi prospectivo e comparativo com as placas SHS, contou com um número amostral de 431 pacientes e por fim revelou resultados similares entre as duas práticas. Vale nota que até aquele momento se dispunha de poucos dados a respeito do uso de sistemas DHHS [17]. Ainda neste ano, um estudo elaborado com modelos ósseos sintéticos avaliou que a placa DHHS foi superior em resistir deslocamentos verticais ou rotacionais [18].

No ano de 2013 foi a vez de dispositivos intramedulares serem comparados entre sí. Foram estudados de forma progressiva e randomizada 87 pacientes, dos quais 45 receberam abordagens com parafusos femorais proximais antirotação (PFNA) e 42 foram tratados com sistema de estabilização reversa menos invasiva (LISS). A conclusão do estudo foi que ambas as práticas são efetivas no tratamento de fraturas intertrocantéricas, entretanto, o PFNA se mostrou superior ao demandar menor tempo cirúrgico e assegurar maior suporte de massa[19].

Ainda em 2013 foi publicado um estudo que avaliava duas práticas relacionadas a uma abordagem relativamente mais radical no que tange as fraturas transtrocantéricas.

Como mencionado anteriormente, a necessidade de artroplastia em fraturas transtrocantéricas não é evento primordial no manejo deste tipo de lesão. Mas em determinadas situações tais como acentuado processo osteoporótico e fraturas instáveis de alta complexidade, esse tipo de conduta pode ser adotada. Desta forma, um artigo foi publicado por *Deniz Çankaya et al.* analisando a necessidade de cimentação óssea na artroplastia para tratamento de fraturas transtrocantéricas instáveis em idosos. O estudo prospectivo contou com 86 pacientes e revelou que tal abordagem sem a utilização de cimento ósseo é confiável e infere menor tempo intraoperatório, menor perda sanguínea e menor mortalidade perioperatória, embora que a prática cimentada garanta melhor capacidade de marcha no curto prazo [20].

Continuando na linha de fraturas transtrocantéricas instáveis complexas, um estudo foi publicado no ano seguinte, em setembro de 2014, tendo como objetivo comparar o uso de placas DHS (SHS) com a prática de artroplastia. Em sua pesquisa prospectiva *Ebrahim Ghayem Hassankhani et al*. acompanhou 80 pacientes idosos que receberam ambos tipos de tratamento e observou que em termos de perda sanguínea média, duração da operação e tempo de internação, não houve diferença significativa, garantindo assim a artroplastia como prática alternativa em casos de idosos [21].

Em novembro de 2014, foi feito um estudo para avaliar o impacto do PFNA em fraturas estáveis e instáveis, e, analisando prospectivamente 115 pacientes tratados com PFNA chegou-se a conclusão que este dispositivo apresenta estabilização mais fraca em fraturas instáveis se comparado com sua utilização em fraturas estáveis [22].

Em 2015 diversos trabalhos foram publicados por departamentos renomados internacionalmente abordando diferentes condutas nessas fraturas. Dentre esses, um traz uma comparação biomecânica realizada em ossos sintéticos especificamente projetados para análise. Este estudo, avaliou as principais formas de fixação utilizadas para o tratamento de fraturas transtrocantéricas instáveis. Dois tipos de implantes foram testados: a haste intramedular proximal e a placa de bloqueio femoral anatômica. A carga axial foi aplicada aos modelos de fratura através da cabeça femoral por uma máquina de teste de material, e as propriedades biomecânicas dos tipos de implantes foram comparadas. O resultado alcançado com essa análise foi que o uso da haste intramedular proximal do fêmur proporciona maior estabilidade e permite a sustentação precoce do peso quando comparado com a placa de bloqueio femoral anatômica [23].

Na Turquia buscou-se comparar em um estudo randomizado e prospectivo o uso de hastes intramedulares proximais, comparando-as com a abordagem artroplástica.

Concluiu-se que embora os casos tratados com hemiartroplastia tenham alcançado um satisfatório nível de atividade, os casos com haste intramedular proximal do fêmur alcançaram um nível comparável de atividade dentro de um período de tempo mais curto [24].

As hastes intramedulares foram objeto de pesquisa também para um grupo de pesquisadores indianos, os quais compararam o uso de hastes femorais proximais helicoidais (PFN Helicoidal) e hastes femorais proximais em parafuso (PFN). Cerca de 77 pacientes com idade acima de 50 anos e que apresentavam fraturas transtrocantéricas instáveis foram avaliados de forma randomizada. A escolha de pacientes com idade acima de 50 anos foi intencional, uma vez que o fator osteoporótico estava sendo também avaliado. A conclusão obtida foi que tanto o PFN como o PFN helicoidal são implantes eficazes no tratamento de pacientes com fraturas instáveis e portadores de osteoporose, podendo ambos ser dispositivos de escolha para os mesmos [25].

Pacientes com idade mais avançada também foram analisados por *Mustafa Celiktas et al.*, que em seu coorte prospectivo contou um número amostral de 54 pacientes portadores de fraturas instáveis. Estes pesquisadores buscaram mensurar o desempenho da artroplastia com preservação calcar realizada nesses pacientes, muitos deles com processos osteoporóticos significativos e com elevado risco para uma segunda reabordagem. Chegou a conclusão que houve aumento no score de mobilidade dos pacientes com baixo índice de falha, logo, se trata de boa prática na abordagem de tais pacientes [26].

Em 2016 uma pesquisa realizada na China comparou os efeitos curativos do tratamento com o uso de PFNA e DHS. 108 pacientes com idades entre 60 e 92 foram avaliados de forma retrospectiva e se verificou que houve diferenças estatisticamente significativas no tempo operatório médio, perda sanguínea, tempo de recuperação da fratura e ainda, na incidência de complicações pós-operatórias entre os dois grupos; sendo que aqueles tratados com PFNA apresentaram os melhores resultados [27].

Os mesmos dispositivos da pesquisa chinesa em 2016, foram também avaliados pelos italianos em 2017. Através de análise prospectiva, 140 pacientes foram avaliados, 71 que receberam PFNA e 69 que receberam DHS. O resultado que se obteve foi semelhante ao do estudo anterior. O PFNa se mostrou mais eficaz em termos de tempo operatório médio, perda sanguínea, tempo de recuperação da fratura e principalmente na capacidade de suportar peso parcial ou total [28].

DHS foi novamente colocado à prova em maio do mesmo ano, quando *Xiaowei Huang et al.* os comparou ao uso de gama nails através de métodos de elemento finitos com protótipos em 3D. Os resultados observados foram que em fraturas instáveis o DHS se mostrou inferior ao Gama Nail pois o primeiro pode apresentar falha na preservação da região calcar, ocorrendo assim deslocamentos do dispositivo com maior facilidade [29]. Ainda em 2017 foi publicado uma pesquisa que comparava DHS com placas de compressão femorais proximais de bloqueio chegando à conclusão que ambas apresentam resultado satisfatório no que diz respeito a resultados funcionais [30].

Em junho de 2017 foi publicado também uma análise entre fixações intramedulares e artroplastia. Em um estudo meta analítico, *Nie Boyuan et al.* observaram 1239 pacientes através de 11 estudos e concluiu que pacientes que receberam artroplastia apresentavam uma menor taxa de reoperação e menores complicações relacionadas a implantes, entretanto, o método de fixação intramedular se mostrou superior no que diz respeito a perda sanguínea, necessidades transfusionais e mortalidade no primeiro ano [31].

Por fim em 2018 um estudo na Índia voltou a comparar PFNa com o uso de DHS, porém desta vez em um universo restrito a fraturas transtrocantéricas estáveis. Tal estudo acompanhou 60 pacientes por 6 meses anotando os resultados funcionais apresentados pelos mesmos e concluiu que aqueles tratados com PFNa apresentaram melhora funcional significativamente maior em 6 meses de acordo com a escala de Harris, e ainda, este grupo apresentou menor índice de complicações [32].

## CONCLUSÕES

Como pode ser observado existem muitos trabalhos e estudos relacionados ao manejo dos pacientes que apresentam fraturas transtrocantéricas. O tema não apresenta apenas relevância científica, mas também social e econômica haja vista o número crescente de acometimento populacional atual.

A busca de dados, como mencionado, foi restrita aos últimos 8 anos com o intuito de abranger os dados mais atuais referentes ao tema. Os resultados obtidos foram muitos e a maioria deles obtidos de fonte comparatória entre dois tipos de dispositivos. Logo, nesta discussão serão expostos cada dispositivo e suas respectivas recomendações.

Antes de entrar nos dispositivos propriamente ditos, devemos ter em mente que alguns fatores podem influenciar na escolha de um ou outro dispositivo. Fatores como

condição clínica do paciente, índice de densidade mineral óssea, o padrão da fratura e habilidade do cirurgião podem influenciar diretamente na escolha.

Com base nas publicações atuais sobre o DHS, ficou evidente que este é o implante mais utilizado e extensivamente estudado de fraturas extracapsulares de quadril. As vantagens propostas do dispositivo são a facilidade de uso, baixo custo, baixa perda de sangue, menor taxa de reoperação e bom resultado funcional.

Estudos populacionais e biomecânicos mostraram resultados favoráveis ao uso do DHS, especialmente com fraturas intertrocantéricas estáveis. Deve-se lembrar também que a osteoporose tem se mostrado um fator importante predispondo a falha deste tipo de dispositivo. Desta maneira seria recomendável mensurar o índice de densidade mineral óssea do paciente antes da cirurgia para assim proceder com uma melhor conduta.

Embora sejam claras e comumente sabidas as vantagens apresentadas para o uso de DHS na abordagem dos pacientes, o uso recente de novos tipos de hastes intramedulares, tais como o PFNa, mostrou que pode haver superioridade deste segundo dispositivo, mesmo em se tratando de fraturas transtrocantéricas estáveis.

Com relação ao DHHS, sua principal vantagem é a de demandar menor perda de massa óssea e menor força de torque para inserção. Entretanto vale nota que os resultados comparativos com o uso de DHS convencional foram similares, exceto em estudos biomecânicos com óssos sintéticos, que assegurou ao DHHS maior resistência a deslocamentos verticais e rotacionais.

Ficou evidente que as hastes intramedulares, Gamma Nails, são dispositivos muito usados na América do Norte, e estudos europeus também mostraram tendência crescente do seu uso [33]. Vale mencionar que este dispositivo apresenta diversos tipos de design, mas a biomecânica permanece a mesma.

Esta revisão bibliográfica revelou que o uso de Gamma Nails é prática segura no tratamento de fraturas transtrocantéricas, principalmente nas fraturas instáveis. PFN, ou Gamma Nails de segunda geração, podem ser recomendados para o tratamento de lesões instáveis em pacientes portadores de osteoporose, assim como sua variante com peça de formato helicoidal.

O uso de Gamma nails de terceira geração, ou PFNa, devido ao fato de demandar menor tempo cirurgico e assegurar maior suporte de massa, este dispositivo se mostrou muito eficiente no tratamento de fraturas estáveis, uma vez que apresentou desempenho superior ao DHS no que diz respeito ao tempo operatório médio, perda sanguínea, tempo

de recuperação da fratura e ainda, na incidência de complicações pós-operatórias.

Quanto a hemiartroplastia, esta prática tem sido proposta por alguns autores como alternativa para fixação de fraturas transtrocantéricas. Geralmente é indicada para um selecionado grupo de pacientes, tais como aqueles que apresentam osteoartrite ipsilateral do quadril, artrite inflamatória, fratura instável com má qualidade óssea, fraturas negligenciadas e falhas de fixação interna.

Portanto, com base nos achados deste projeto de pesquisa conclui-se que cirurgiões ortopédicos que lidam com essas fraturas devem ter ciência dos dispositivos de fixação atuais, para que assim realizem a melhor abordagem para seus pacientes, considerando ainda as comorbidades e condições clínicas dos mesmos.

## REFERÊNCIAS


1. Olsson O. Alternative techniques in trochanteric hip fracture surgery: Clinical and biomechanical studies on the Medoff sliding plate and the Twin hook. Acta Orthopaedica Scandinavica. 2000; 71(5), 1–31.
2. Canto RST, Suzuki MSI, Tucci P, Belangero W, Kfuri M., Skaf AY. Fraturas Transtrocantéricas. Rev Assoc Med Bras 2011; 57(2): 121-125.
3. Sambandam SN, Chandrasekharan, J, Mounasamy V, & Mauffrey, C. Intertrochanteric fractures: a review of fixation methods. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology 2016, 26(4), 339–353.
4. Abreu ELS, Rodrigues SF. Eficácia do tratamento das fraturas transtrocanterianas com Dynamic Hip Screw com acesso minimamente invasivo. Revista Brasileira de Ortopedia, 2016, 51(2), 138–142.
5. Cordey J, Schneider M, Bühler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. Injury, 2000; 31, 56–93.
6. Mazess RB, Cordey J, Schneider M, Buhler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. Injury 31 (Suppl): 56-61, 2000.
7. Della Rocca GJ, Moylan KC, Crist BD, et al. Comanagement of geriatric patients with hip fractures: a retrospective, controlled, cohort study. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2013 Mar. 4(1):10-5.
8. Kaplan K, Miyamoto R, Levine BR, Egol KA, Zuckerman JD. Surgical management of hip fractures: an evidence-based review of the literature. II: intertrochanteric fractures. J Am Acad Orthop Surg. 2008 Nov. 16(11):665-73.
9. Kellam JF. Intertrochanteric Hip Fractures: practice essentials, anatomy, pathophysiology, etiology, epidemiology, prognosis. Medscape. 2018 Feb. 26
10. Rang M. Story of Orthopaedics. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 373-95.
11. Anglen JO, Baumgaertner MR, Smith WR, Tornetta Iii P, Ziran BH. Technical tips in fracture care: fractures of the hip. Instr Course Lect. 2008. 57:17-24
12. Edelmuth SVCL, Sorio GN, Sprovieri FAA, Gali JC, Ferrari Peron SF. Comorbidades, intercorrências clínicas e fatores associados à mortalidade em pacientes idosos internados por fratura de quadril. Rev bras ortop . 2018; 53(5):543–551

13. Barton T M, Gleeson R, Topliss C, Greenwood R, Harries WJ, Chesser TJA. Comparison of the Long Gamma Nail with the Sliding Hip Screw for the Treatment of AO/OTA 31-A2 Fractures of the Proximal Part of the Femur. The Journal of Bone and Joint Surgery-American. 2010; Volume, 92(4), 792–798.
14. Windolf M, Braunstein V, Dutoit C, Schwieger K. Is a helical shaped implant a superior alternative to the Dynamic Hip Screw for unstable femoral neck fractures? A biomechanical investigation. Clin Biomech 2010; 24:59–64.
15. Bojan AJ, Beimel C, Speitling A, Taglang G, Ekholm C, Jönsson A. 3066 consecutive Gamma Nails. 12 years experience at a single centre. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010 11(1).
16. Yang E, Qureshi S, Trokhan S, Joseph D. Gotfried Percutaneous Compression Plating Compared with Sliding Hip Screw Fixation of Intertrochanteric Hip Fractures. The Journal of Bone and Joint Surgery-American. 2011 Volume, 93(10), 942–947.
17. O'Malley NT, Deeb AP, Bingham KW, Kates SL. Outcome of the Dynamic Helical Hip Screw System for Intertrochanteric Hip Fractures in the Elderly Patients. Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation, 2012; 3(2), 68–73.
18. Luo Q, Yuen G, Lau TW, Yeung K, Leung F. A Biomechanical Study Comparing Helical Blade with Screw Design for Sliding Hip Fixations of Unstable Intertrochanteric Fractures. The Scientific World Journal, 2013, 1–6.
19. Tao R., Lu Y, Xu H, Zhou ZY, Wang YH, Liu F. Internal Fixation of Intertrochanteric Hip Fractures: A Clinical Comparison of Two Implant Designs. The Scientific World Journal, 2013, 1–7.
20. Cankaya D, Ozkurt B, Tabak AY. Cemented calcar replacement versus cementless hemiarthroplasty for unstable intertrochanteric femur fractures in elderly. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2013; 19(6)
21. Hassankhani EG, Omidi-Kashani F, Hajitaghi H, Hassankhani GG. How to Treat the Complex Unstable Intertrochanteric Fractures in Elderly Patients? DHS or Arthroplasty. The archives of bone and joint surgery. 2014;2:174–179
22. Hélin M, Pelissier A, Boyer P, Delory T, Estellat C, Massin, P. Does the PFNA™ nail limit impaction in unstable intertrochanteric femoral fracture? A 115 case-control series. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2015; 101(1), 45–49.
23. Ozkan K, Türkmen I, Sahin A, Yildiz Y, Erturk S. A biomechanical comparison of proximal femoral nails and locking proximal anatomic femoral plates in femoral fracture fixation A study on synthetic bones. Indian Journal of Orthopedics; 2015, Vol.49 (3), 347-351.
24. Özkayın N, Okçu G, Aktuğlu K. Intertrochanteric femur fractures in the elderly treated with either proximal femur nailing or hemiarthroplasty: A prospective randomised clinical study. Injury, 2015; 46, S3–S8.
25. Bajpai J, Maheshwari R, Bajpai, A, Saini S. Treatment options for unstable trochanteric fractures: Screw or helical proximal femoral nail. Chinese Journal of Traumatology, 2015 18(6), 342–346.
26. Celiktas M., Togrul E, Kose O. Calcar Preservation Arthroplasty for Unstable Intertrochanteric Femoral Fractures in Elderly. Clinics in Orthopedic Surgery, 2015 7(4), 436.

27. Duan W, Wu Y, Liu G, Chen J. Comparison of the curative effects of PFNA and DHS fixation in treating intertrochanteric fractures in elderly patients. Biomedical Research 2017; 28 (6): 2717-2723
28. Carulli C, Piacentini F, Paoli T, Civinini R, Innocenti M. A comparison of two fixation methods for femoral trochanteric fractures: a new generation intramedullary system vs sliding hip screw. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017 Jan-Apr; 14(1): 40–47.
29. Xiaowei H, Baoqing Y, Yong G, Zexiang L. Biomechanical comparison of dynamic hip screw and Gamma nail for the treatment of unstable trochanteric fractures: a finite element study. Int J Clin Exp Med 2017;10(5):7867-7874
30. Agrawal P, Gaba S, Saubhik Das S, Singh R, Kumar A, Yadav G. Dynamic hip screw versus proximal femur locking compression plate in intertrochanteric femur fractures (AO 31A1 and 31A2): A prospective randomized study. J Nat Sci Biol Med. 2017 Jan-Jun; 8(1): 87–93.
31. Nie B, Wu D, Yang Z, Liu Q. Comparison of intramedullary fixation and arthroplasty for the treatment of intertrochanteric hip fractures in the elderly. Medicine, 2017; 96(27), e7446.
32. Rathva J, Patel V, Patel M, Nalge S. Choice of implant in stable intertrochanteric fracture femur: PFNA vs DHS. International Journal of Orthopaedics Sciences. 2018, Volume 4 Issue 3
33. Matre K, Havelin LI, Gjertsen JE, Vinje T, Espehaug B, Fevang JM. Sliding hip screw versus IM nail in reverse oblique trochanteric and subtrochanteric fractures. A study of 2716 patients in the Norwegian Hip Fracture Register. Injury 2013; 44:735–742

# ESTRONGILOIDÍASE DISSEMINADA EM PACIENTE COM INFECÇÃO POR HTLV I/II: UM RELATO DE CASO

## *DISSEMINATED STRONGYLOIDIASIS IN PATIENT WITH HTLV I/II INFECTION: A CASE REPORT*

***Mauro de A. M Júnior[1]; Mailson da C. Melo[2]; Luciana V. Pereira[3]***

Descritores: Strongyloides stercoralis; Estrongiloidíase; Infecções por HTLV-I; Infecções por HTLV- II; Relatos de Casos
Keywords: Strongyloides Stercoralis; Strongyloidiasis; HTLV-I Infections; HTLV-II Infections; Case Reports.

**RESUMO**

**Introdução:** O *Strongyloides stercoralis* é um nematódeo intestinal com altas taxas de prevalência em todo o mundo, a taxa de incidência no Brasil gira em trono de 13%. **Objetivos:** Relatar o caso de um paciente com infecção por HTLV I/II que evoluiu com disseminação da infecção pelo *Strongyloides stercoralis*. Além de descrever os dados presentes na literatura relacionados à epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo relato de caso, em que os dados foram coletados por meio da análise de prontuário do HCTCO. **Resultados:** Paciente de 50 anos de idade apresentou quadro inicial de astenia, perda ponderal, diarreia e vômitos pós-prandiais, foi internado na UPA e transferido ao HCTCO. Foi realizado antibioticoterapia de amplo espectro por um total de 20 dias, o paciente manteve leucocitose, além de apresentar alterações radiológicas em pulmão (derrame pleural) e trato gastrointestinal (colite e enterite), foi confirmada a infecção por HTLV I/II e coinfecção por Strongyloides stercoralis, levando finalmente o paciente a óbito, demonstrando a letalidade do acometimento disseminado desta doença. **Conclusão:** A hipótese diagnóstica de infecção por Strongyloides stercoralis deve sempre ser aventadas em casos de acometimento intestinal arrastado, não obtenção de resposta satisfatória com antibioticoterapia, e/ou em casos de coinfecções que possam cursar com imunossupressão. A abordagem diagnóstica e terapêutica eficiente se torna necessária para reduzirmos a mortalidade destes pacientes.

**ABSTRACT**

**Background:** Strongyloides stercoralis is a gut nematode with high prevalence rates

[1] Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO
[2] Residente em Clínica Médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano - HCTCO
[3] Profª do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

worldwide, the incidence rate in Brazil revolves around 13%. **Aims:** To report the case of a patient with HTLV I / II infection who evolved with dissemination of the Strongyloides stercoralis infection. In addition, were described the data present in the literature related to epidemiology, clinical aspects, diagnosis, differential diagnosis and treatment. **Methods:** This is a retrospective case-control study, in which the data were collected through the HCTCO medical record analysis**. Results:** A 50-year-old patient presented initial symptoms of asthenia, weight loss, diarrhea and postprandial vomiting, was admitted to the Emergency Unit and transferred to HCTCO. A broad spectrum antibiotic therapy was performed for a total of 20 days, the patient maintained leukocytosis, besides radiological changes in lung (pleural effusion) and gastrointestinal tract (colitis and enteritis), HTLV I / II infection and co-infection were confirmed by Strongyloides stercoralis, finally leading the patient to death, demonstrating the lethality of the widespread involvement of this disease. **Conclusion:** The diagnostic hypothesis of Strongyloides stercaralis infection should always be considered in cases of entrained intestinal involvement, not having a satisfactory response with antibiotic therapy, and / or in cases of co-infections that may occur with immunosuppression. The efficient diagnostic and therapeutic approach is necessary to reduce the mortality of these patients.

## INTRODUÇÃO

O termo estrongiloidíase, que é utilizado para indicar a presença de uma infeção pelo *Strongyloides stercoralis*, foi descrito pela primeira vez por Bavay e Normand em 1876 em Toulon na França.[1] O *S. stercoralis* é um nematódeo intestinal encontrado ao longo de todo o mundo nas regiões tropical e subtropical, principalmente em países com más condições sanitárias.[1, 2] É estimado que no mundo cerca de 370 milhões de pessoas estejam infectadas e no Brasil, a prevalência é de 13% (IC95% 12.0%-14.2%).[3]

São descritas mais de 50 espécies de estrongiloides, mas apenas duas são capazes de infectar seres humanos: *S. stercoralis* e *S. fuelleborni*. Esta última não é encontrada no Brasil.[1, 4]

Alguns fatores de risco como etilismo, infecção pelo HIV, uso de corticosteroides e infecção pelo HTLV-I estão associados ao desenvolvimento da doença, sendo os dois últimos mais relacionados à hiperinfecção e disseminação.[1]

As principais manifestações clínicas encontradas no quadro agudo da doença são: larva currens (corresponde à migração do S. stercoralis pela intraderme); prurido principalmente em região plantar de membro inferior; tosse e sibilo; febre baixa;

epigastralgia; diarreia; náuseas e vômitos. Já dentre as encontradas na doença crônica destacam-se: larva currens (mais frequente nesta fase da doença); desconforto abdominal; diarreia intermitente (com períodos de constipação); náuseas e vômitos (menos frequentes); perda de peso e urticária crônica.[2, 3, 5]

O diagnóstico de Estrongiloidíase deve ser sempre suspeitado na presença de quadro clínico, eosinofilia ou exame sorológico compatível. Já o diagnóstico definitivo é feito a partir do encontro de larvas do *S. stercoralis* nas fezes. Os métodos geralmente utilizados para tal detecção são a microscopia direta e a técnica de Kato-Katz, ambos considerados inadequados para a pesquisa do *S. stercoralis*. Portanto, para aumentar a sensibilidade, é necessário a coleta de amostras seriadas das fezes.[1, 6]

O tratamento de quadros não complicados pode ser realizado com uso de Ivermectina 200 µg/kg por via oral em dose única. Nos quadros complicados onde o paciente não tolera ou não responde ao tratamento pela via oral, tem-se utilizado a via subcutânea com sucesso no controle do quadro infeccioso.[1, 7]

## OBJETIVOS

### Objetivo Primário:

Relatar o caso de um paciente com HTLV I/II que evoluiu com disseminação da infecção pelo *Strongyloides stercoralis*.

### Objetivos Secundários:

Discutir epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, diagnóstico diferencial e manejo da estrongiloidíase e suas variantes clínicas;

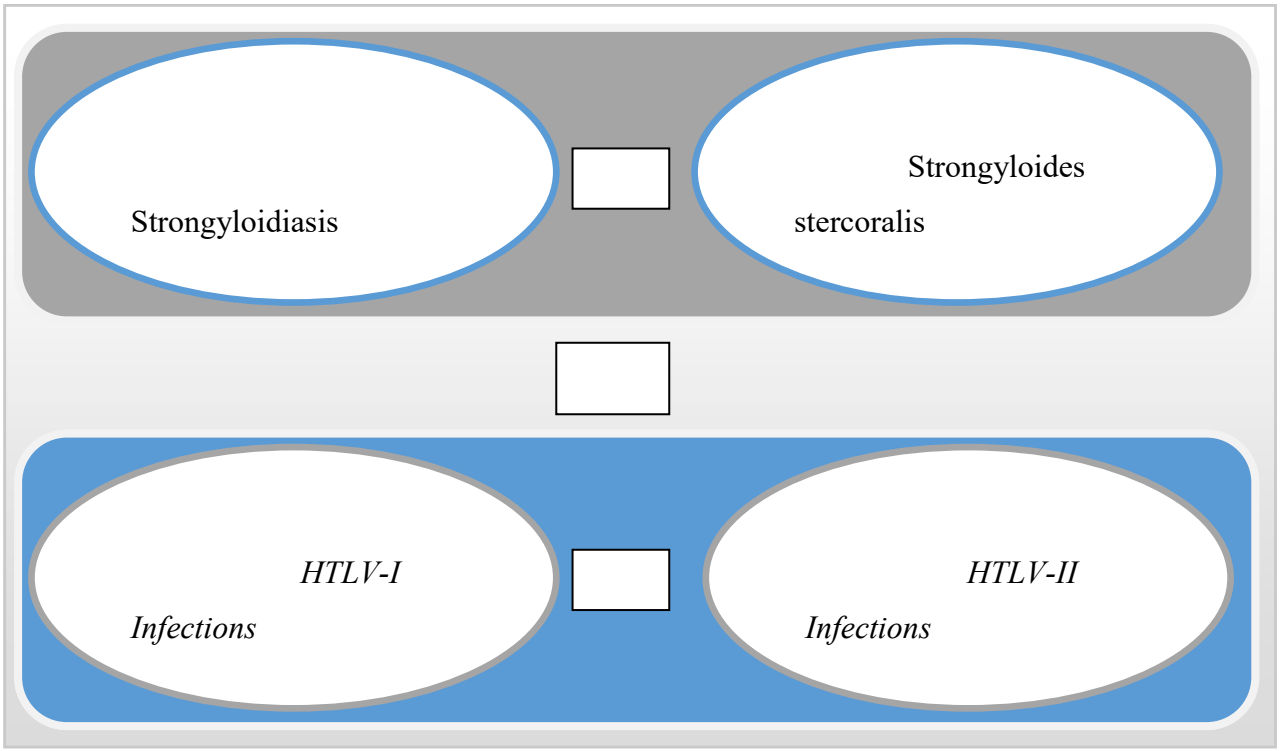
Discutir o uso da Ivermectina subcutânea como medida para salvar vidas em pacientes que não respondem ao tratamento pela via oral.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo relato de caso, no qual as informações foram coletadas por meio de análise de prontuário disponível no Hospital das Clínicas de Teresópolis-Constantino Ottaviano (HCTCO). Foi utilizado um formulário padrão para coleta dos dados pertinentes, como: dados demográficos, exames laboratoriais, exames de imagem, endoscopia digestiva, laudo histopatológico, evolução clínica e desfechos. Este trabalho foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) via Plataforma Brasil sob o número 03991018.9.0000.5247. Além do relato de caso, a literatura foi rastreada para um melhor embasamento científico, para isto foi utilizada uma estratégia de busca com os termos oficiais disponíveis no DECs (Descritores de Ciências

da Saúde: disponível em http://decs.bvs.br/) e seus termos correlacionados oficiais MeSH (Medical Subject Headings) disponíveis na base de dados PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical). Os termos utilizados foram *Strongyloides Stercoralis*, Strongyloidiasis, HTLV-I Infections, HTLV-II Infections. Estes foram combinados utilizando-se operadores boleanos AND e OR para maior sensibilidade da busca. A figura 1 abaixo exemplifica a busca realizada.

**Figura 1. Estratégia de busca utilizada para identificação dos estudos.**




Fonte: elaborado pelo autor Júnior MAM.

## RELATO DE CASO

Homem, 50 anos de idade, pardo, servente, sem comorbidades prévias, foi encaminhado da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Teresópolis com história de início há 3 meses de queda do estado geral, astenia e perda ponderal. Relatou ainda que há cerca de 45 dias houve o aparecimento de diarreia e vômitos associados à alimentação.

Ao exame físico apresentava-se hipoativo, hipocorado, desidratado (3+/4+), emagrecido, acianótico, anictérico, eupnéico em ar ambiente, afebril e estável hemodinamicamente. Aparelhos cardiovascular e respiratório sem alterações. Abdome atípico, peristáltico, timpânico e doloroso à palpação profunda difusamente, sem sinais de peritonite. Membros inferiores sem edemas e panturrilhas livres bilateralmente.

Hemogramas realizados previamente à transferência evidenciaram leucocitose

(28.100 células/mm$^3$) com desvio à esquerda (7% de bastões), anemia leve (10,3 g/dl de hemoglobina), aumento de fosfatase alcalina (556 U/L) e da velocidade de hemossedimentação. Sorologia para HIV negativa e EAS com piocitúria isolada.

Tomografia de abdome solicitada pela UPA evidenciou: derrame pleural bilateral; edema parietal difuso e importante das alças colônicas, compatível com colite; moderada distensão gasosa de alças jejuno ileais, com edema de algumas, sugerindo enterite; líquido livre na pelve.

O paciente estava em uso de Ciprofloxacino e Metronidazol há 6 dias e, após a admissão, foram solicitados exames laboratoriais (leucocitose (15.100 leucócitos/mm$^3$) sem desvio à esquerda, anemia moderada (8,3 de hemoglobina/dl), aumento de fosfatase alcalina (502 U/L), Gama GT (103 U/L), PCR (122 mg/L), VHS (85 mm) e Lactato em níveis normais (6 mg/dl), rotina radiológica de abdome agudo, parasitológico de fezes seriados sem alterações na primeira coleta e presença de larvas de Strongyloides stercoralis no segundo exame, coprocultura (*Klebsiella sp*), ultrassonografia de abdome total (ascite e derrame pleural esquerdo), tomografia computadorizada de tórax (pequeno derrame pleural bilateral) e endoscopia digestiva alta (edema e acentuação das pregas gástricas) com biópsia (gastrite crônica e ausência de malignidade).

Após a realização de 14 dias de Ciprofloxacino + Metronidazol, e com ausência de melhora clínica e laboratorial, optou-se por iniciar Clindamicina, Ivermectina VO e Albendazol ao passo que foram solicitados mais exames: laboratório (HTLV I/II reagente, redução da leucocitose (14.900 leucócitos/mm$^3$), piora da anemia (7.5 de hemoglobina/mm$^3$), aumento do PCR (122 mg/L) VHS (117 mm) e Lactato (6 mg/dl) e gasometria arterial (acidose metabólica descompensada: PH: 7.27; PaO2: 96.1 mmHg, PCO2: 36.3 mmHg; BE: -9,3 mmol/l)).

Apesar do tratamento multidisciplinar, o paciente não apresentou melhora do quadro clínico e laboratorial, tendo como últimos exames: leucocitose (40.100 leucócitos/mm$^3$), bastões (6%), VHS (145 mm), lactato (20 mg/dl), evoluindo à óbito no dia seguinte.

Diante da forte suspeita clínica quanto à presença de forma grave de estrongiloidíase, foi solicitado reavaliação histopatológica da lâmina da biópsia gástrica, a qual confirmou a presença de três estruturas helmínticas morfologicamente compatíveis com *Strongyloides stercoralis*.

## DISCUSSÃO

A contaminação pelo *Strongyloides stercoralis* ocorre principalmente pelo contato do hospedeiro descalço com o solo contaminado por fezes humanas contendo a forma filariforme (infecciosa) da larva. A via fecal-oral também pode estar envolvida, uma vez que larvas foram identificadas em água contaminada utilizada para lavar vegetais em regiões endêmicas.[1, 8]

As larvas ao acessarem a corrente sanguínea migram para os pulmões, local onde sofrem maturação, sendo então expectoradas para a faringe e, em seguida, deglutidas. Isso leva ao processo de infecção da mucosa do intestino delgado superior. Nesta região, as larvas tornam-se fêmeas adultas e passam a produzir e pôr ovos, que se chocam ainda na mucosa, liberando a forma rabditoide (não-infecciosa). Essa forma não-infecciosa migra para o lúmen intestinal e é então excretada nas fezes.[1, 5, 8, 9]

Parte das larvas rabditoides pode, no intestino, se maturar na forma filariforme e penetrar a mucosa colônica ou a pele perianal, levando a um ciclo de auto-infecção.[1, 5, 9]

### Quadro Clinico

A maioria dos pacientes imunocompetentes infectados pelo *S. stercoralis* são assintomáticos e a única evidência de infecção pode ser a presença de eosinofilia, a qual é encontrada em cerca de 75% dos pacientes.[1, 5, 8, 9] Durante a infecção aguda pode haver erupção cutânea e prurido na área de penetração das larvas. Já na infecção crônica, as larvas podem progredir pela região intradérmica, o que resulta na presença de uma lesão serpiginosa (larva currens) a qual é patognomônica da estrongiloidíase.[1, 5, 9]

A passagem das larvas pelo pulmão pode levar ao aparecimento de tosse seca e de sinais e sintomas semelhantes à Síndrome de Loeffler, caracterizada por: febre, dispneia, sibilos, eosinofilia e infiltrado pulmonar migratório. Já os pacientes que evoluem com a presença de sintomas gastrointestinais podem apresentar: desconformo abdominal, dor epigástrica, náuseas, vômitos, diarreia e anorexia.[1, 5, 8, 9]

Hiperinfecção

Na hiperinfecção, além dos sintomas anteriores, pode haver a presença de esteatorreia, perda de proteínas, enteropatia, íleo adinâmico, obstrução de delgado, hemorragia digestiva alta e baixa e colite. Sendo que essas três últimas podem mimetizar doenças inflamatórias intestinais, o que dificulta o diagnóstico.[5]

A hiperinfecção está frequentemente associada à presença concomitante de acometimento pulmonar, podendo o indivíduo apresentar cavitações e abcessos devido

a infecções secundárias, hemorragia pulmonar aguda e derrame pleural.[5, 8]

Disseminação

A disseminação está associada à uma aceleração do ciclo de autoinfecção, que pode ser resultado da presença de imunossupressão, iatrogenia (uso de fármacos corticosteroides ou quimioterápicos) e até mesmo fatores intrínsecos à doença.[1, 5, 8, 9]

Como a disseminação acomete virtualmente todos os órgãos do indivíduo, alterações no sistema nervoso central (SNC) como cefaleia, alteração do estado mental e convulsões focais podem estar presentes. Em casos extremos, o paciente pode entrar coma. Além de danos no SNC, a disseminação pode cursar com peritonite, pneumonia e endocardite.[5]

Os micro-organismos encontrados no intestino podem adentrar na corrente sanguínea aproveitando-se do dano epitelial causado pelo *S. stercoralis*. Dentre todos os micro-organismos envolvidos, os mais encontrados em culturas sanguíneas e/ou liquóricas são: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Bacterioides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acaligenes faecalis*.[5] A tabela 1 abaixo descreve de forma sumária os sinais e sintomas apresentados pelos quadros de hiperinfecção e disseminação de acordo com cada sistema acometido.

**Tabela 1. Sinais e sintomas em hiperinfecção e estrongiloidíase disseminada.**

| | |
|---|---|
| **Manifestações gastrintestinais** | • Dor abdominal, náusea, vômito, diarreia.<br>• Íleo adinâmico, edema intestinal, obstrução intestinal.<br>• Ulceração mucosa e subsequente peritonite ou sepse bacteriana.<br>• Hemorragia intestinal maciça. |
| **Manifestações pulmonares e achados** | • Tosse, sibilo, dispneia, rouquidão.<br>• Pneumonia.<br>• Hemoptise.<br>• Parada Respiratória.<br>• Infiltrados intersticiais difusos ou consolidação de radiografias de tórax. |
| **Achados neurológicos** | • Meningite asséptica ou gram-negativa.<br>• Larvas foram relatadas no liquido cefalorraquidiano, vasos meníngeos, dura e espaços epidural, subdural e subaracnóide. |
| **Achados** | • Edema periférico e ascite secundária à hipoalbuminemia de |

| | |
|---|---|
| **sistêmicos** | enteropatia perdedora de proteínas.<br>• Bacteremia/sepse recorrente gram-negativa a partir da migração de bactérias através das paredes da mucosa.<br>• Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).<br>• A eosinofilia no sangue periférico está frequentemente ausente. |
| **Manifestações Cutâneas** | • Exantema cutâneo maculopapular ou urticaria mais comumente encontrado nas nádegas, períneo e coxas devido à autoinfecção repetida, mas pode ser encontrado em qualquer parte da pele.<br>• Larva currens - erupção patognomônica serpiginosa ou urticária que avança tão rapidamente quanto 10 cm/h. |

Fonte: Farthing M et al. (2018).[4]

Na tabela 2 abaixo estão descritas em detalhes as classificações de cada síndrome causada pelo *Strongyloides stercoralis*.

**Tabela 2. Estrongiloidíase: Classificação e Definição de Síndromes.**

| | |
|---|---|
| **Estrongiloidíase Intestinal** | Infecção com presença de parasita adulto no trato intestinal. A capacidade de estabelecer um ciclo de autoinfecção pode levar a cronificação da doença. |
| **Síndrome de Hiperinfecção** | Aumento da carga parasitária devido à aceleração do ciclo de autoinfecção sem a disseminação de larvas fora do padrão habitual de migração. Sintomas graves do trato gastrointestinal e pulmonar são comumente observados. |
| **Estrongiloidíase Disseminada** | Distribuição sistêmica de larvas filariformes invasivas para locais fora de seu padrão de migração normal com invasão extensiva e de praticamente todos os órgãos. Embora a disseminação implique hiperinfecção coexistente, a hiperinfecção pode ocorrer sem disseminação. |

Fonte: Concha R et al. (2005).[7]

**Diagnóstico**

O diagnóstico de estrongiloidíase é feito por exame das fezes, sorológicos ou de

tecidos. Não há método considerado padrão-ouro para detecção. [1, 9]

A avaliação de apenas uma amostra de fezes tem sensibilidade de apenas 21% na detecção da forma de larva rabditoide. Já a avaliação de múltiplas amostras utilizando técnicas como concentração das fezes, técnica de Baermann ou cultura das fezes em placa de Ágar aumentam a sensibilidade para mais de 85%.[1, 5, 9]

Novas técnicas utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) e reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa (RT-PCR) estão em testes e mostram resultados promissores com especificidade e sensibilidade próximas à 100%.[1]

**Diagnóstico Diferencial**

Segundo Farathing M. et al, existem diversas condições que simulam os sinais e sintomas apresentados pelo paciente com Estrongiloidíase, sejam eles diarreia aguda ou crônica, síndrome de má absorção intestinal ou eosinofilia. Dentre essas condições destacam-se:

- Infecções intestinais
- Doença inflamatória intestinal
- Síndrome do intestino irritável
- Distúrbios abdominais funcionais
- Drogas

**Manejo**

Todos os pacientes infectados devem ser tratados, mesmo aqueles assintomáticos, uma vez que há o risco do desenvolvimento de complicações à longo prazo como a hiperinfecção. Somado a isso temos o fato de que a cura espontânea não deve ser esperada, já que na fisiopatologia da doença temos a presença do ciclo de auto-infecção.[1, 4, 9] A falha no tratamento geralmente está associada à presença de imunodepressão.[4]

**Drogas Utilizadas**

As opções de drogas para o tratamento são Albendazol, Tiabendazol e Ivermectina (droga de escolha).[1, 4, 9] Atualmente o Tiabendazol está em desuso devido à presença de efeitos colaterais, por vezes incapacitantes como: rubor, prurido, mal-estar, náuseas e vômitos, dor abdominal, cefaleia, parestesia e tontura. Além disso, apresenta menor eficácia (80-90%) quando comparado a Ivermectina (94-100%).[4, 5, 9]

A Ivermectina atua ligando-se a canais de cloro controlados por glutamato presentes em células musculares e nervosas de invertebrados, levando a morte dos mesmos. Mamíferos não possuem esse tipo de canais de cloro, o que reduz a presença

de efeitos colaterais. Possui meia vida de 22 a 28 horas e a metabolização é hepática. [10]

**Doença Não Complicada**

Dois diferentes esquemas de tratamento considerados de primeira linha podem ser utilizados em adultos. O primeiro é dose única de 200µg/kg de Ivermectina por via oral e o segundo é duas doses de 200µg/kg de Ivermectina por via oral com intervalo de 14 dias entre as doses.[4, 8, 9] Daniel Greaves, et al. encontrou 4 estudos comparativos quanto aos esquemas, destes, apenas 1 evidenciou vantagem no uso de duas doses (100% vs 77% de cura).

Doença Complicada – Hiperinfecção e Disseminação

A doença complicada é de difícil tratamento e possui taxa mortalidade elevada. O tratamento de primeira linha é o uso de Ivermectina 200µg/kg por via oral, uma dose por dia durante pelo menos 14 dias. O tempo total de tratamento dependerá da evidência de ausência de larvas nas fezes, urina e escarro.[1, 4, 5, 8, 9]

No Brasil não existe apresentação de Ivermectina para administração parenteral em seres humanos. A via subcutânea com preparação veterinária foi utilizada com sucesso por Chiodini et al., após assinatura de consentimento informado, como última medida para salvar a vida de uma paciente com íleo adinâmico, sangramento intestinal e estrongiloidíase disseminada. A dosagem utilizada foi de 200µg/kg a cada 48 horas, sem que houvesse efeitos colaterais a despeito da dor no local da aplicação.[9, 10, 11] Outros estudos também indicam o uso desta forma de tratamento em pacientes em estado crítico com ausência de resposta ao tratamento oral, seja por hiperinfecção ou disseminação da doença, até que o paciente tenha capacidade de iniciar o tratamento por via oral.[8, 9, 10]

A doença complicada apresenta alto risco de septicemia por bactérias entéricas, estando indicado o uso de antibióticos de amplo espectro. [1, 4]

**Controle de Erradicação**

O controle de erradicação deve ser acompanhado de exame de fezes seriados negativos (pelo menos três), além de queda sorológica e da eosinofilia. Destes testes, o que melhor se destaca é a queda sorológica, a qual deve ser avaliada de forma seriada por 1 a 2 anos. A queda na titulação dos anticorpos após 6 a 12 meses do término do tratamento indica erradicação do *S. stercoralis*.[1, 4]

No caso relatado, o paciente apresenta importante fator associado à disseminação da doença que é a infecção pelo HTLV I/II. Essa informação associada ao quadro clínico do paciente, mesmo na ausência de positividade do primeiro exame

Parasitológico de Fezes, fez com que fosse levantada a hipótese diagnóstica de Estrongiloidíase Disseminada.

Desde o momento da admissão o mesmo apresentava colite e enterite evidenciados pela Tomografia Computadorizada, fatores estes que estão associados à redução da absorção medicamentosa. De tal forma, mesmo com o início do tratamento adequado pela via oral, não houve resposta clínica satisfatória.

Com o diagnóstico confirmado após a reavaliação da lâmina histopatológica e revisão da bibliografia acerca do tema, não encontramos estudos com o uso da preparação veterinária da Ivermectina sob a via subcutânea em seres humanos no Brasil. No entanto, estudos internacionais e Guidelines mostram que tal uso pode ser feito como última medida para salvar a vida do paciente, após assinatura de consentimento informado.

## CONCLUSÃO

Este estudo enfatiza a importância de se aventar a possibilidade diagnóstica de infecção pelo *Strongyloides stercoralis* em pacientes diagnosticados com HTLV tipo I e II, principalmente naqueles com quadro clínico de hiperinfecção e/ou disseminação. O diagnóstico precoce e início do tratamento imediato são fatores que podem influenciar diretamente na sobrevida destes pacientes, a despeito da alta taxa de mortalidade. Além disso, são necessários mais estudos que englobem o uso da Ivermectina sob a via subcutânea em seres humanos, principalmente em pacientes que não respondem ao tratamento pela via oral.

## REFERÊNCIAS

1. Mora Carpio AL, Meseeha M. Strongyloides Stercoralis (Strongyloidiasis) [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.
2. Despommier DD, Gwadz RW, Hotez PJ. Parasitic Diseases [Internet]. Springer New York; 1995. p. 25-31.
3. Schär F, Trostdorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors. Brooker S, organizador. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2013 jul 11;7(7):e2288.
4. Farthing M, Albonico M, Zeno B, et al. WGO Management of Strongyloidiasis. 2018 fev.
5. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. Strongyloides stercoralis infection. BMJ [Internet]. 2013 jul 30;347(jul30 3):f4610–f4610.
6. Montes M, Sawhney C, Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen. Current Opinion in Infectious Diseases [Internet]. 2010 out;23(5):500–4.

7. Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI. Intestinal Strongyloidiasis. Journal of Clinical Gastroenterology [Internet]. 2005 mar;39(3):203–11.
8. Ivermectina. Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. Farm. Resp.: Dra. Giovana Bettoni – CRF-GO 4617. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12869882017&pIdAnexo=7703438
9. Chiodini P, Reid A, Wiselka M, Firmin R, Foweraker J. Parenteral ivermectin in Strongyloides hyperinfection. The Lancet [Internet]. 2000 jan;355(9197):43–4.
10. Agrawal V, Agarwal T, Ghoshal UC. Intestinal strongyloidiasis: a diagnosis frequently missed in the tropics. Trans R Soc Trop Med Hyg 2009;103(3):242-6.
11. Luna OB, Grasselli R, Ananias M, Pinto TS, Bozza FA, Soares M et al. Estrongiloidíase Disseminada: Diagnóstico e Tratamento. Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2007; 19(4): 463-468.

# ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DE UMA DOENÇA SILENCIOSA.

## *NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS: PATHOPHYSIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF A SILENT DISEASE.*

***Alisson Q. Andrade[1]; Michelle T. Bravo[2];***

Descritores: fígado gorduroso; fisiopatologia, diagnóstico; tratamento farmacológico;
*Keywords: fatty liver; physiopathology; diagnosis; drug therapy;*

**RESUMO**

**Introdução:** A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma entidade histológica da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que se caracteriza pelo acúmulo de gordura no fígado não induzido pelo álcool. Está comumente associada à resistência insulínica e sua patogênese relaciona-se à produção de citocinas e espécies reativas de oxigênio pelo hepatócito repleto de lipídios. Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na etiologia da doença que pode evoluir com esteato-hepatite, fibrose hepática, cirrose e até mesmo carcinoma hepatocelular. **Objetivos:** O objetivo do trabalho é evidenciar os aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da DHGNA, buscando extrair informações atualizadas a respeito desta doença, que se expressa clinicamente de maneira silenciosa. **Métodos:** o presente estudo é uma Revisão Bibliográfica que reuniu 44 artigos científicos publicados nas principais bases de dados de conteúdo médico nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. **Discussão:** A DHGNA se apresenta clinicamente de maneira assintomática. Pode ser identificada por meio de exames de imagem e alguns parâmetros laboratoriais, como as transaminases, também se alteram no curso dessa doença. Tanto o rastreio quanto o tratamento dessa entidade ainda não estão bem esclarecidos, mas terapias farmacológicas e cirúrgicas estão sendo cada vez mais testadas. **Conclusão:** as terapias medicamentosa e cirúrgica permanecem controversas e mais estudos são necessários para formalizar uma rotina terapêutica. Porém, já é consensual que a mudança no estilo de vida produz desfecho favorável e, por isso, deve ser estimulado, bem como a redução dos fatores de risco cardiovasculares, maiores responsáveis pela

[1] Acadêmico de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. alissonqa@hotmail.com
[2]Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. michellebravo98@hotmail.com

mortalidade dentro da DHGNA.


## ABSTRACT

**Introduction:** Non-alcoholic hepatic steatosis (NASH) is a histological entity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) characterized by the accumulation of fat in the liver not induced by alcohol. It is commonly associated with insulin resistance and its pathogenesis is related to the production of cytokines and reactive oxygen species by the hepatocyte filled with lipids. Genetic and environmental factors are involved in the etiology of the disease that can evolve with steatohepatitis, liver fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. **Objectives:** The objective of this study is to highlight the pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects of NAFLD, seeking to obtain updated information about this disease, which is clinically expressed in a silent manner. **Methods:** The present study is a Bibliographical Review that gathered 44 scientific articles published in the main databases of medical content in the English, Spanish and Portuguese languages. **Discussion:** DHGNA presents clinically asymptomatically. It can be identified through imaging tests and some laboratory parameters, such as transaminases, also change in the course of this disease. Both the screening and the treatment of this entity are still not well understood, but pharmacological and surgical therapies are being increasingly tested. **Conclusion:** drug and surgical therapy remains controversial and more studies are needed to formalize a routine therapy. However, it is already agreed that the change in lifestyle produces a favorable outcome and, therefore, should be stimulated, as well as the reduction of cardiovascular risk factors, which are the major factors responsible for mortality within NAFLD.


## INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de lipídios no interior dos hepatócitos não induzido pelo consumo excessivo de álcool. A história natural desta patologia engloba um conjunto de condições inflamatórias que incluem esteatose simples, esteato-hepatite não alcoólica, evoluindo para fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular.[1]

A incidência da DHGNA tem aumentado exponencialmente nos últimos em virtude do estilo de vida sedentário e da obesidade, ambos crescentes em toda a população mundial[2]. Estima-se que a doença esteja presente em 6,3 a 33% da população mundial.[3] Durante muitos anos, os vírus da hepatite B e C, foram os grandes responsáveis pelos danos hepáticos crônicos em todo o mundo. No entanto, as alterações dos hábitos

alimentares, somadas ao melhor controle e manejo das infecções pelos vírus da hepatite, têm mudado o cenário de prevalência na causa de injúria hepática, tornando a DHGNA uma ameaça global à saúde, ocupando inclusive, a segunda maior causa de indicação de transplante hepático.[4]

A doença é comumente associada a condições metabólicas, tais como o diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade. Muitos autores a descrevem como um componente hepático da síndrome metabólica. Além disso, ela também se relaciona com o aumento do risco cardiovascular.[3,5]

A patogênese deste acometimento hepático é desconhecida, mas sabe-se que a sua causa é multissistêmica e que a resistência insulínica é um fator presente. Além disso, o desequilíbrio entre os fatores pró e antioxidantes, bem como dos fatores pró e anti-inflamatórios são importantes componentes desta entidade.[1,2] Os eventos fisiopatológicos da DHGNA incluem o acúmulo de lipídios hepáticos, a lipotoxicidade e a inflamação crônica. O acúmulo de lipídios nos hepatócitos deve-se a diferentes mecanismos, tais como, o aumento da ingestão dietética de gorduras, o estímulo à lipogênese e o afluxo de ácidos graxos livres.[6]

A DHGNA geralmente se apresenta de forma assintomática, sendo frequentemente identificada de maneira incidental, muitas vezes associada a componentes da síndrome metabólica e também a outras doenças, tais como, a síndrome dos ovários policísticos e a apneia obstrutiva do sono. É importante salientar que ela pode estar presente em pacientes magros e sem fatores de risco identificáveis.[3]

O tratamento consiste primeiramente na mudança dos hábitos de vida. Para isso, é indispensável a associação entre dieta hipocalórica e atividades físicas, visando a perda de peso e melhora da sensibilidade à insulina, principais modificadores do curso da doença.[6] O manejo da DHGNA tem como finalidade melhorar a esteatose e prevenir a evolução para fibrose hepática. Não há um tratamento padronizado atualmente, porém, sabe-se que a modificação dos fatores de risco deve ser o principal alvo terapêutico. Condutas farmacológicas, terapias alternativas e correções cirúrgicas estão sendo aperfeiçoadas e os medicamentos para controle dos fatores de risco também têm sido integrados no tratamento da esteatose hepática.[7]

As cirurgias bariátricas, principalmente o bypass gástrico em Y de Roux (mais realizado no mundo), têm se mostrado métodos eficazes para a redução de peso e consequente diminuição da resistência insulínica e melhora da doença gordurosa hepática. Cada vez mais, estudos estão sendo realizados, a fim de determinar o melhor

procedimento para esse grupo de pacientes.[8]

## OBJETIVOS

### Objetivo primário

O objetivo primário do presente trabalho é evidenciar os aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, buscando extrair informações atualizadas a respeito desta doença, que se expressa clinicamente de maneira silenciosa.

### Objetivo secundário

O objetivo secundário é avaliar a associação da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica com as cirurgias bariátricas, bem como avaliar o atual cenário de transplante hepático como tratamento para cirrose secundária à falência hepática causada pela doença em questão.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo Revisão Bibliográfica, que reúne informações científicas extraídas de publicações em bases de dados eletrônicas de conteúdo médico. Foram identificados os termos oficiais contidos nos Descritores de Ciência da Saúde (www.decs.bvs.br) e, posteriormente, realizado busca de artigos científicos na base de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs e Google Acadêmico. Os termos selecionados foram: Fatty Liver, Physiopathology, Insulin Resistance, Diagnosis e Drug Therapy e a pesquisa foi realizada no dia 19/06/2018. O critério de seleção dos artigos foi a análise do título e resumo de trabalhos publicados nos últimos 5 anos, sendo excluídos aqueles que não se relacionavam ao tema estudado ou que versavam muito mais a respeito da Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica do que de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica propriamente dita. Foram selecionados 64 artigos na língua inglesa, espanhola e portuguesa. Destes, 15 foram excluídos e 49 analisados mais profundamente. Finalmente, para confecção do trabalho foram utilizados 44 artigos.

## DISCUSSÃO

### Fisiopatologia

A fisiopatologia básica da DHGNA é o acúmulo de triglicerídeos (TGs) nos hepatócitos, tornando-os suscetíveis à lesão. Os TGs derivam-se da esterificação de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol e, o desequilíbrio da oferta, formação, consumo, oxidação hepática e eliminação desta substância, resultam em seu acúmulo no interior

das células hepatocitárias.[1, 9]

As principais fontes de AGL são lipólise do tecido adiposo (59%), lipogênese (26%) e dieta (15%). A insulina é um hormônio anabólico que facilita a difusão da glicose sanguínea para as células e induz a formação de glicogênio e lipídios (glicogênese e lipogênese). Quando ocorre resistência insulínica (RI), há um aumento no processo de lipólise, aumentando a fração de AGL no organismo e seu influxo no fígado. O processo de consumo de lipídios pelos hepatócitos, conhecido como betaoxidação mitocondrial, tem uma redução significativa na RI, diminuindo a excreção deste componente e culminando no acúmulo hepático de gordura.[10]

A resistência insulínica é causada por um desequilíbrio entre substâncias provenientes do tecido adiposo, principalmente visceral. Uma vez repletos de lipídios, os adipócitos aumentam a secreção de TNF-alfa e diminuem e secreção de adiponectina. A adiponectina aumenta a captação hepática de glicose e estimula a beta-oxidação dos lipídios. Logo, se ela se encontra reduzida na RI, os lipídios não serão consumidos e se acumularão no fígado. O aumento do TNF-alfa, por sua vez, causa peroxidação dos ácidos graxos, formandos espécies reativas de oxigênio (ERO). Juntamente com as interleucinas, principalmente IL-6 e IL-1β, desenvolverão estresse oxidativo, culminando na inflamação do parênquima hepático e formação de Esteato Hepatite Não Alcoólica (EHNA).[10,11]

O processo inflamatório gera destruição hepatocitária e desequilíbrio entre a taxa de morte e regeneração destas células.[6] O estresse oxidativo inibe a proliferação de novos hepatócitos, resultando na ativação de células estreladas hepáticas e diferenciação em miofibroblastos. A produção de quimiocinas aumenta e mais células inflamatórias são atraídas para o fígado. Tudo isso resulta na distorção da arquitetura do fígado, com presença de fibrose variável, nódulos regenerativos e infiltração de células inflamatórias.[10,11,12]

Uma interação complexa entre múltiplas predisposições genéticas e fatores ambientais determina qual paciente com DHGNA irá progredir de esteatose simples para EHNA ou cirrose hepática. A nível intracelular, com a exaustão mitocondrial e diminuição da beta-oxidação de AGL, há uma piora da DHGNA, com progressão para EHNA e cirrose.[13, 14]

Dieta pobre em anti-oxidantes e rica em gorduras insaturadas é um fator de risco adicional. A ingesta de café e álcool em pequenas quantidades é considerada fatores de proteção, enquanto a frutose, advinda da alta ingestão de carboidratos complexos, como

a beterraba, cenoura e feijão, e também muito encontrada em produtos industrializados, como refrigerantes, sucos artificiais e ketchups, também contribui para um pior prognóstico. Acredita-se ainda que as toxinas da microbiota intestinal exerçam papel importante na fisiopatologia da doença, embora este ainda não esteja bem esclarecido.[9]

**História natural**

A esteatose hepática, definida como acúmulo de gordura, principalmente os triglicerídios, que excede 5% do peso do fígado, certamente compõe a fase da doença com melhor prognóstico, embora também possa evoluir para suas formas piores. O potencial de transformação de esteatose em cirrose é de aproximadamente 4% dos casos em um seguimento de 8 anos, enquanto a evolução para esteato-hepatite encontra-se entre 15 a 25% em 10 anos de progressão da doença. A remissão espontânea das lesões histológicas em pacientes com esteatose hepática é bastante atípico, dado o caráter evolutivo da doença. Ela pode resultar em insuficiência hepática cursando com icterícia, ascite, encefalopatia e hemorragia digestiva.[15,16]

A histologia da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), por sua vez, é definida pela presença de esteatose (acúmulo de triglicerídios nos hepatócitos), hepatite (inflamação do parênquima com ou sem necrose focal) e diferentes estágios de fibrose. Assim como na doença hepática alcoólica, a fibrose e necrose na EHNA, possui padrão de evolução centrolobular.[15]

A evolução de esteato-hepatite para carcinoma hepatocelular (CHC), embora seja rara, é um evento descrito, sendo a idade, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e fibrose avançada os principais fatores de risco envolvidos nesse processo. Isso revela a necessidade de rastreamento dos pacientes com EHNA e fibrose avançada por meio da realização de exames de imagem e biópsia hepática, quando indicados.[16]

A combinação de infecção pelo vírus da hepatite C ou uso prolongado de álcool (maior que 40 a 80 g de etanol por dia para homens e maior que 20 a 40 g por dia para mulheres, em um período de 10 anos) deve ser sempre pesquisada, pois amplia substancialmente a possibilidade de desenvolvimento de formas graves da doença, isto é, cirrose e insuficiência hepática.[17]

**Diagnóstico**

A maior parte dos pacientes é assintomática ou não apresenta sinais de doença hepática no momento do diagnóstico; alguns se queixam de astenia ou sensação de peso em andar superior de abdome. Em termos laboratoriais, observam-se valores patológicos de glutamato-oxalacetato-transaminase (TGO) e glutamato-

piruvatetransaminase (TGP). A TGP aumentada isoladamente é um achado mais comum.[18]

No entanto, mesmo as leituras normais das transaminases não excluem a cirrose, pois em até 50% dos pacientes, não há alteração do nível sanguíneo das enzimas hepáticas. Porém, o aumento das enzimas hepáticas geralmente é o marco para o início da investigação da DHGNA.[14]

A concentração sérica de ferritina eleva-se em aproximadamente metade dos pacientes, e a saturação da transferrina em cerca de 6-11%. O conteúdo de ferro no fígado permanece dentro da faixa de normalidade em contraste com a Hemocromatose. Além disso, testes combinados comerciais e marcadores de apoptose, como a citoqueratina-18, estão disponíveis; embora até o momento não tenham obtido relevância significativa na prática clínica.[18, 20]

Devido a facilidade de diagnóstico da EHNA por testes histológicos, a biópsia hepática ainda permanece como padrão-ouro na avaliação diagnóstica da DHGNA. No entanto, por ser um procedimento invasivo, a biópsia carrega riscos, como o de sangramento, por exemplo. Em virtude das limitações deste procedimento, estudiosos buscaram alternativas confiáveis, indolores e não invasivas para detectar e quantificar a gordura do fígado. Neste contexto, surge uma série de métodos de imagem com o objetivo de estimar a teor gorduroso hepático, incluindo ultrassonografia (USG) com borda extra de elastografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RMI) com imagem de deslocamento químico (CSI) e espectroscopia.[9,21]

A ultrassonografia (US) é um método de imagem seguro, sem radiação e facilmente acessível devido ao seu baixo custo, com capacidade de mensurar a infiltração de gordura no fígado. Em virtude da invasão gordurosa, o fígado com esteatose possui parênquima hiperecogênico quando comparado ao do córtex renal e do baço.[11]

A ultrassonografia e a tomografia computadorizada (TC) revelaram baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico e acompanhamento da DHGNA e estão relacionadas à subestimação do processo patogênico, principalmente quando o acometimento é menor que 30% do parênquima hepático. Embora a US seja um exame de fácil acesso e relativamente simples de ser realizado, ela não consegue quantificar o nível de gordura presente, a gravidade do quadro ou o estágio em que a doença se encontra, além de ter baixo valor no acompanhamento a longo prazo. A TC cursa com radiação e é ainda menos precisa do que a US.[22]

Em indivíduos saudáveis, a ecogenicidade do fígado observada à US, é bastante semelhante à do baço. Quando há infiltração hepática de gordura, a ecogenicidade deste órgão torna-se aumentada quando comparada com a do baço.[11]

A visualização do dano hepático por meio da ressonância magnética (RM) foi promissora quando o recurso foi usado pela primeira vez para diagnosticar DHGNA e, com o desenvolvimento da espectroscopia RM (MRS) e fração de gordura de densidade de prótons determinada por ressonância magnética (MRI), o diagnóstico de DHGNA tornou-se mais preciso. Entretanto, a RM é um procedimento relativamente demorado e dispendioso, porém, não cursa com radiação.[23]

A elastografia por RM e a elastografia US são métodos não invasivos que se evidenciaram altamente promissores na identificação de fibrose avançada em pacientes com DHGNA; Eles evidenciam o grau de rigidez hepático, porém, mais estudos em torno dessa técnica são necessário para análise suas implicações clínicas.[20]

Com o intuito de evitar o uso de métodos invasivos, foram criados *scores* para estadiamento e determinação prognóstica, possibilitando que doentes de baixo risco não sejam, *a priori*, submetidos à biópsia hepática. De forma geral, esses *scores* são formados a partir da combinação de determinantes clínicos de risco com resultados bioquímicos e/ou sorológicos.[24]

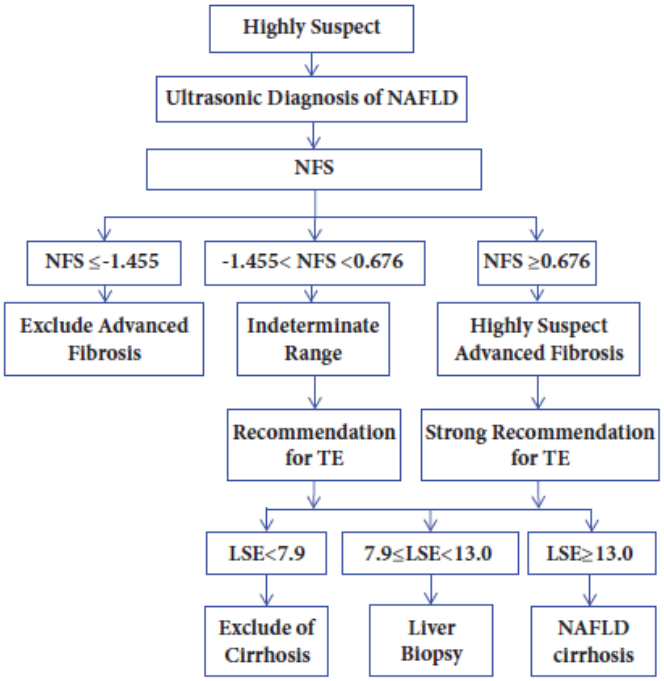
Dentre os muitos índices para graduação da fibrose com importância prática, destacam-se o *NAFLD fibrosis score* (NFS) e o FIB-4. O NFS compreende seis aspectos utilizados na aplicação médica, sendo eles: IMC, idade, número de plaquetas, glicemia, níveis de albumina sérica e razão AST (aspartato aminotranferase)/ALT (alanina aminotransferase). Um resultado inferior a -1,5 determina baixa probabilidade de fibrose, enquanto valores entre -1,5 e 0,67 estão relacionados à probabilidade intermediária e números superiores a 0,67 revelam alto risco de fibrose avançada.[25] As associações hepáticas mundiais tendem, de maneira geral, a recomendar o uso desse *score* para identificação dos pacientes que necessitam de biópsia .[24,25]

O FIB-4, por outro lado, foi historicamente criado com o intuito de avaliar a fibrose avançada do fígado em pacientes que apresentavam coinfecção HCV-HIV, sendo tardiamente proposto para os doentes portadores de EHNA. O *score* inclui idade, contagem de plaquetas, AST e ALT. Resultados maiores ou iguais a 2,67 estão relacionados à fibrose avançada. Valores inferiores a 1,30 parecem ter razoável segurança na determinação da ausência da mesma. Este índice tem sido demonstrado com superioridade aos outros *scores* classicamente empregados, incluindo *NAFLD*

*fibrose score*.[25]

Levando-se em conta a precisão, os custos e a acessibilidade dos diferentes métodos diagnósticos, Li, Zhang e Zhan propõem a seguinte abordagem para identificação de gravidade da DHGNA: 1. Realização do score NFS ou FIB-4. 2. Exclusão para suspeita de cirrose nos pacientes com NFS abaixo do nível de corte inferior. 3. Realização da elastografia transitória (TE) nos pacientes com NFS acima do intervalo indeterminado ou nível de corte mais alto. 4. Exclusão da suspeita de cirrose em pacientes com TE <7,9 kPa. 5. Considerar biópsia hepática nos pacientes com TE entre 7.9 e 13.0 kPa. 6. Definir como portador de cirrose aquele paciente com TE maior que 13,0 kPa.[26]

**Figura 1: Proposta de algoritmo diagnóstico para classificação de pacientes afetados pela DHGNA.**




Fonte: Li B. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis.[26]

## Tratamento

Mudança do estilo de vida

O tratamento da DHGNA consiste no adequado manejo da doença hepática em si, bem como das comorbidades metabólicas diretamente relacionadas com ela, tais como obesidade, hiperlipidemia, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A modificação dos hábitos de vida é a primeira e mais importante linha de tratamento.[27]

A perda de peso bem-sucedida, isto é, de pelo menos 3-5%, parece necessária para afetar positivamente a esteatose; no que diz respeito à necroinflamação, é

necessária uma perda de peso de pelo menos 9%. Um tempo de exercício físico de intensidade moderada, com cerca de 150 minutos por semana, associado à dieta hipocalórica, pode resultar em diminuição da medida da cintura abdominal, um importante preditor de doença cardiovascular. A perda de aproximadamente 9% do peso corporal ocasiona regressão significativa da esteatose e da necroinflamação na histologia hepática.[20,28]

Farmacoterapia

Dado o protagonismo da resistência insulínica na fisiopatologia da DHGNA, é importante salientar a participação dos sensibilizadores de insulina na terapêutica da doença, incluindo as biguanidas, tiazolidinedionas, agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhantes ao glucagon e inibidores da dipeptidil peptidase-4.[7,27]

*Metformina*

A utilização da metformina no tratamento da DHGNA é controversa. Embora alguns estudos evidenciem a redução dos níveis de AST e ALT, é praticamente um consenso o fato dela não apresentar efeito benéfico na histologia hepática (esteatose, inflamação ou fibrose). Acredita-se, no entanto, que a metformina pode ter um efeito positivo no que diz respeito à redução da incidência de CHC.[28, 29]

*Tiazolidinedionas (pioglitazona)*

A pioglitazona demonstrou possuir efeito benéfico na esteatose e necroinflamação hepática, mas pouca ação sobre a fibrose. Ela pertence à classe das tiazolidinedionas (TZDs), que são agonistas seletivas do receptor de proliferação de peroxissoma (PPAR-γ). Seu efeito inclui a modificação do perfil da adiponectina, com estímulo à maturação dos adipócitos. Isso, por sua vez, estimula a beta-oxidação dos ácidos graxos e inibe a formação de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, os agonistas do PPAR-γ também atuam nas células musculares, hepáticas e adiposas, melhorando a sensibilidade à insulina.[30]

Embora o tratamento com pioglitazona tenha demonstrado melhora histológica da EHNA, existem desvantagens em relação à sua utilização, principalmente quando o paciente apresenta história de câncer de bexiga ou aumento do risco de perda óssea.[30,31]

*Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhantes ao glucagon (GLP-1)*

Um estudo demonstrou que o uso de exenatida, durante 28 semanas, evidenciou redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas, provavelmente em virtude da perda ponderal média de 4,9 kg neste período. Já a liraglutida revelou desfecho favorável na histologia hepática, com resolução da esteato-hepatite. Houve melhora no NAFDL

fibrosis score (NFS), mas as reduções da ALT, AST e a fosfatase alcalina não foram significativas. O tratamento com liraglutida durante 48 semanas foi associado a reduções significativas no peso corporal e no índice de massa corporal (IMC), mas menos significativo na redução da medida da circunferência abdominal. Portanto, os efeitos benéficos da liraglutida na EHNA foram atribuídos a uma possível combinação de efeito hepático direto e perda de peso. Além disso, o uso desta droga afeta favoravelmente o risco futuro de doenças cardiovasculares (DCV), principal causa de morte entre os pacientes com DHGNA.[32]

*Estatina e Ômega-3*

Os pacientes com DHGNA usualmente possuem associada à doença hepática, a dislipidemia, a qual é caracterizada pelo aumento de triglicerídeos séricos e lipoproteína de baixa densidade (LPL), bem como diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL). Sabe-se ainda, que a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de óbitos em pacientes com DHGNA. Por isso, o tratamento agressivo dessa entidade desempenha um papel crítico no tratamento geral dos pacientes com DHGNA.[33]

O uso das estatinas é seguro para o tratamento da dislipidemia em indivíduos com DHGNA e reduz o risco de mortalidade relacionada à DCV em pacientes DHGNA. Além disso, elas podem diminuir o risco de desenvolvimento da DHGNA.[34]

A hipertrigliceridemia, no entanto, quando associada à DHGNA, deve ser tratada com ácidos graxos ômega-3, pois além de diminuírem os níveis séricos de triglicerídeos, eles também têm a capacidade de interferir na doença hepática. Estudos revelaram que seu uso em doses diárias de 2 a 6 gramas teve desfecho favorável em melhorar a esteatose.[35]

*Vitamina E*

A fisiopatologia da EHNA envolve danos histológicos causados pelo estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio. A vitamina E (alfa-tocoferol) atua como um antioxidante cuja função é inibir o estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio por intermédio da supressão da peroxidação lipídica.[27]

O uso da vitamina E demonstrou benefícios bioquímicos e histológicos no tratamento da estatose hepática e inflamação celular, porém o desfecho em relação à fibrose não foi tão satisfatório. Ainda, foi evidenciado, que o nível sérico das transaminases regrediu com o uso dessa substância durante 2 anos.[36]

A vitamina E é bem tolerada pelos pacientes e seus efeitos colaterais são pequenos, a menos que sejam administradas altas dosagens da medicação, as quais

ocasionam hepatotoxicidade. Porém, a segurança da utilização desse medicamento em longo prazo não é totalmente esclarecida. [37]

*Pentoxifilina*

A pentoxifilina (PTX), uma inibidora da fosfodiesterase, demonstrou melhorar a esteatose e o dano histológico, provavelmente por meio da diminuição da oxidação lipídica. No entanto, a pentoxifilina não foi efetiva em reduzir as transaminases e também não afetou positivamente nenhum dos marcadores metabólicos relacionados à EHNA. Uma observação de que a pentoxifilina foi associada a uma redução significativa dos ácidos graxos oxidados sustenta a ideia de que seus efeitos benéficos em pacientes com esteatose podem ser mediados pela diminuição da oxidação lipídica. Além disso, estudos demonstraram que esse medicamento é capaz de inibir a citocina pró-inflamatória TNF-α.[38, 39]

*Ácido Obeticólico*

O ácido obeticólico (ACO), um derivado do ácido biliar, é um ativador do receptor nuclear farnesóide X que demonstrou reduzir a gordura hepática e fibrose em estudos envolvendo modelos animais. O desfecho primário foi melhora na histologia hepática definida como uma diminuição na atividade da DHGNA sem piora da fibrose. Além disso, a melhora das enzimas hepáticas desapareceu quando a medicação foi interrompida, sugerindo que o tratamento pode exigir uma administração em longo prazo. Ademais, seu uso também cursou com diminuição da gliconeogênese hepática e melhorar a sensibilidade à insulina. É importante notar que o ácido ursodesoxicólico, um derivado do ácido biliar, que está atualmente em uso clínico, não mostrou benefício convincente na EHNA.[40, 41]

Tratamento Cirúrgico e Endoscópico

Pelo fato da cirurgia bariátrica causar intensa perda ponderal, sua associação com melhora da esteatose hepática é estudada. Porém, atualmente, os dados que apoiam seu uso como tratamento para a EHNA são muito limitados. Estudos apontam melhora nos escores de esteatose e inflamação após cirurgia bariátrica. A maioria absoluta dos pacientes submetidos a este procedimento apresenta resolução histológica de EHNA em um ano. No entanto, apesar de ser um tratamento promissor, ainda é bastante limitado, devido à falta de randomização ou grupo de controle.[42]

Por outro lado, alguns estudos encontraram piora da fibrose em pacientes com DHGNA submetidos à cirurgia bariátrica. O achado de agravamento da doença foi observado principalmente em pacientes com IMC muito elevado ou com fibrose

avançada, indicando que essa cirurgia pode não ser segura em todos os pacientes. O impacto da cirurgia para perda de peso na DHGNA provavelmente se estende além da perda de peso. Alterações nos hormônios circulantes que ocorrem imediatamente após a cirurgia provavelmente melhoram a DHGNA.[42,43]

A colocação de balão gástrico via endoscopia foi associado à perda de peso significativa e melhoria nos níveis de ALT e AST.[44]

*Transplante Hepático*

A cirrose resultante da EHNA é hoje a terceira maior indicação de transplante hepático nos EUA e o número de pacientes registrados para transplante de fígado por intermédio do fígado gorduroso triplicou nos últimos 10 anos. Além disso, a EHNA é também a etiologia de doença hepática de mais rápido crescimento entre pacientes transplantados para CHC.[45,46]

Apesar de seus IMC elevados e comorbidades associadas, os pacientes transplantados por cirrose secundária a esteatose hepática não apresentam pior sobrevida em 90 dias do que aqueles transplantados para hepatite C ou fígado alcoólico.[46]

Estudos avaliando a sobrevida em longo prazo pós-transplante em pacientes com EHNA mostram que a sobrevida é semelhante, ou até superior, àquelas transplantadas para outras etiologias. Embora a perda do enxerto seja significativamente menor em pacientes com EHNA, o risco de morte por doença cardiovascular é muito mais elevado, o que chama atenção para os cuidados preventivos após o transplante. Pacientes transplantados por doença hepática gordurosa também têm uma taxa mais elevada de doença renal crônica após o transplante.[47, 48]

## CONCLUSÕES

A doença hepática gordurosa não alcoólica é uma entidade de etiologia multissistêmica, que inclui fatores de risco genéticos e ambientais. Pode ser compreendida como parte da Síndrome Metabólica, uma vez que a base de sua fisiopatologia envolve a resistência à insulina e associação com comorbidades como dislipidemia, obesidade e diabetes mellitus. Ela se expressa de maneira silenciosa e sua descoberta geralmente ocorre ao acaso, por intermédio de exames de imagem, dentre os quais, a USG é a mais utilizada, visto a facilidade de seu acesso pela população. A TC não mostra vantagens em relação à USG na identificação de gordura no fígado, além de ser muito mais dispendiosa e expor o paciente à radiação. Apesar do seu custo, a RM

é o exame que demonstra melhor acurácia no diagnóstico da doença, principalmente quando técnicas como a espectroscopia RM (MRS) e fração de gordura de densidade de prótons determinada por ressonância magnética (MRI) estão associadas. A elastografia tem sido cada vez mais utilizada e é um excelente método de mensuração da fibrose no fígado. As indicações de biópsia hepática ainda permanecem controversas, mas protocolos têm sido criados, levando-se em conta alguns critérios, tais como scores FIB-4 e NFS e exames imagiológicos como elastografia para estabelecer a necessidade de realização de biópsia. Em relação aos exames laboratoriais, sabe-se que na maioria dos pacientes, há elevação dos níveis de ALT e AST, embora essa alteração seja extremamente inespecífica. Além disso, o nível de transaminases normal não exclui a presença de doença. Por fim, em relação ao tratamento, conclui-se que as terapias farmacológicas e cirúrgicas ainda são muito incertas, necessitando de mais estudos para elucidação da melhor conduta. Porém, é consensual que a mudança nos hábitos de vida deve ocorrer. A perda de peso de aproximadamente 10% é comprovada como sendo benéfica na regressão histológica da esteatose. Medicamentos como a metformina, pioglitazona, estatinas e ômega-3 devem ser empregados quando a presença de comorbidades como diabetes e dislipidemia estão associados à DHGNA. Já a pentoxifilina, a vitamina E e o ácido obeticólico são alvos de estudo e seu uso rotineiro necessita de maiores evidências. Em relação à cirurgia bariátrica, sabe-se que embora ela possa ajudar a melhorar a esteatose e diminuir a fibrose, em pacientes em que o IMC antes da cirurgia era muito alto ou que a inflamação e a fibrose estavam muito avançadas foi evidenciado piora no quadro hepático. Logo, a definição de qual paciente deve receber ou não o tratamento cirúrgico deve ser melhor estudado, visto que nem todos se beneficiam com essa terapia. Já o procedimento endoscópico, com inserção de balão gástrico, demonstrou ser benéfico tanto para a melhora do padrão histológico quanto para redução das enzimas hepáticas. Por fim, o transplante hepático é destinado aos pacientes que evoluem com cirrose e insuficiência hepática, cursando com complicações como ascite refratária, varizes esofágicas com sangramento de difícil controle e encefalopatia hepática avançada. Atualmente, a lista de transplantes hepáticos tem como terceira causa principal a cirrose advinda da DHGNA. É importante salientar que devido à forte associação entre esteatose hepática e eventos cardiovasculares, é fundamental um acompanhamento multiprofissional do paciente com essa patologia, seja ele transplantado ou não. Para isso, o acompanhamento com cardiologista, endocrinologista e gastroenterologista é essencial a fim de prevenir complicações

cardiovasculares, as quais respondem pelo maior índice de mortalidade dentro da DHGNA.

## REFERÊNCIAS


1. Barb D, Sanches PP, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism Clinic and Experimental. 2016 April 18. Vol 65: 118-1195.
2. Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2017 June 30. Vol 33: 134–141.
3. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Aliment Pharmacol Ther. 2013 November 10. Vol 39: 3-14.
4. Jiang CM, Pu CW, Hou YH, Chen Z, Alanazy M, Hebbard L. Non alcoholic steatohepatitis a precursor for hepatocellular carcinoma development. World J Gastroenterol. 2014 November 28. Vol 20: 16464-16473.
5. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. World J Gastroenterol. 2016 July 21. Vol 22: 6318-6327.
6. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, Jeker L, Steinert RE, et al. Glucose-Induced Glucagon-Like Peptide 1 Secretion Is Deficient in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. PLoS ONE. January 2014. Vol 9: 1-5.
7. Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014 February 21. Vol 20: 1712-1723.
8. Cazzol E, ParejaII JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. Sao Paulo Med J. 2017. Vol 135(3):277-95.
9. Onyekwere CA, Ogbera AO, Samaila AA, Balogun BO , Abdulkareem FB. Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. Nigerian Journal of Clinical Practice. November 2015. Vol 18: 70-712.
10. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2014. Vol 14:2474‑86.
11. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non‑alcoholic fatty liver disease. QJM 2015. Vol 103:71‑83.
12. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2014. Vol 28:370‑9.
13. Speliotes EK, Yerges‑Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, et al. Genome‑wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. PLoS Genet. 2015. Vol 7:1001324.
14. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol 240: 809–820.
15. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramilch T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 2016. Vol 116: 1413-

1419, 1999
16. Calldwell SH, Crespo DM. Milestrones in liver diseases. The spectrum expandeder: cryptogenic cirrhosis and natural history of non-alcoholic fatty liver diseases. J Hepatol. 2015. Vol 49: 578-84, 2005.
17. Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. Diabetes Metab. 2017. Vol 6: 63-78.
18. Angulo P: Non alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2017. Vol 346: 2121–1231.
19. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al.: Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease in normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology J. 2018. Vol 48: 792–8.
20. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. World J Gastroenterol. 2014 July 28. Vol 20: 9330-9337.
21. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al.: Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2016. Vol 44: 874–80.
22. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011. Vol 54:1082–90
23. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, Bettencourt R,ChangchienC,BrennerDA,SirlinC,LoombaR.Utilityof magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. Hepatology. 2013. Vol 58:1930–40
24. Nones RB, Ivantes CP, Pedroso MLA. Can FIB4 and NAFLD fibrosis scores help endocrinologists refer patients with non-alcoholic fat liver disease to a hepatologist? Arch Endocrinol Metab. 2017. Vol 61/3: 276-281.
25. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol. 2013 February 28. Vol 19(8): 1219-1229.
26. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of ItsEpidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018. Vol 2018: 1-8.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non‐alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol. 2012. Vol 107:811‐26.
28. Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non‐alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2014. Vol 6:199‐206.
29. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK: Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a metaa nalysis. Scand J Gastroenterol. 2013. Vol 48: 78–87.
30. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment

Pharmacol Ther. 2012. Vol 35:66–75.
31. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. Hepatology. 2012. Vol 56:1311–1318.
32. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A. Can Glucagon Like Peptide 1 (GLP1) Agonists or Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors Ameliorate Non-Alcoholic Steatohepatitis in People with or without Diabetes?. Current Vascular Pharmacology. 2016. Vol 14, No. 6: 494-497.
33. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2012. Vol 32:22‑9.
34. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010. Vol 376: 1916–1922.
35. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. J Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol 94: 3842–3848.
36. Sanyal AJ, Chalasani L, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010. Vol 362: 1675–85.
37. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011. Vol 306:1549–1556.
38. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. Ann Hepatol. 2011. Vol 10: 277–86.
39. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs. 2017. Vol 34: 50–97.
40. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. J Biol Chem. 2016. Vol 281:11039–11049.
41. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Kowdley K, Charlton M, Tetri B, Harrison SA. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol. 2014. Vol 10: 219–2.
42. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol 54: 70-77.
43. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. Annals of surgery. 2016. Vol 250: 234–41.
44. Lee YM, Low HC, Lim LG, et al. Intragastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic

steatohepatitis: a pilot study. Gastrointestinal endoscopy. 2013. Vol 76: 756–60.
45. Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology. 2014. Vol 59: 2188–2195.
46. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. Gastroenterology. 2014
47. Chou C, Bonham CA, Concepcion W, Esquivel CO, Ahmed A. Improved survival outcomes in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease following liver transplantation: an analysis of 2002–2012 United Network for Organ Sharing data. Clin Transplant. 2014. Vol 28: 713–721.
48. Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. Liver Int. 2014. Vol 34:1259–1266.

# TRATAMENTO DO REFLUXO NA VEIA SAFENA MAGNA: UMA COMPARAÇÃO ENTRE O ENDOLASER E A FLEBOEXTRAÇÃO TOTAL.

## *TREATMENT OF REFLUX IN THE GREAT SAPHENOUS VEIN: A COMPARISON BETWEEN ENDOVENOUS LASER AND CONVENTIONAL STRIPPING.*

***Antônio B. M. Neto[1]; Mariana B. Arcuri[2]***

Descritores: Insuficiência Venosa. Procedimentos Cirúrgicos Vasculares. Veia Safena. Varizes.
Keywords: Venous Insufficiency, Vascular Surgical Procedures, Saphenous Vein. Varicose Veins.

**RESUMO**

**Introdução** – Varizes são veias dilatadas e tortuosas que perdem a sua função de retorno venoso, sendo uma patologia altamente prevalente na população. Assim, foram desenvolvidas diversas técnicas para seu tratamento variando desde medicamentos flebotônicos, nas patologias leves, à fleboextração cirúrgica e ablação por laser em casos graves. **Objetivos** - Este projeto visa comparar a fleboextração com ligadura da crossa da safena magna, com a ablação térmica intravascular, "endolaser", comparando as vantagens de cada técnica e a superioridade de uma em relação à outra se existir. **Métodos** - Trata-se de uma revisão de literatura, a partir da busca sistematizada de artigos científicos nas bases de dados SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e no Google, utilizando os descritores especificados, incluindo artigos nacionais e internacionais. **Resultados e Discussões** - As literaturas estudadas apresentaram ambas as técnicas como seguras e eficazes. Os trabalhos trouxeram sintomatologias semelhantes no pós-operatório das duas técnicas, como dor, parestesia e edema, sendo os sintomas mais discretos e o retorno às atividades funcionais antecipado na técnica endovenosa. Ainda foi destacado que o laser possui maior custo devido à aparelhagem e os resultados podem ser diferentes dependendo do dispositivo e potência utilizados na fotocoagulação intravascular. **Recomendações -** São necessários estudos de seguimento a longo prazo de ambas as técnicas além de estudos que englobem os diferentes tipos de laser disponíveis no mercado. **Conclusão** – Ambas as técnicas são seguras e eficazes, com resultados semelhantes, onde o método via laser possui menos

[1] Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO;
[2] Professora Doutora do Curso de Medicina do UNIFESO.

sintomas pós-operatórios imediatos e recuperação precoce, apesar de maior custo.


## ABSTRACT

**Background** - Varicose veins are dilated and tortuous veins that lose their venous return function, being a highly prevalent pathology in the population. Thus, several techniques have been developed for its treatment, ranging from phlebotonic drugs, to mild pathologies, to surgical extraction and endovenous laser ablation in more severe cases. **Aims -** This project aims at comparing the conventional stripping and the endovenous technique with laser ablation, comparing the advantages of each technique and the superiority of one in relation to the other if it exists. **Methods -** This is a literature review, based on the systematized search of scientific articles in the SciELO, Virtual Health Library, PubMed and Google databases, using the descriptors mentioned above, including national and international articles. **Results and Discussion -** The studied literature presented both techniques as safe and effective. The work brought similar symptoms in the postoperative period of the two techniques, such as pain, paresthesia and edema, with the symptoms being more discrete and the return to functional activities anticipated in the intravenous technique. It was also pointed out that the laser has a higher hospital cost due to the apparatus and the results may be different depending on the device and power used in intravenous photocoagulation. **Recommendation -** Long-term follow-up studies of both techniques are required in addition to studies covering the different types of laser available on the market. **Conclusion -** Both techniques are safe and effective, with similar results, where the laser method has fewer immediate postoperative symptoms and early recovery, although higher costs.


## INTRODUÇÃO

As varizes de membros inferiores são dilatações, tortuosidades e alongamentos das veias superficiais, gerando perda funcional com insuficiência valvular e refluxo sanguíneo[1]. Estima-se que essa patologia atinja cerca de 20 a 40% da população quando considerada apenas as veias varicosas, mas pode chegar a até 70% quando consideradas as veias reticulares e telangectasias, que são formas iniciais e mais leves desta doença[2]. A formação de veias varicosas nos membros inferiores tem como principal causa o refluxo na veia safena interna ou magna, sendo esta a forma mais comum e frequente de insuficiência venosa[3]. Esta patologia é responsável por prejuízo da qualidade de vida dos portadores, além de interferir diretamente na vida socioeconômica por proporcionar casos de abstenção laboral e também causar aumento

considerável dos gastos com saúde[3].

Entre os principais fatores de risco para a origem da insuficiência venosa pode-se destacar: gênero feminino, história familiar, obesidade, idade avançada, ortostatismo prolongado, múltiplas gestações e hábitos de vida[3].

O tratamento desta doença se faz importante devido ao grande impacto positivo na qualidade de vida do paciente[4]. Uma vez não tratada, o processo pode se tornar uma insuficiência venosa crônica com complicações como edema de membros inferiores, eczema de estase, hiperpigmentação cutânea, lipodermatoesclerose, tromboflebite superficial, úlceras venosas, entre outros[5,6]. A úlcera venosa pode ainda afetar a produtividade, promovendo até mesmo invalidez, e limitar as atividades diárias[7].

É importante salientar ainda que entre os sistemas de drenagem venosa, superficial e profundo, existem os vasos perfurantes, que desempenham papel hemodinâmico importante na gênese da insuficiência venosa[8]. Eles podem auxiliar no impedimento da formação de varizes através da drenagem do fluxo do sistema superficial para o profundo, favorecendo o retorno venoso. Do mesmo modo, se estas se tornarem insuficientes, podem agravar o refluxo nas veias safenas, aumentando seu calibre e gerando veias varicosas[8].

Sendo assim, foram desenvolvidas diversas técnicas para o tratamento do refluxo venoso, incluindo compressão com meia elástica e medicações, como a associação da hesperidina e a diosmina, para os casos de menor gravidade[1]. Já nos casos onde a safena interna é afetada, o tratamento cirúrgico se faz necessário, no qual o tratamento convencional é a fleboextração total, por ser um procedimento amplamente difundido, eficaz e relativamente seguro[9]. Contudo, a fleboextração pode gerar traumatismos que resultam em dor, dificuldade da marcha, equimoses e hematomas no trajeto da veia safena magna, por isso, foram desenvolvidas técnicas menos invasivas e traumáticas como a ablação térmica por laser endovenoso[10]. A ação principal do laser é causar reação térmica no vaso, cessando o refluxo de sangue patológico, seja por encolhimento da veia até que seu lúmen se feche ou por formação de coágulo devido ao dano no endotélio vascular causando sua obliteração[11]. A reação provocada pelo laser pode ser ajustada de acordo com diversos parâmetros, entre eles, quantidade de energia dissipada por área de superfície, comprimento de onda, entre outros, existindo variedades de aparelhos no mercado[12].

Além disso, a aprimoração dos métodos diagnósticos, principalmente a ultrassonografia com doppler dos membros inferiores, possibilitou a identificação dos

locais específicos e da gravidade do refluxo, inclusive da competência dos vasos perfurantes, aperfeiçoando o tratamento cirúrgico da insuficiência venosa e impulsionando a criação de novas técnicas menos invasivas com resultados aceitáveis[13]. O ecodoppler colorido de membros inferiores se mostrou uma ferramenta importante não só no reconhecimento da patologia, mas também no seguimento pós-operatório para avaliar os índices de sucesso do procedimento, como por exemplo a taxa de oclusão na veia safena, possíveis recanalizações deste mesmo vaso, formação de neovascularizações, persistência do refluxo venoso e até mesmo identificar complicações como surgimento de fístulas arteriovenosas[13].

Nesse contexto e também instigado pelo interesse nesta temática, este trabalho científico se baseou em publicações atuais sobre o assunto para compreender melhor a real eficácia, indicações, complicações, seguimento pós-operatório de cada técnica e custo financeiro, evidenciando as vantagens e desvantagens de cada uma, além da superioridade de uma em relação à outra se existir.

Dessa forma, foram usadas referências nacionais e internacionais afim de compreender melhor as duas técnicas e seus diversos âmbitos descritos no parágrafo acima.

## OBJETIVOS

**Primários:** Comparar o procedimento convencional de fleboextração total com ligadura da crossa da safena magna com a técnica endovenosa de ablação térmica por laser.

**Secundários: A**valiar vantagens de cada técnica e a preferência ou superioridade de uma em relação à outra se existir, como objetivo secundário.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura especializada. Para essa revisão bibliográfica foram estudados e usados 17 artigos científicos, os quais foram encontrados nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e no Google Acadêmico através de busca ativa utilizando os descritores deste trabalho. Foram incluídos artigos que demonstrassem a indicação do tratamento cirúrgico de insuficiência venosa nos membros inferiores, a técnica de realização dos métodos, as possíveis complicações, o seguimento pós-operatório dos pacientes e a viabilidade econômica e financeira, comparando a fleboextração total com a ablação térmica por laser endovenoso. Artigos sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da insuficiência venosa

também foram usados para estudo inicial e melhor compreensão da patologia e seu impacto na sociedade.

## RESULTADOS

Analisando as bibliografias disponíveis a essa revisão bibliográfica, ambas as técnicas possuem complicações semelhantes no pós-operatório, com destaque para: dor, edema, hematomas ou equimoses, parestesia e dificuldade da marcha[3,4,10].

Um artigo de revisão publicado em 2014, mostrou que atualmente a técnica de ablação por laser tem sido cada vez mais aceita e difundida entre a comunidade de cirurgiões vasculares pelo mundo, porém ainda existem autores que defendem que o alto custo desta nova técnica não justificaria as suas vantagens mínimas[3]. Este mesmo artigo mostra um ensaio randomizado com seguimento de cinco anos de pós-operatório onde a taxa de sucesso do laser é discretamente menor, porém a recorrência de varizes em membros inferiores é maior pela técnica de stripping convencional[3].

Uma revisão sistemática publicada no São Paulo Medical Journal em 2018 aponta que todos os estudos à respeito concluem que a técnica endovenosa é tão segura quanto a técnica convencional, sendo as indicações de ambas as mesmas[4]. Ademais, este mesmo estudo concluiu que no seguimento pós-operatório, as taxas de sucesso do procedimento, ou seja, a extinção do refluxo nas veias safenas, é semelhante, sendo que alguns autores relatam uma taxa de insucesso ligeiramente maior para a técnica por laser, apesar desta última demonstrar menos sintomas no pós-operatório[4].

Um outro estudo prospectivo, controlado e cego, publicado no Jornal Vascular Brasileiro em 2006, analisou vinte pacientes, sendo quarenta membros inferiores, que foram submetidos aleatoriamente às duas técnicas em questão, realizando seguimento pós-operatório através de questionários, exame físico e controle ultra-sonográfico com doppler no trigésimo dia após o procedimento, concluindo que o laser apresentou menor taxa de edema e hematoma e quantidade de dor semelhante, sendo relatado pela maioria dos pacientes um maior benefício pela técnica endovenosa. Ocorreu benefício no tempo de enchimento venoso nas duas técnicas sem superioridade de uma em relação à outra. Prospectivamente verificou-se um caso de recanalização, ou seja, reaparecimento do refluxo na veia safena, na técnica por laser, além de um caso de parestesia em relação à técnica convencional[5]. Logo, foi concluído que a fotocoagulação possui resultados semelhantes à fleboextração quanto a tolerabilidade, eficácia e segurança[5].

Comparando os dois métodos em relação à sintomatologia no pós-operatório, tempo de internação e custo financeiro direto para o hospital e para o paciente, um estudo randomizado realizado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Oulu publicado no Journal of Vascular Surgery em 2002 analisou vinte e oito pacientes diagnosticados com insuficiência venosa na junção safeno-femoral através do doppler de membros inferiores, sendo quinze submetidos à obliteração endovenosa e treze ao procedimento de fleboextração tradicional, acompanhados por cinquenta dias após o procedimento cirúrgico[14]. Foi concluído que o grupo submetido ao tratamento endovenoso teve menor dor, menor tempo de internação e uma recuperação mais rápida das atividades funcionais do que os submetidos ao procedimento tradicional[14]. A via endovenosa tem maior custo para o hospital, porém os custos totais para os pacientes são similares nas duas técnicas, uma vez que na cirurgia convencional a pessoa demora mais para retornar às suas atividades laborais[14].

Ainda em relação aos custos da técnica minimamente invasiva, um estudo foi publicado na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões em 2017 avaliando os resultados iniciais de um novo aparelho de fotocoagulação endovenosa desenvolvido no Brasil, uma vez que o encarecimento desta técnica se deve ao fato de os aparatos serem importados e de alto custo, dificultando a sua popularização principalmente na rede pública de saúde[9]. Foram analisados doze pacientes submetidos à este procedimento com o laser diodo 980 nanômetros desenvolvido no Brasil devido a insuficiência venosa na veia safena magna, mostrando que este novo aparelho teve desempenho satisfatório, com resultados similares aos equipamentos importados quanto às taxas de sucesso e segurança, se tornando uma alternativa de menor custo para as técnicas endovenosas[9].

Em comparação aos diferentes tipos de aparelhos de endolaser disponíveis no mercado, um estudo de série de casos publicado em 2012 no Jornal Vascular Brasileiro, revisou o prontuário de duzentos e quinze pacientes confrontando os resultados da utilização do laser diodo 980 nanômetros com o laser diodo 1470 nanômetros analisando a taxa de oclusão das safenas, isto é, a eficácia do procedimento, e as complicações apresentadas[15]. A conclusão dos autores foi de que ambos os tipos possuem resultados semelhantes, com boa segurança inerente a oclusão das safenas e extinção do refluxo venoso e pequeno número de complicações pós-operatórias[15].

Um estudo clínico de pacientes submetidos a ablação por laser devido a refluxo nas veias safenas realizado no Chile e publicado na Revista Chilena de Cirurgia em 2018, acompanhou setenta e sete pacientes por um seguimento médio de treze meses,

aplicando um questionário em relação à qualidade de vida antes e três meses após o procedimento, além da realização de doppler colorido de membros inferiores com trinta dias e outro depois de seis meses de tratamento, para avaliar a real eficácia, ou seja, se a veia foi totalmente obliterada e não houve permanência de refluxo, e ainda foi observada a segurança do método através da presença ou ausência de efeitos adversos[10]. Os resultados descreveram a técnica como eficaz, segura e com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes[10].

Uma dissertação da Universidade Federal do Paraná no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica publicada em 2015, buscou revelar a real eficácia da fotocoagulação por laser endovenoso e se é possível diminuir as complicações inerentes ao procedimento através da redução da densidade de energia utilizada[11]. Foram submetidos à técnica dezenove pacientes, sendo trinta e uma veias safenas operadas, acompanhados com ecodoppler e avaliação clínica nos períodos entre 3 a 5 dias, 30 dias e 180 dias de pós-operatório. As conclusões mostraram que embora a utilização de menor densidade de energia diminua a eficácia do método, a incidência de complicações também se reduz, sendo necessários estudos com maior acompanhamento dos pacientes, de pelo menos um ano, para determinar a real eficácia deste método[11].

Outro estudo similar ao citado no parágrafo acima, publicado no Jornal Vascular Brasileiro em 2017, buscou comparar o uso de alta e baixa densidade de energia na ablação térmica endovenosa em pacientes com insuficiência venosa na junção safeno-femoral, onde os pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo 29 membros tratados com baixa potência e 23 membros com alta potência, não havendo diferenças relevantes em relação à gênero, idade, presença de comorbidades e tempo cirúrgico[12]. Foi evidenciado que a utilização de alta densidade tem maior eficácia à recidiva do refluxo venoso no período de seis meses, porém faz-se necessário maior acompanhamento destes pacientes para real confirmação[12].

Um relato de caso foi publicado no Jornal Vascular Brasileiro em 2016, mostrando a ocorrência de fístula arteriovenosa de alto débito entre a veia safena e artéria femoral, com confirmação com doppler colorido de membros inferiores 45 dias após a realização do endolaser, sendo a paciente submetida à correção cirúrgica da fístula[16]. Os autores concluíram então que, apesar de ser uma complicação rara, tais complicações aumentaram sua incidência devido ao fato deste procedimento estar sendo cada vez mais realizado e exaltaram a importância do ecodoppler não só no diagnóstico da patologia mas também no seguimento de controle da eficácia do método[16].

Em 2011, um resumo de tese publicado no Jornal Vascular Brasileiro, evidenciou um novo ponto de vista em relação aos demais artigos apresentados[17]. Foram analisados trinta e quatro membros inferiores com insuficiência venosa na junção safeno-femoral e refluxo na veia safena magna, confirmados por ultrassom, que foram submetidos ao procedimento à laser com seguimento de um ano de pós-operatório, onde em um grupo controle também foi realizada a fleboextração com ligadura da crossa da safena interna[17]. Neste grupo controle foram obtidos resultados melhores, com menor sintomatologia e maior taxa de sucesso, de forma eficaz e segura, sendo o procedimento recomendado pelo autor para tratamento da insuficiência venosa crônica[17].

## DISCUSSÃO

Das 17 bibliografias utilizadas para confecção desta revisão de literatura, foram usados cinco artigos para elucidação nos âmbitos de epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações da insuficiência venosa crônica e refluxo nas veias safenas internas, em que se mostrou clara a relevância e impacto desta patologia na vida social e econômica dos indivíduos, expondo-se importante a pesquisa para o desenvolvimento de diagnósticos precoces e tratamentos cada vez mais eficazes e acessíveis à população e, portanto, a importância deste trabalho.

Conjuntamente, foram selecionadas doze referências onde foram buscadas as indicações para o tratamento cirúrgico da insuficiência venosa em membros inferiores, descrições das duas técnicas comparadas nesta revisão bibliográfica, real efetividade de cada técnica a curto e médio prazo, seguimento pós-operatório dos pacientes em relação à sintomatoligas e complicações possíveis, além de tentar comparar os custos de ambas as técnicas para o paciente e para a sociedade, visto que esta patologia pode afastar cidadãos de suas atividades laborais, e em casos mais graves promovendo até invalidez, além de serem procedimentos que podem ser custeados pela rede pública de saúde.

Analisando os dados e os resultados apresentados pelos escritores, compreende-se que de forma quase que unânime os autores trataram as duas técnicas como seguras, eficazes e com resultados bastante semelhantes a curto e médio prazo. Ficou evidente que a técnica endovenosa por laser possui menor sintomatologia no pós-operatório imediato por ser menos traumática e não necessitar de grandes incisões como a técnica convencional, gerando menos hematomas, dor e edema, já sendo considerada a técnica de primeira escolha quando indicado o tratamento cirúrgico em centros mais avançados de saúde. Por outro lado, o custo da aparelhagem utilizada na fotocoagulação

intravascular é maior, tornando mais difícil a popularização desta técnica, principalmente na rede pública de saúde. Algumas alternativas tem sido buscadas, como por exemplo, o início da fabricação destes aparatos no Brasil, não se fazendo necessária à importação destes e consequentemente diminuindo os custos da técnica.

É importante ressaltar também, que no procedimento via laser os autores concluiram que o retorno às atividades habituais é anterior em relação à fleboextração convencional, logo, o indivíduo submetido a este método pode voltar às suas atividades laborais antecipadamente, tornando o custo total das duas técnicas muito semelhante.

A despeito do seguimento pós-operatório, todos os autores destacaram a importância do acompanhamento clínico e ultrassonográfico para avaliar as possíveis complicações como dor neurológica, parestesias, surgimento de fístulas arteriovenosas, formação de neovascularização e recanalização das veias safenas, viabilizando a persistência do refluxo e em consequência a possibilidade de evolução para formas mais graves de insuficiência venosa, com aparição de lipodermatoesclerose e úlceras venosas por exemplo, que são de difícil controle e tratamento.

Ainda em relação ao acompanhamento após a realização de ambos os métodos, os autores firmaram o impacto positivo na vida dos pacientes, com melhora descrita nos âmbitos social, econômico e estético.

Apesar de apenas um autor ter descrito, pareceu promissor a conjugação de diferentes métodos para o tratamento da insfuciência venosa na junção safeno-femoral e refluxo na veia safena interna, utilizando a ablação térmica associada à fleboextração de um segmento da veia safena, onde ele obteve menor sintomatologia e maior taxa de sucesso em seu estudo.

## RECOMENDAÇÕES

Embora o tratamento por meio da fleboextração total seja um processo já consagrado entre os cirurgiões vasculares e na literatura, sendo eficaz e com baixo índice de complicações, a terapia por fotocoagulação à laser endovenosa tem ganhado força nos últimos anos por ser menos traumática e possuir menor tempo de recuperação e hospitalização, apesar do custo maior dos aparelhos. Ainda que as taxas de sucesso sejam bastante semelhantes, diversos autores recomendam a necessidade de estudos com maior tempo de acompanhamento para avaliar a real eficácia de ambas as técnicas a longo prazo, com pelo menos um ano de seguimento, englobando avaliações clínicas e ultrassonográficas com ecodoppler colorido de membros inferiores para investigar

recanalizações e persistência do refluxo.

É sugerido também que se façam novos estudos em relação aos diferentes tipos de laser disponíveis no mercado, avaliando a eficácia e os índices de complicação de acordo com os diversos tipos de comprimento de onda, especialmente os de 980 e 1470 nanômetros, fibras radial ou axial, densidade de energia, alta ou baixa, e potência utilizados durante o procedimento cirúrgico.

## CONCLUSÃO

A insuficiência venosa, manifestada principalmente por veias varicosas, dor e edema de membros inferiores, é considerada um problema de saúde pública, afetando porcentagem significativa da população, especialmente as mulheres, além de ser considerado um problema estético. O tratamento pode ser realizado de forma conservadora com medicações flebotônicas e meias elásticas de compressão ou, quando indicada, especialmente nos casos com insuficiência na junção safeno-femoral e refluxo na veia safena magna, pode ser realizado o tratamento cirúrgico por fleboextração convencional ou ablação térmica por laser endovenoso.

Tradicionalmente a técnica escolhida vinha sendo a fleboextração total com ligadura da crossa da safena magna, técnica mais traumática e com maior tempo de recuperação porém de menor custo. Nos últimos anos, a técnica de fotocoagulação endovenosa por laser vem sendo impulsionada devido à menor sintomatologia no pós-operatório imediato e recuperação precoce, com menos dias de hospitalização e retorno antecipado às atividades habituais, apesar de um maior custo de aparelhagem. Ambas as técnicas se mostraram seguras e eficazes, com resultados muito semelhantes à curto e médio prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg. 2004; 40(6): 1248-52.
2. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg. 1994; 81(2): 167-73.
3. Pereira ANA, Mesquita A, Gomes C. Abordagens cirúrgicas no tratamento de varizes. Angiol Cir Vasc. 2014; 10(3): 132-140.
4. Oliveira RÁ, Mazzucca ACP, Pachito DV, Riera R, Baptista-Silva JCDC. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. Sao Paulo Med J. 2018; 136(4): 324-332.
5. Medeiros CAF. Comparação entre o laser endovenoso e a fleboextração total da veia safena interna: resultados em médio prazo. J Vasc Bras. 2006; 5(4): 277-87.

6. SBACV. Normas de Orientação Clínica da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Diagnóstico e tratamento da Doença Venosa Crônica. J Vasc Br. 2005; 4(Supl.2): S185-94.
7. França LHG, Tavares V. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. J Vasc Br. 2003; 2(4): 318-328.
8. Engelhorn CA, Author C, Escorsin JKS, Costa KCO, Miyashiro L, Silvério MM, et al. Location and hemodynamic role of perforating veins independent of saphenous veins. J Vasc Bras. 2018; 17(2): 104–108.
9. Bertanha M, Sobreira ML, Camargo PAB, Pimenta REF, Mariúba JVO, Moura R, et al. Preliminary results of severe venous insufficiency treatment with thermal ablation of the great saphenous vein by endovascular technique with laser diode 980nm developed in Brazil, associated with sclerotherapy with polidocanol. Rev Col Bras Cir. 2017, 44(3): 308-313.
10. Juan BF, Kotlik AA, Bombin SM, Gómez C. Resultados en el corto y mediano plazo del tratamiento con radiofrecuencia de la insuficiencia venosa superficial. Rev Chil Cir. 2018; 70(2): 112-116.
11. Araujo WJB. Avaliação da taxa de oclusão da veia safena magna submetida a termoablação com laser endovenoso 1570 nm utilizando 7 watts de potência [Internet]. acervodigital.ufpr.br.2015 [cited 13 December 2018]. Availabre from: https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/39326
12. Araujo WJB, Erzinger FL, Caron FC, Nejm Junior CS, Timi JRR. Influência da termoablação com baixa e alta densidade de energia na junção safeno-femoral, utilizando laser endovenoso 1470 nm. J Vasc Bras. 2017; 16(3): 220-226.
13. Gutenberg Gdo A, Castro AA, Araújo M, Amorim JE, Pitta GB, Miranda Júnior F. Avaliação da ocorrência do refluxo venoso da safena magna pela ultrassonografia com doppler colorido após tratamento cirúrgico da insuficiência da junção safeno-femoral. Rev Col Bras Cir. 2013; 40(5): 380-5.
14. Rautio T, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: A randomized controlled trial with comparison of the costs. J Vasc Surg. 2002; 35(5): 958-965.
15. Bueno KS, Albernaz DTS, Albernaz LFL, Zignani FRM. Endolaser venoso: estudo série de casos. J. vasc. bras. [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Dec 18] ; 11( 4 ): 286-288. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492012000400006&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492012000400006.
16. Araujo WJB, Guimarães AC, Moreira RH. Fístula arteriovenosa após termoablação com laser endovenoso 1470 nm: relato de caso. J Vasc Bras. 2016; 15(3): 254-258.
17. Gaspar RJ. Efeitos do endolaser na safena magna para tratamento da doença venosa crônica. J Vasc Bras. 2011; 10(1): 81-82.

# REFORMA PSIQUIÁTRICA – OS PARALELOS ENTRE AS MUDANÇAS NA ASSISTÊNCIA EM SAÚDE MENTAL NO BRASIL E NA CIDADE DE CARMO

*PSYCHIATRIC REFORM – THE PARALLELS BETWEEN CHANGES IN MENTAL HEALTH CARE IN BRAZIL AND CARMO*

***Samir Ganem Teixeira[1], Luiz Marcelo Vargas Ferreira[2]***

Descritores: Luta Antimanicomial, Reforma Psiquiátrica, Saúde Mental, Portarias SUS.
Keywords: Anti-asylum Fight, Psychiatric Reform, Mental Health, Ordinances SUS

**RESUMO**

**Introdução:** O presente trabalho é um resgate aos principais componentes do desenvolvimento da Reforma Psiquiátrica, principalmente, o impacto causado na cidade de Carmo-RJ. Por fim, o intuito de prender à atenção dos leitores aos elementos básicos e da atual situação brasileira no que diz respeito à saúde mental. **Objetivos:** as principais intenções deste estudo são mostrar a política antimanicomial que teve como ponto chave as denúncias de abusos cometidos em instituições psiquiátricas, além da precarização das condições de trabalho para os profissionais envolvidos na saúde mental; a importante criação das residências terapêuticas e a interação dos pacientes com a sociedade. **Métodos:** Para elaboração deste estudo foram pesquisados artigos científicos no portal Scielo Brasil e a experiência vivida como acadêmico de medicina na cidade de Carmo- RJ onde há o modelo implantado. **Resultado:** Fica evidente a importância da Reforma psiquiátrica no Brasil no quesito que preenche a necessidade dos usuários do serviço. Dessa forma, quebra-se o paradigma de que tratar o doente mental é através de exclusão, de reclusão e asilamento. **Conclusão:** O doente mental, considerado excluído do convívio dos iguais, ditos normais, foi então afastado dos produtivos e dos que não ameaçavam a sociedade. Realidade esta que ainda existe, porém de forma mais consciente e menos exclusiva conforme a grande ambição da reforma psiquiátrica.

**ABSTRACT**

**Introduction**: The present work is one of the main components of the development of

[1] Estudante do curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

[2] Professor de Psiquiatria e preceptor do Internato em Saúde Mental do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

the Psychiatric Reform, mainly the impact in the city of Carmo-RJ. Finally, the intention to spread readers' attention to basic indicators and the current Brazilian situation is not a mental health problem. **Objectives:** The main objectives of this program are the anti-asylum programs that had as objective the denunciation of abuses committed in psychiatric institutions, besides the precariousness of the working conditions for the professionals involved in mental health; the important creation of pharmaceutical residencesand the interaction of patients with society. **Methods:** For the dissemination of the scientific study in the Scielo Brazil portal and a lived experienc eof medicine in the city of Carmo-RJ, there is animplanted model. **Result:** the psychiatric reform in Brazil Is importante to contemplate the necessisties of its users. In this way, the paradigm of treating the mentally illthrough exclusion, seclusion and isolation is broken. **Conclusion:** The mental patient, taken out of the normal coexistence of rights, wastaken from the producer sand those howere not threatened by society. Reality that is present, but in a more common andless original way according to the great ambition of the psychiatric reform.

## INTRODUÇÃO

Os primórdios da reforma psiquiátrica remetem ao século XX quando as discussões sobre as práticas em saúde mental se tornaram mais evidentes. Período marcado pelo fim da Ditadura Militar brasileira e o início da Anistia Política, momentos considerados importantes para o enriquecimento de idéias de liberdade, justiça e igualdade, fundamentalmente para as minorias excluídas da sociedade (1). Ainda nesse contexto o movimento da Reforma psiquiátrica não se refere somente à doença mental, mas propõe erguer um conhecimento para melhor atingir o sofrimento de alguém junto à comunidade em que vive. Dessa forma, o principal intuito é dar ênfase às mudanças que foram importantes na inserção dos pacientes psiquiátricos na sociedade. Apesar dos esforços intelectuais e políticos terem emergido no início do século XX como já citado, os novos investimentos no formato institucional na capital federal só foram concretizados na década de 1920. No entanto, seguindo as experiências europeias, a proposta das colônias agrícolas articulava-se à da assistência familiar e, no caso da fundação da Colônia Psicopatas-Homens (posteriormente Colônia Juliano Moreira), atualizava a ideia da capacidade regeneradora do mundo rural e natural. Em seguida, no fim da década de 1930 e início dos anos 1940 a política assistencial psiquiátrica foi marcada por dois eventos: a extinção do primeiro hospício na capital federal e a necessidade de ampliar a

capacidade física e assistencial pública de atendimento por todo o país. O processo da Reforma Psiquiátrica divide-se em duas fases: a primeira de 1978 a 1991 compreende uma crítica ao modelo hospitalocêntrico, enquanto a segunda, de 1992 aos dias atuais destaca-se pela implantação de uma rede de serviços extra-hospitalares.

Desta forma, constatou-se que não basta fechar os manicômios ou reduzir o número de leitos psiquiátricos, se antes não fossem modificados os significados desses aparatos nos cernes familiar, comunitário e social. Para que a Reforma Psiquiátrica se efetive, a família tem que ser vista como agente fundamental de transformações da percepção de loucura, bem como ser incluída de forma responsável no processo de cuidado, recebendo suporte e partilhando atribuições juntamente com o Estado e a comunidade (2). Com essas mudanças nas práticas de saúde mental associada à inserção dos alunos da UNIFESO na cidade de Carmo-RJ (onde há o modelo implantado), pode-se vivenciar e relatar o quão importante essas mudanças foram para os usuários. Assim, destaca-se a implantação das Residências Terapêuticas no acolhimento desses pacientes portadores de doenças mentais, acesso à atenção primária que antes era precária e o mais importante, a integração dos mesmos na sociedade local.

A politica antimanicomial teve como marco o psiquiatra Franco Basaglia que foi o reformulador do modelo de tratamento pregado em instituições psiquiátricas. Durante os anos sessenta testemunhou abusos e negligências no tratamento dos enfermos no Hospital Psquiátrico de Gorizia - na Itália-, onde que por esse motivo, junto a uma equipe de psiquiatras promoveu mudanças práticas e teóricas no tratamento dos seus pacientes, o que deu origem o movimento de “negação à psiquiatria”, que consequentemente deu origem à luta antimanicomial com a finalidade de substituir o tratamento ali existente por atendimentos terapêuticos através de centros comunitários, de convivência e tratamento ambulatorial.

No fim da década de 70, no Brasil, surgiram movimentos de trabalhadores da saúde mental junto à população e familiares de pacientes que colocaram em evidência a necessidade de uma reforma psiquiátrica aqui empregada. Assim, em 18 de maio - dia de Luta antimanicomial - de 1987, foi realizado um encontro de grupos antimanicomiais que propuseram reformar o sistema psiquiátrico brasileiro. Na década de 90 foram aplicadas leis federais -8.080/1990 e 8.142/90- que atribuíram ao Estado à responsabilidade de promover um tratamento em comunidade e não mais a internação e isolamento, contando com os serviços de Centros de Atenção Psicossocial (CAPS);

Residências Terapêuticas (RT); Centros de convivência e cultura; as Unidades de acolhimento (UAs) e os leitos de atenção integral (em Hospitais Gerais, no CAPS III). Assim, estabelece que os Centros de Atenção Psicossocial constituem-se em 3 modalidades de serviço, sendo CAPS I, CAPS II e CAPS III, definidos em ordem crescente de porte e complexidade (Portaria GM/MS nº 336, de 19 de fevereiro de 2002).

## OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é analisar o impacto provocado das mudanças ocorridas na saúde mental desde os anos 70 até os dias atuais com base nas ações criadas na cidade do Carmo, no Rio de Janeiro, e como esse impacto influenciou na vida e no exercício da cidadania pelos pacientes. Objetivamos mostrar a melhoria e aperfeiçoamento dos modelos de assistência que foram aplicados na cidade, e como essas melhorias foram benéficas aos usuários dos serviços de saúde mental. Também queremos mostrar que a aplicação adequada dos princípios da reforma psiquiátrica é possível e pode gerar grande melhora da qualidade de vida dos pacientes. Como objetivo secundário, deseja-se mostrar aos estudantes de Medicina, profissionais da saúde e interessados a importância de resgatar a visão que a sociedade direcionou ao longo dos tempos, no que se refere a “loucura” contribuindo para a construção dos modelos assistenciais e assim melhorar a qualidade da formação em saúde mental nas carreiras da área da saúde.

## MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bibliotecas online, principalmente a plataforma Scielo, onde foram encontrados 887 artigos que diz respeito à Reforma Psiquiátrica, sendo que destes foram utilizados 8 artigos por estarem diretamente correlacionados com os objetivos do trabalhos, assim como a utilização da Revista Ciência e Saúde Coletiva, disponível em seu portal online.

Foram realizadas buscas no portal do Ministério Saúde que implicam na criação das residências terapêuticas e capacitação dos profissionais que farão parte do acompanhamento dos usuários das mesmas, assim como pesquisado as Portarias que regem de acordo com as atribuições legais ao modelo assistencialista junto ao Sistema Único de Saúde – SUS. No que diz respeito ao hospital Teixeira Brandão, foi utilizada a monografia apresentada à Comissão Organizadora do “Prêmio Carlos da Silva Lacaz” 2018, que veio por meio deste apresentar os impactos da Reforma Psquiátrica no município de Carmo-RJ.

**A Reforma Psiquiátrica No Brasil**

O processo de luta por uma sociedade sem manicômios apresenta mudanças no país na década de 80 através de reivindicações populares que envolviam profissionais e familiares de pessoas portadoras de transtornos mentais (3).

A figura do “louco” era associada à ideia de alienação, com íntima relação com a história do manicômio e a forma de tratar os doentes, reconhecidos como “não-sujeitos”. Desta forma se aplicava o tratamento manicomial como uma forma de colocar regras e disciplinar através do tratamento moral (4).

Em 1991, a ONU elaborou uma carta de direitos detalhada afirmando vinte e cinco “princípios para a proteção de pessoas com problemas mentais e para melhoria da assistência à saúde mental” (5). Este processo de reforma impõe diversas iniciativas, tais como mudanças e reorientações para que o modelo assistencialista ocorra de forma humana e que a percepção do paciente considerado “louco” se torna efetivamente modificada e aceita pela população no contexto de ressocialização.

O avanço da psiquiatria, de acordo com Nogueira (2008) se deu com algumas alternativas que tinham por finalidade compreender o adoecimento psíquico. Uma das intenções mais avançadas foi à experiência ocorrida na Itália, em 1961 que teve como objetivo quebrar os paradigmas e buscar resgatar no indivíduo suas referências sociais e culturais, levando em consideração a individualidade de cada paciente em resposta ao tratamento. O autor cita Franco Basaglia, para quem o hospital psiquiátrico deveria ser combatido, negado e superado por ser um lugar violento. O modelo da reforma psiquiátrica italiana propunha a emancipação do portador de transtorno mental com a ampliação do seu poder de troca, ou seja, promover totalmente a sua reinserção social e não a cura ou recuperação desses pacientes (6). Foi a partir daí, que na década de 70 no Brasil, por meio do Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental (MTSM) inspirados no modelo italiano, encontraram-se várias categorias de profissionais denunciando a falta de recursos, precariedade dos serviços e a importância da reestruturação do modelo brasileiro com a finalidade de garantir cidadania dos doentes mentais, dando inicio à luta anti-manicomial.

A partir de 1978, o MTSM para por inúmeras discussões com setores conservadores da sociedade, que almejam a manutenção do modelo clássico de assistencialismo e, na segunda metade da década de 80, ocorre o grande impulso da reforma psiquiátrica brasileira (7). Neste período ocorrem quatro fatos fundamentais que auxiliam na implantação da reforma no Brasil: VIII Conferencia Nacional de Saúde, marco

para criação do SUS; II Congresso Nacional de Trabalhadores em Saúde mental; Apresentação da Lei nº 3.657/89 que dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais; e, II Conferência Nacional de Saúde Mental. Há outros pontos destacados pela literatura como marco da reforma psiquiátrica brasileira, como o V Congresso de Psiquiatria em Camboriú-SC em 1978, I Congresso de Psicanálise de Grupos e Instituições em 1978 e III Congresso Mineiro de Psiquiatria em 1979, com a participação de Franco Basaglia.

Segundo os autores Rabelo e Torres (2006), a partir desse momento a reforma brasileira passa por transformações técnico-assistenciais, teórico-conceitual e sociocultural, visto que o último tendo o caráter de buscar praticas de solidariedade e inclusão dos diferentes. A desinstitucionalização surgiu como proposta de racionalizar e otimizar recursos do Estado, com o objetivo de desospitalização. Portanto, compreende essa desinstitucionalização como a desconstrução de um modelo assistencial para a oferta de outra modalidade assistencialista voltada para o paciente (DIAS, 2008).

Outro marco importante foi a Conferência Regional para reestruturação da Atenção Psiquiátrica na América Latina e Caribe, realizada em novembro de 1990, em Caracas, com a participação de onze países, inclusive o Brasil sendo patrocinada pela Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (OPS/OMS). No final desta conferência, foi emitido o documento – **Declaração de Caracas –** que tem por finalidade elaboração de modelos alternativos de assistência implantados nas comunidades, dessa forma tirando o hospital psiquiátrico do centro da assistência e garantir a manutenção da dignidade pessoal, dos direitos humanos e civis. Vedado também a realização de uma assistência psiquiátrica voltada ao serviço de saúde comunitária que recomenda a internação psiquiátrica, se necessária, ser realizada em hospitais gerais, no intuito de garantir à atenção integral da saúde desses pacientes e a participação de usuários e familiares no planejamento e na implantação dos programas de saúde mental (portal do Ministério da Saúde).

**Surgimento do CAPS e NAPS**

O primeiro Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Brasil, iniciou em São Paulo no ano de 1986, ao passo que o primeiro Núcleos de Atenção Psicossocial surgiu em Santos em 1989, sendo que ambos foram regulamentados em 1992 com a promulgação da Portaria 224/92 do Ministério da Saúde(8). Junto com diversos outros centros, fez parte de um grande movimento social que iniciou com os trabalhadores em Saúde Mental, que requeriam melhores condições de assistência e criticavam o modelo

hospitalocêntrico e abusivo que predominava como único meio ofertado aos portadores de transtornos mentais.

Conforme determinam as diretrizes do Ministério da Saúde, os usuários de CAPS necessitam de um projeto terapêutico individualizado, através de atividades realizadas durante sua permanência no serviço. De acordo com Vasconcellos (2008), para que os objetivos sejam concretizados, é necessário que o CAPS disponha das seguintes formas terapêuticas: A) Atendimento intensivo, quando o usuário encontra-se com sofrimento psíquico grave; B) Atendimento semi-intensivo, dado a partir do momento em que tenha diminuído o sofrimento e aumentam as possibilidades de relacionamento, entretanto o usuário ainda necessita de auxilio da equipe para recuperar e estruturar sua autonomia; C) Atendimento não-intensivo: o usuário não necessita da equipe continuamente para realizar sua atividades sociais e familiares, podendo ser atendido ate três dias no mês.

A criação das residências terapêuticas em fevereiro de 2000, foi fundamental para ressocialização dos usuários. Estas foram criadas a partir do momento em que a fragmentação dos hospitais federais e a criação do CAPS mostraram que a questão da moradia é um dos principais motivos da ocupação dos hospitais psiquiátricos. Fazendo-se necessário demonstrar à sociedade civil e o Estado que muitos pacientes internados nesses hospitais poderiam viver em pequenas moradias, conviver em harmonia com a vizinhança, a um custo menor para o governo. O governo então cria a Portaria 106, instituindo essas residências com objetivo de reformular o modelo de assistência em saúde mental, dando total relevância à inserção social dos pacientes.

Assim, a Reforma orienta-se no eixo da política pública de saúde mental com ação extra-hospitalar, interdisciplinar, otimista e humanista, propondo-se a não reproduzir o modelo hospitalocêntrico. Buscar a desinstituicionalização do paciente é propor a construção de um processo completo, que intencione tratar da desconstrução/reconstrução de conceitos fundamentais da psiquiatria e criar possibilidades materiais para que os sujeitos possam enfrentar os desafios na superação da exclusão (6).

**Hospital Teixeira Brandão**

Instituição de internação psiquiátrica localizado na cidade de Carmo-RJ, fundado em 1947, que teve como principio receber pacientes vindos de outros municípios do estado do Rio de Janeiro e cidades mineiras próximas. Inicialmente conhecida como Colônia de Psicopatas, era um lugar desconhecido, inclusive para própria população carmense, que não tinha acesso a nenhum tipo de informação sobre o que acontecia em

suas dependências. Relatos de pessoas que ali viveram apontam para um ambiente adverso, sem mínimas condições de higiene pessoal, sem infraestrutura e ausente de recursos humanos capacitados para proporcionar um tratamento adequado para os internos.

Desde a década de 40, a Psiquiatria buscava estabelecer uma especialidade médica no Brasil, com a finalidade de propor modalidades terapêuticas inovadoras. Mesmo com a proposta dessa nova mentalidade, nesse mesmo período, a criação da Colônia utilizava métodos que já estavam sendo considerados arcaicos, e que recebiam críticas por serem desumanos. Os pacientes eram internados na colônia, com o objetivo de retirar do convívio social pessoas consideradas “loucas”, “alienadas” ou “viciadas”, baseando-se no conceito de “limpeza” das cidades.

Em 1968, agora já conhecido como Hospital Estadual Teixeira Brandão e administrado pelo psiquiatra Osmar Malvezzi, teve como iniciativa buscar modernizar e humanizar os atendimentos dos pacientes, porém foi surpreendido por um fato curioso. Após uma forte tempestade, um muro desabou fazendo com que os muros remanescentes fossem demolidos e, a partir daí os pacientes tivessem o direito de ir e vir dentro da instituição.

Já nos anos 70 inicia o processo de mudanças para a Psiquiatria em todo o mundo. As contestações ao modelo psiquiátrico vigente deram origem ao movimento que ficou conhecido como “reforma psiquiátrica”. Como já citado no trabalho, Basaglia (1924-1980), buscou criar ambientes que proporcionassem, aos pacientes, um acolhimento digno, além da inserção na sociedade e no convívio comunitário. Dessa forma, o conceito de protagonismo do paciente passa a ser visto como necessário e indispensável para o seu bem-estar.

Meados dos anos 70, período em que se ampliava o dialogo sobre desinstitucionalização, o hospital Teixeira Brandão passava por um estado de superlotação, onde 460 homens dividiam os espaços precários ali ofertados.

Após mais de cinquenta anos de existência e inúmeros casos de desrespeito aos direitos básicos dos pacientes, o processo de fechamento do hospital passa a ser real em decorrência da lei nº 10.216/2001, que assegurou os direitos das pessoas acometidas por transtornos mentais, garantindo métodos terapêuticos humanizados e a inserção plena na comunidade. Também em 2001, após visita técnica da Secretaria de Saúde do estado, o hospital ficou impedido de receber novas internações por apresentar instalações e infraestruturas precárias que acarretava em desqualificados atendimentos.

Em 2002, ano em que ocorreu a intervenção do Ministério Público, a cidade de Carmo e o Estado do Rio de Janeiro, são obrigadas a elaborar planos de assistência aos internos, visando a desinstitucionalização e a inserção dos pacientes na sociedade. Por fim, no dia 18 de junho de 2003, o Hospital Estadual Teixeira Brandão é descredenciado do Sistema Único de Saúde (SUS), após avaliação negativa do Plano Nacional de Avaliação dos Serviços Hospitalares (PNASH).

**Reestruturação da Assistência em Carmo**

No ano de 2001 foi inaugurado o Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), antes mesmo do fechamento do antigo hospital-colônia, dando assim esperança e sendo um marco inicial para Saúde Mental do município. Anos depois, em 2004, as primeiras residências terapêuticas foram criadas na área urbana, totalizando sete. Em 2015 já eram contabilizadas 21 residências, com mais de 100 moradores, além de ex-internos que vivem em outras casas, juntos de parentes. Assim, tornaram-se reais as boas condições de moradia, interação social e principalmente o respeito com esses pacientes. Esses usuários recebem assistências 24 horas por dia pelos cuidadores que revezam em turnos, dando total atenção e dignidade aos que ali dependem do serviço. Por sugestão dos próprios usuários e, em alusão a liberdade, as casas receberam nomes de pássaros, como bem-te-vi, tucano e gaivota, dentre outros.

Com o objetivo de acolher de forma integral e auxiliar no enfrentamento aos traumas causados pela hospitalização e permitir uma integração plena dos ex-internos à comunidade, o CAPS, da cidade foi elevado à categoria II em 2012, com o objetivo de melhorar o assistencialismo. Atualmente a equipe é composta por médicos psiquiatras, assistência social, auxiliar administrativo, auxiliar de enfermagem, auxiliar de serviço gerais, cozinheira, auxiliar de cozinha, guarda municipal, motorista, oficineira e recepcionistas, além de outros profissionais de áreas da saúde, nutrição, psicologia e terapia ocupacional. Outros serviços também integram a Rede de Apoio Psicossocial de Carmo (RAPS), como o Serviço de Atenção à Infância e Juventude (SAIJ); as unidades de Estratégia de Saúde da Família (ESF), que garantem atendimento clínico aos usuários da rede de Saúde Mental e estão presentes em todas as regiões do município; o Programa de Volta Para Casa (PVC), do Ministério da Saúde; o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), responsável pelo resgate de usuários em caso de crises, integrado ao hospital geral da cidade que possui leitos psiquiátricos disponíveis e substitui o antigo modelo de internação prolongada em instituições psiquiátricas.

## RESULTADOS

É inegável o avanço da Reforma Psiquiátrica, desde a visão da sociedade em relação ao portador de transtorno mental, até a evolução das políticas públicas de suporte a estes indivíduos (10). Resta então evidenciar o padrão de expansão desse assistencialismo, através do surgimento do CAPS nos Municípios brasileiros. Diante disso, a tabela a seguir mostra o efeito positivo causado pelas Portarias 189/1991, 224/1992 e 336/2002 em duas décadas -1990 – 2010.

| Ano | Quantidade de CAPS nos Municípios |
|---|---|
| 1990 | 12 |
| 1991 | 15 |
| 1992 | 23 |
| 1993 | 34 |
| 1994 | 51 |
| 1995 | 63 |
| 1996 | 92 |
| 1997 | 112 |
| 1998 | 148 |
| 1999 | 179 |
| 2000 | 208 |
| 2001 | 295 |
| 2002 | 424 |
| 2003 | 500 |
| 2004 | 605 |
| 2005 | 732 |
| 2006 | 1010 |
| 2007 | 1155 |
| 2008 | 1326 |
| 2009 | 1467 |
| 2010 | 1620 |
| Variação Média Anual de 1990 a 2010 | 25% |
| Variação 2002/2010 | 282% |

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Saúde Mental, Álcool e Drogas. Saúde Mental em Dados. Janeiro, 2007 e 2011

O impacto positivo da Portaria 336/2002 resultou em um novo impulso de crescimento de 282% na disponibilidade de CAPS entre 2002 e 2010. Sendo assim, caracterizado muito expressivo a difusão dos novos serviços nos Municípios do Brasil.

Levando em consideração que neste mesmo período, o incremento na quantidade de CAPS I superou as expectativas tendo total relevância para o tratamento dos pacientes e também, notável o crescimento na oferta de CAPSAd, atingindo a 514%. Torna-se evidente uma trajetória de consistente estabilidade institucional da reforma psiquiátrica brasileira ao longo de duas décadas.

Em contra partida em 11 anos, o SUS perde quase 40% de seus leitos de internação em psiquiatria. No ano de 2005, eram 40.942 unidades. Já em 2016, os registros do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) computavam apenas 25.097, um número que deve ser reduzido com a manutenção da política

governamental de desestímulo à existência de serviços que ofereçam acesso a esse tipo de tratamento.

Apesar do crescimento populacional de 12 % entre 2005 e 2016, e dos problemas decorrentes do aumento do consumo de drogas e de outros transtornos psiquiátricos, a mudança do perfil dessa rede de atenção tem se consolidado. Além da queda na quantidade de leitos de internação, também foi reduzido o número de unidades hospitalares que dedicavam ao atendimento de pacientes com necessidade de assistência psiquiátrica.

| LEITOS PSIQUIÁTRICOS - DISTRIBUIÇÃO SUS 2005 E 2016 * | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| UF | Leitos SUS | | Leito / 1000 habitantes | | Redução no período | |
| | 2005 | 2016 | 2005 | 2016 | Número absoluto | Proporção (%) |
| Tocantins | 160 | 15 | 0,12 | 0,01 | -145 | -91% |
| Espírito Santo | 620 | 134 | 0,18 | 0,03 | -486 | -78% |
| Pernambuco | 3293 | 1191 | 0,39 | 0,13 | -2102 | -64% |
| Minas Gerais | 3046 | 1166 | 0,16 | 0,06 | -1880 | -62% |
| Bahia | 1264 | 555 | 0,09 | 0,04 | -709 | -56% |
| Rio Grande do Norte | 819 | 369 | 0,27 | 0,11 | -450 | -55% |
| Amazonas | 126 | 57 | 0,04 | 0,01 | -69 | -55% |
| Rio de Janeiro | 7960 | 3620 | 0,52 | 0,22 | -4340 | -55% |
| Sergipe | 380 | 205 | 0,19 | 0,09 | -175 | -46% |
| Piauí | 400 | 217 | 0,13 | 0,07 | -183 | -46% |
| Ceará | 1120 | 624 | 0,14 | 0,07 | -496 | -44% |
| Paraíba | 801 | 460 | 0,22 | 0,12 | -341 | -43% |
| São Paulo | 13089 | 7812 | 0,32 | 0,17 | -5277 | -40% |
| Goiás | 1303 | 986 | 0,23 | 0,15 | -317 | -24% |
| Maranhão | 822 | 652 | 0,13 | 0,09 | -170 | -21% |
| Paraná | 2648 | 2119 | 0,26 | 0,19 | -529 | -20% |
| Alagoas | 880 | 744 | 0,29 | 0,22 | -136 | -15% |
| Mato Grosso do Sul | 200 | 232 | 0,09 | 0,09 | 32 | 16% |
| Acre | 53 | 68 | 0,08 | 0,08 | 15 | 28% |
| Santa Catarina | 800 | 1108 | 0,14 | 0,16 | 308 | 39% |
| Distrito Federal | 74 | 120 | 0,03 | 0,04 | 46 | 62% |
| Mato Grosso | 117 | 225 | 0,04 | 0,07 | 108 | 92% |
| Rio Grande do Sul | 911 | 2184 | 0,08 | 0,19 | 1273 | 140% |
| Pará | 56 | 168 | 0,01 | 0,02 | 112 | 200% |
| Amapá | 0 | 14 | 0,00 | 0,02 | 14 | - |
| Rondônia | 0 | 38 | 0,00 | 0,02 | 38 | - |
| Roraima | 0 | 14 | 0,00 | 0,03 | 14 | - |
| **TOTAL** | **40942** | **25097** | **0,22** | **0,12** | **-15845** | **-39%** |

* Fonte: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e Ministério da Saúde - Saúde Mental em Dados 2006/MS.

A justificativa do Ministério da Saúde para dar seguimento à sua política de fechamento de leitos de internação psiquiátricos, assim como de serviços voltados para esse tipo de assistência, se baseia na Lei 10.216/01, que estabelece novos parâmetros privilegiando-se uma abordagem voltada para à atenção ambulatorial, onde os pacientes contariam com cuidados durante o dia e retornariam para casa à noite. Dessa forma, o modelo não levou em consideração as necessidades daqueles que precisam de

acompanhamento intenso como parte de seu tratamento, restringindo a possibilidade de internação hospitalar.

Afinal, no Brasil, os leitos remanescentes têm que dar suporte a uma enorme demanda. De acordo com estimativas do Ministério da Saúde, 3% da população sofrem de transtornos mentais graves; 6% de problemas mentais decorrentes do uso de álcool e outras drogas e 12% irão necessitar de algum tratamento em saúde mental em algum momento da sua vida.

Ao analisar todos os dados expostos neste trabalho podemos concluir que a cidade de Carmo vivenciou fases diferentes da reforma psiquiátrica, e, estudando a história, vemos que a melhora na vida dos pacientes foi muito grande com todas as mudanças na assistência que foram sendo feitas ao longo dos anos. As mudanças nos modelos assistenciais em nível de Brasil vêm sendo aplicadas com boa eficácia em Carmo, fazendo com que a cidade seja cada vez mais conhecida e seguida como modelo de sucesso na implantação das políticas de saúde mental.

## CONCLUSÃO

O modelo de assistência à sade mental vem evoluindo com o passar dos anos, trazendo benefícios para os usuários dos programas. Assim, torna-se evidente a sua importância para a cidade de Carmo – RJ, onde há o modelo implantado. Pode constatar que a inclusão social desses pacientes mudou o rumo na percepção que a sociedade tinha tempos atrás, consequentemente causando impacto positivo no tratamento individual de cada portador de psicose. Assim, o empenho em analisar o novo modelo estrutural preconizado promove a alavancagem dos paradigmas corporativos do atual sistema assistencialista da saúde mental.

## REFERÊNCIAS

1. Hirdes A. A Reforma Psiquiátrica no Brasil: uma (re) visão. Cien Saude Colet. 2009; 1: 297-305.
2. Venancio ATA. Da Colônia agrícola ao hospital-colônia: configurações para assistência psiquiátrica no Brasil na primeira metade do século XX. Hist. cienc. saude-Manguinhos. 2013; 18: 35-52.
3. Ministério da Saúde (BR)**.** Saúde mental: o que é, doenças, tratamentos e direitos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; Acesso em 12 nov. 2018. Disponível em: http//www.saude.gov.br/saudemental
4. Torre EHI.; Amarante P. Protagonismo e subjetividade: a construção coletiva no campo da saúde mental. Cien Saude Colet.. 2001; 1: 73-85,
5. Vasconcelos VC. A dinâmica do trabalho em saúde mental: limites e possibilidade na

contemporaneidade e no contexto da reforma psiquiátrica brasileira. Dissertação [Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), 2008.
6. Nogueira, MSL. Política pública de saúde mental e reforma psiquiátrica no Brasil: desafios de inclusão social [Internet]. Rio de Janeiro; Acesso em 12 nov. 2018. Disponível em: www.cepep.com.br/geppes/trabalhos/MariaSoniaLima.doc.
7. Rabelo IVM, Torres ARR. Os significados da reforma psiquiátrica para os trabalhadores de saúde mental de Goiânia. Estud. Psicol. 2006; 23: 219-28.
8. Berta R.: Araújo PR. Ex-internos de hospital psiquiátrico dão folego à economia de Carmo, no interior do estado [Internet]**.** O Globo. Acesso em 12 nov. 2018. Disponível em: https://oglobo.globo.com/rio/ex-internos-de-hospital-psiquiatrico-dao-folego-economia-de-carmo-no-interior-do-estado-13632326
9. Silva PF; Costa NR. Saúde mental e os planos de saúde no Brasil. Cien Saude Colet. 2011; 16: 4653-64.
10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Residências Terapêuticas - o que são, para que servem. Brasília: Ministério da Saúde; Acesso em 12 nov. 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/120.pdf
11. Ministério da Saúde (BR). Reforma Psiquiátrica e Política de Saúde Mental no Brasil. Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; Acesso em 12 nov. 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf
12. Bustamante FF, França OC. História do Hospital Teixeira Brandão e os impactos da Reforma Psiquiátrica no município de Carmo- RJ**.** Prêmio Carlos da Silva Lacaz, 2018.

# TRANSTORNOS MENTAIS COMUNS, SUA PREVALÊNCIA SOBRE ESTUDANTES DE MEDICINA E COMO ANALISAR SUA RELAÇÃO.

*MENTAL DISORDERS, ITS IN PREVALENCE OVER MEDICAL STUDENTS AND HOW TO ANALYZE THEIR COMMON RELATION.*

***Renata M. de A. Guimarães[1]; Carlos P. Nunes[2]***

Descritores: transtorno mental comum; estudantes de medicina; desempenho acadêmico; saúde mental.
*Keywords: common mental disccorders; medical students; academic performance; mental health.*

**RESUMO**

**Introdução -** Saúde mental é a condição de bem-estar na qual o indivíduo é capaz de alcançar o seu potencial, de lidar com o estresse normal da vida, de trabalhar produtiva e proveitosamente e de contribuir para a sociedade. Transtornos Mentais Comuns (TMC) referem-se à situação do indivíduo que não preenche os requisitos para o diagnóstico de Depressão e/ou Ansiedade. TMC relacionam-se a sintomas como déficit de atenção, fadiga, insônia, esquecimento e somatização; estando entre os agravos a saúde que mais acometem adultos. Dentre os estudantes de medicina, identifica-se uma prevalência maior de TMC quando comparados à população em geral. Para a avalição e predição de TMC, utiliza-se dois questionários principais: o Questionário Auto-Dirigido (SRQ-20) e o Questionário Geral de Saúde (GHQ); ambos visam a triagem de populações em atendimento primário. **Objetivo -** O intuito desse estudo é realizar uma revisão de literatura sobre TMC, sua prevalência em estudantes de medicina e como realizar a análise dessa prevalência. **Métodos –** Realizou-se pesquisa nos bancos de dados PubMed, LILACS, Scielo, Medline, Periódicos CAPES/MEC, utilizando os descritores encontrados no DeCS. **Resultados -** Analisando os trabalhos para a confecção desse artigo, observou-se maior prevalência de TMC dentre estudantes de medicina, quando comparados com a população em geral e com acadêmicos de outros cursos de saúde. Observa-se maior risco de desenvolverem depressão/ansiedade e de cometerem suicídio. **Conclusão –** Dessa forma, faz-se necessário a implementação de medidas de prevenção e tratamento para doenças mentais, bem como promoção da saúde mental, como proposto pela OMS.

[1] Graduanda no Curso de Medicina do UNIFESO. E-mail: rguimaraesazeredo@gmail.com
[2] Professor no Curso de Medicina do UNIFESO.

## ABSTRACT

**Background -** Mental health is the condition of well-being in which the individual is able to reach his potential, to deal with the normal stress of life, to work productively and profitably and to contribute to society. Common Mental Disorders (CMD) refers to the situation of the individual who does not meet the requirements for the diagnosis of Depression and / or Anxiety. TMC are related to symptoms such as attention deficit, fatigue, insomnia, forgetfulness and somatization; being among the health problems that affect adults more. Among medical students, a higher prevalence of CMD is identified when compared to the general population. For the evaluation and prediction of CMD, two main questionnaires are used: the Self-Directed Questionnaire (SRQ-20) and the General Health Questionnaire (GHQ); both aim at the screening of populations in primary care. **Aims -** The objective of this study is to carry out a literature review on CMD, its prevalence in medical students and how to perform the analysis of this prevalence. **Methods -** Were searched in the databases PubMed, LILACS, Scielo, Medline, CAPES / MEC Periodicals, using the descriptors found in DeCS. **Results -** Analyzing the works for the preparation of this article, it was observed a higher prevalence of CMD among medical students, when compared to the general population and with academics from other health courses. There is a greater risk of developing depression /anxiety and committing suicide. **Conclusions -** Thus, it is necessary to implement prevention and treatment measures for mental illness, as well as the promotion of mental health, as proposed by WHO.

## INTRODUÇÃO

Saúde Mental é descrita, pela a Organização Mundial de Saúde (OMS), como condição de bem-estar na qual o indivíduo é capaz de alcançar seu potencial, de lidar com o estresse normal da vida, de trabalhar produtiva e proveitosamente e de contribuir para a sua comunidade.[1]

Transtornos Mentais Comuns (TMC) referem-se à situação de um grupo populacional com indivíduos que não preenchem os requisitos formais para diagnóstico de Depressão e/ou Ansiedade segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM-IV) e a Classificação Internacional de Doenças – Décima Revisão (CID-10), mas que apresentam sintomas proeminentes que trazem uma incapacitação funcional comparável ou até pior do que quadros crônicos já bem estabelecidos.[2]

O termo TMC, cunhado em 1970 por Goldberg e Huxley[3], relaciona-se a sintomas

como déficit da atenção, fadiga, insônia, neurastenia, esquecimento, bem como sintomas somáticos. Esses estudiosos ainda afirmaram que, apesar dos TMC não se apresentarem de maneira grave, na maioria dos casos, esses agravos podem gerar prejuízo para aqueles que os possuem, visto que podem acarretar em ausência do trabalho/estudo e diminuição da capacidade de cumprir com suas obrigações; além de possível evolução para transtornos mentais como depressão e ansiedade.[4]

Os TMC estão entre os agravos de saúde que mais acometem os adultos.[5] Sendo as mulheres mais acometidas que os homens. Estudos demonstram relação entre TMC e abuso de substâncias tóxicas, principalmente o uso de álcool, sendo mais evidente dentro da população masculina.[6,7]

É possível estabelecer relação entre a existência de um transtorno mental e o desenvolvimento de uma comorbidade psiquiátrica; pacientes que apresentam dois ou mais distúrbios mentais tem maior suscetibilidade a cometerem suicídio. Desordens psiquiátricas são apontadas em 90% dos casos de suicídio, estando a depressão relatada em 2-15% desses episódios.[8] Segundo a OMS, 800 000 pessoas morrem em decorrência de suicídio todos os anos, sendo a segunda maior causa de morte entre 15 e 29 anos.[7]

Com relação a estudantes de medicina, identifica-se uma taxa maior para TMC, depressão, ansiedade e suicídio, quando comparada às taxas da população em geral ou outro grupo de alunos da área da saúde. Entretanto, diferença entre os sexos permanece, mesmo dentro do grupo dos universitários de medicina, sendo as mulheres mais acometidas que os homens. [9]

Por essa diferença de prevalência entre população em geral e acadêmicos de medicina, é possível explicar a maior incidência de suicídio e ideação suicida dentre os estudantes. Porém, esse grupo tem uma notificação menor quanto a esse tipo de óbito, em geral como tentativa de preservação dos suicidas por colegas de profissão. Também é possível observar uma quantidade menor de projetos de prevenção, de intervenção e de tratamento para profissionais e estudantes da área da saúde, quando comparados com os dados para a população de maneira geral.[9]

Para avaliar a presença de TMC numa população, dois questionários são frequentemente apontados nos trabalhos, sendo eles: o Self Reporting Questionnaire/Questionário Auto-Dirigido (SRQ-20) e o General Health Questionnaire/Questionário Geral de Saúde (GHQ). Ambos os questionários visam a triagem da saúde mental em populações ainda não acometidas por doenças

psiquiátricas ou psicóticas, mas que podem apresentar TMC, identificando-os antes de sua progressão para doenças mais graves. O SRQ-20 foi descrito a primeira vez em 1980, com o intuito de servir como instrumento para a triagem de distúrbios mentais em cenários de atendimento primário à saúde, especialmente em países em desenvolvimento. Como o próprio nome do questionário evidencia, ele é composto por 20 questões, divididas em quatro categorias: humor depressivo/ansioso, sintomas somáticos, decréscimo da energia vital e pensamentos depressivos. O GHQ foi inicialmente desenvolvido por David Goldberg, em 1967, com o objetivo de identificar transtornos mentais em pacientes não-psicóticos, avaliando o bem-estar psicológico e a saúde mental em populações sem a doença. A primeira versão desse questionário era composta por 60 questões. Hoje são mais utilizadas as versões com 12 ou 28 perguntas; nos trabalhos nacionais a versão mais frequente é a composta por 28 itens, enquanto que nos artigos estrangeiros a versão com 12 é a mais utilizada. Não ficou evidente uma diferença significativa entre a eficácia das duas versões, dessa maneira fica a critério do autor do trabalho definir qual modelo será utilizado. Em geral, foram associados um questionário sociodemográfico, com o intuito de traçar um perfil do grupo estudado, objetivando identificar melhor quais segmentos da sociedade ou de um grupo específico é mais acometido. [2,4,8,10-18]

## OBJETIVO

Mediante ao exposto e devido a importância desse tema, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre TMC, sua relação e impacto entre estudantes de Medicina e observar como a análise entre estes é realizada.

## MÉTODOS

Este artigo foi realizado como uma revisão sistemática de literatura. Para esse fim foram selecionados artigos que relacionam os TMC com estudantes de medicina e como são influenciados por esse agravo, bem como as maneiras para avaliar a presença desse agravo. Para isso foram utilizados os descritores encontrados no Descritores em Ciência e Saúde (DeCS), sendo: transtornos mentais comuns/ common mental disorders e srq20. Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciência e Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Periódicos CAPES/MEC, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Os filtros utilizados para a seleção dos artigos incluem: publicações com texto completo disponível; redigido em português,

inglês ou espanhol; publicados nos últimos cinco anos; adultos; ciências da saúde. Os critérios para exclusão de artigos foram os seguintes: artigos incompletos ou pagos, que apresentavam título ou resumo que não se adequavam à temática estudada, duplicados nas bases de dados. Após essa seleção, os artigos escolhidos foram lidos integralmente para a confecção desse trabalho.

## RESULTADOS

No decorrer da pesquisa para a confecção deste artigo foram encontrados um total de 938 trabalhos, dentre as várias bases de dados.

Na Pubmed, com a equação common mental disorder *or* SRQ20, usando os filtros de publicações nos últimos cinco anos, com texto completo gratuito, idiomas inglês, português e espanhol, obteve-se 295 resultados, dos quais 16 foram selecionados com base no título e no resumo. Já com a equação common mental disorder *and* SRQ20, utilizando os mesmos filtros da pesquisa anterior, foram encontrados 20 artigos, dentre os quais quatro foram escolhidos baseando-se no título e resumo.

Na LILACS, pesquisando por transtorno mental comum e empregando os filtros de texto completo disponível, adulto, inglês e português e publicações dos últimos cinco anos, localizaram-se 82 resultados, sendo dois selecionados através do título e resumo.

Na Scielo, ao pesquisar por transtorno mental comum, com filtro para publicações nos últimos cinco anos, português, inglês e espanhol, texto completo, achou-se 52 artigos, entretanto não houve um novo artigo a ser selecionado, após avaliar os títulos e resumos. Por outro lado, ao buscar por SRQ20 e aplicar os mesmos filtros da pesquisa anterior, acrescido do filtro ciências da saúde, encontrou-se 68 artigos, sendo um novo selecionado por meio da leitura dos títulos e resumos.

Na Periódicos CAPES/MEC, procurando por common mental disorder *and* SRQ20, com os seguintes filtros: últimos cinco anos, artigos em inglês, medicina, prevalence, risk factors, epidemiology, psychiatry, mental health, mental disorders, foram obtidos 248 resultados e três destes foram selecionados, depois de avaliar os títulos de resumos.

Na Medline, buscando por transtorno mental comum, conseguiu-se 172 resultados, destes nenhum trabalho novo foi selecionado, após leitura dos títulos e resumos.

Entre os artigos selecionados para a leitura completa, a maioria apontava para uma incidência mais elevada quando comparamos os estudantes de medicina, com

outros grupos de acadêmicos e com a população em geral. Mas percebeu-se também uma prevalência maior de transtornos de humor sobre estudantes do sexo feminino, enquanto que os alunos do sexo masculino apresentam maior chance de abusar de álcool e de outras substancias. Nos estudos transversais, ficou evidente a utilização de dois questionários principais, o SRQ20 e GHQ. Em apenas um dos artigos selecionados os estudantes de medicina apresentaram prevalência menor, quando comparado aos outros estudos; todavia, essa prevalência pode ser considerada alta, uma vez que esta apresenta-se próximo da taxa mais alta para a prevalência de TMC na população em geral.

## DISCUSSÃO

Os artigos selecionados apontam para quanto são prevalentes os TMC dentro de populações jovens[6], tendo maior prevalência quando se observa grupos de estudantes da área da saúde. Dessa forma, fica claro o impacto desses transtornos dentre os acadêmicos de medicina.[10] Apesar de ser um tema descrito desde a década de 1970[3], o interesse no assunto aumentou significativamente desde o ano 2000.[10]

Em meta-análise realizada, foi demonstrado que um grande percentual dos estudantes de medicina brasileiros é acometido por TMC; dentre esses, uma grande parcela evolui com problemas mentais tais como: depressão, ansiedade, estresse psicológico, distúrbios de ciclo do sono, síndrome de *bunrout*, distúrbios alimentares e abuso de substancias alcoólicas.[10]

Dentre os acadêmicos de medicina, o grupo de maior risco é o de estudantes do sexo feminino, uma vez que essa população apresenta maior incidência para TMC e depressão, bem como transtornos de ansiedade e de humor. Dentre os alunos do sexo masculino percebe-se uma maior incidência para a síndrome de *burnout.* Essas mesmas diferenças também são vistas quando analisamos a população em geral. [19-21]

Também é possível perceber a maior incidência entre acadêmicos de medicina quando comparados às outras áreas da saúde. Em um estudo transversal, realizado na cidade do Recife (PE), a prevalência para TMC foi de 51.1% dentro da amostragem, taxa elevada quando comparada coma a da população em geral, que é de 7%-35%. Nesse mesmo estudo, foi observado uma tendência maior de suicídio e de reações depressivas nos estudantes de medicina, quando comparados às outras áreas da saúde. Relata ainda que a prevalência de depressão e ansiedade é maior nos primeiros anos do curso e, com a conclusão do curso, tende a diminuir.[22] Já em outro estudo, este realizado com

universitários de uma faculdade da Etiópia, demonstrou uma prevalência de 63,1%, sendo apontados como fatores de risco para TMC insônia, uso de álcool, cefaleia.[23]

Com relação ao desempenho acadêmico dos estudantes doentes, foi possível observar uma diminuição da produtividade desses alunos, quando comparados aos saudáveis. Na tentativa de reduzir o impacto dos TMC sobre a população, a OMS propõe que, até 2030, haja uma diminuição dessas morbidades, através de medidas de prevenção, tratamento e promoção da saúde.[23,24]

A maior prevalência de TMC dentre acadêmicos de medicina deve ser em decorrência da grande quantidade de situações estressantes às quais os estudantes estão expostos, do próprio processo seletivo para o ingresso à universidade e durante o próprio curso. Além disso, a carga horária extensa à qual os alunos são submetidos durante a graduação foi apontada como fonte de estresse, deixando-os sobrecarregados. [25]

Segundo o estudo realizado, a família exerce um papel importante enquanto sistema protetor ou amenizador de situações de crises, colaborando para a saúde mental de seus integrantes. Entretanto as instituições familiares também podem se tornar fatores prejudiciais, principalmente no caso de famílias reconstituídas, transtorno mental de um dos pais, morte de um dos genitores, unidades uniparentais, violência doméstica, abandono emocional. [26]

Em um estudo transversal realizado em Pelotas (RS), observou-se que o bem-estar espiritual do indivíduo aponta para um fator de proteção para TMC, e o bem-estar existencial também é indicado como fator de proteção. Indivíduos com escores mais baixos para bem-estar espiritual apresentaram uma frequência duas vezes maior para TMC, sendo cinco vezes maiores para indivíduos com escore baixo ou moderado para bem-estar existencial. Dessa forma, é possível perceber a influência que a prática de atividades espirituais exerce sobre a saúde mental.[27]

Em uma faculdade de medicina localizada na cidade de Botucatu (SP) observou-se uma prevalência de 44,9% para TMC. Esse estudo também mostrou que os alunos que não possuíam relacionamentos interpessoais com parentes, amigos e namorados, apresentam maior risco para desenvolver TMC, uma vez que estes sejam maios isolados e não desenvolvam estratégias para buscar apoio social e fazer frente a fatores estressores que possam encontrar durante o curso.[16]

Estudo realizado no nordeste brasileiro, apontou discrepâncias entre as taxas de incidência de TMC sobre os estudantes de medicina de diferentes universidades no

Brasil, e justifica que essa divergência pode se dar pelas diferenças e semelhanças entre os modelos de ensino e infraestrutura adotados por cada faculdade. Além disso, o mesmo estudo aponta alguns fatores associados a maior prevalência de TMC: “não ter boas expectativas para o futuro”, “não enxergar o curso como uma fonte de prazer” e “se sentir emocionalmente estressado”; o que corrobora a conclusão que o estudo transversal, realizado em Pelotas (RS), chegou, quando o acadêmico não está num bom estado existencial, maior a chance de desenvolver transtornos psiquiátricos.[16]

Uma revisão de literatura sobre suicídio em estudantes de medicina e médicos, aponta para uma taxa de suicídio e ideação suicida superiores quando comparada com a população em geral. Entretanto foi percebido uma grande quantidade de subnotificação nesse tipo de óbito, quando ocorre na área médica. Essa quantidade de notificações reduzidas pode ser atribuída a uma forma de proteção e não exposição dos colegas de profissão. Isso é relevante pois, uma grande parte dos casos notificados apresentam prenúncios semelhantes, tais como: transtornos mentais prévios, ansiedade, depressão, abuso de substancias, além de circunstancias particulares do campo da saúde. Entretanto, percebeu-se uma falta de projetos prevenção e intervenção, bem como de tratamento para essa população.[9]

Estudo realizado com alunos da escola de medicina da Universidade Federal da Bahia mostrou uma prevalência de TMC de 29.6%, inferior aos demonstrados anteriormente, mas ainda assim elevados quando comparados com a prevalência da população em geral. Esse artigo aponta como agentes estressores: a competitividade da área médica, o perfeccionismo na busca de melhor desempenho acadêmico associado à competitividade e a carga horária excessiva tanto durante o curso quanto após sua conclusão. Esse artigo ainda associa a presença de TMC com não praticar exercícios físicos, não trabalhar e não possuir carro próprio; e justifica essa associação pelo fato de realizar atividade física e ser empregado seriam formas de o estudante aliviar a carga de estresse decorrente do curso, além dos benefícios que a prática de exercícios promove para a saúde mental. Já a questão de não possuir um carro poderia indicar uma renda mensal menor, não que uma renda menor aumente a prevalência para TMC, mas sim que os estudantes com ganhos menores passem por certas dificuldades durante a vida acadêmica devido a translados necessários durante o curso.[28]

Com relação aos questionários para a avaliar a presença de TMC em uma população, os mais frequentemente utilizados nos artigos avaliados foram o SRQ-20 e o GHQ. Os dois questionários pretendem realizar a triagem da saúde mental em

populações ainda não acometidas por doenças psiquiátricas ou psicóticas, mas que podem apresentar TMC. A identificação precoce ajuda no prognóstico para o tratamento dessas doenças, uma vez que esses transtornos podem ser precursores para outros problemas psiquiátricos, como depressão e ansiedade. Os transtornos mentais comuns, por vezes podem se apresentar como obstáculos mais difíceis de transpor, do que quadros crônicos já bem estabelecidos. Em 1980, o SRQ-20 foi descrito pela primeira vez, com o objetivo de triar distúrbios mentais em cenários de atendimento primário à saúde, especialmente em países em desenvolvimento. Como o próprio nome do questionário evidencia, ele é composto por 20 questões, divididas em quatro categorias: humor depressivo/ansioso, sintomas somáticos, decréscimo da energia vital e pensamentos depressivos. No SRQ20, o avaliado responde a perguntas do tipo 'sim ou não' e a partir do escore alcançado, pode ser identificada ou não a presença de TMC; em geral a nota de corte é de 8 pontos, ou seja, caso o paciente marque 8 ou mais respostas como sim isso indica a presença de transtorno mental.

**Self Report Questionnaire**
*Instrumento de rastreamento de TMC – SRQ 20*
*Versão para a língua portuguesa*

| | SIM | NÃO |
|---|---|---|
| 1.Tem dores de cabeça freqüentes? | | |
| 2. Tem falta de apetite? | | |
| 3. Dorme mal? | | |
| 4. Assusta -se com facilidade? | | |
| 5. Tem tremores nas mãos? | | |
| 6. Sente -se nervoso(a), tenso(a), ou preocupado(a)? | | |
| 7. Tem má digestão? | | |
| 8. Tem dificuldade de pensar com clareza? | | |
| 9. Tem se sentido triste ultimamente? | | |
| 10. Tem chorado mais do que o costume? | | |
| 11. Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?<br>12. Tem dificuldade para tomar decisões? | | |
| 13. Tem dificuldades no serviço? (Seu trabalho é penoso, lhe causa sofrimento) | | |
| 14. É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida? | | |
| 15. Tem perdido o interesse pelas coisas? | | |
| 16. Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo? | | |
| 17. Tem tido idéias de acabar com a vida? | | |
| 18. Sente -se cansado(a) o tempo todo? | | |
| 19. Tem sensações desagradáveis no estômago? | | |
| 20. Você se cansa com facilidade? | | |

Fig 1: Self Report Questionnaire 20 – Versão para a língua portuguesa.
Gianini RJ, Screening practice in the scenery of the Family Health Program in Sorocaba (SP) [29]

O GHQ foi inicialmente desenvolvido por David Goldberg, em 1967, com o intuito de identificar transtornos mentais em pacientes não-psicóticos, avaliando o bem-estar psicológico e a saúde mental em populações sem a doença. A primeira versão desse questionário era composta por 60 questões. Hoje são mais utilizadas as versões com 12

ou 28 perguntas; nos trabalhos nacionais a versão mais frequente é a composta por 28 itens, enquanto que nos artigos estrangeiros a versão com 12 é a mais utilizada. Não ficou evidente uma diferença significativa entre a eficácia das duas versões, dessa maneira fica a critério do autor do trabalho definir qual modelo será utilizado. Em geral, foram associados um questionário sociodemográfico, com o intuito de traçar um perfil do grupo estudado, objetivando identificar melhor quais segmentos da sociedade ou de um grupo específico é mais acometido. Da mesma forma que o SRQ20, o GHQ é dividido em quatro categorias de perguntas: sintomas somáticos, ansiedade e insônia, disfunção social, depressão grave. Porém, as respostas consistem uma escala com quatro itens, variando de zero a três; uma vez respondidas as questões, soma-se o valor assinalado em cada pergunta, podendo o total variar entre zero e 84 pontos. Segundo os autores do GHQ, valores acima de 4/5 seriam indicativos de possuir um problema psiquiátrico, e que quanto maior o escore mais chances apresenta de possuir uma doença mental. Ambos os questionários não diagnosticam uma doença específica, entretanto evidenciam uma sintomatologia compatível com TMC. [2,4,8,10-18]

1. Tem-se sentido perfeitamente bem de saúde?
2. Tem sentido necessidade de um tónico?
3.Tem-se sentido em baixo de forma e mal-disposto?
4. Tem-se sentido doente?
5. Tem tido dores de cabeça?
6. Tem tido uma sensação de aperto na cabeça ou pressão na cabeça?
7. Tem tido ataques de frio ou calor?
8. Tem perdido o sono devido a preocupações?
9. Depois de adormecer acorda várias vezes?
10. Tem-se sentido constantemente sob tensão?
11. Tem-se sentido irritável e de mau humor?
12. Tem-se sentido assustado ou tem entrado em pânico sem razão?
13. Tem tido a sensação de que está tudo a cair em cima de si?
14. Tem-se sentido permanentemente nervoso e tenso?
15. Tem conseguido manter-se activo e ocupado?
16. Tem levado mais tempo a fazer as tarefas normais?
17. Acha que, de um modo geral, tem trabalhado bem?
18. Sente-se satisfeito com a maneira como tem cumprido as suas tarefas?
19. Tem-se sentido útil no que faz?
20. Tem-se sentido capaz de tomar decisões?
21. Tem tido prazer nas suas actividades normais do dia-a-dia?
22. Tem-se considerado uma pessoa sem valor nenhum?
23. Tem sentido que já não há nada a esperar da vida?
24. Tem sentido que a vida já não vale a pena?
25. Já pensou na hipótese de um dia vir a acabar consigo?
26. Acha que às vezes não consegue fazer nada por causa dos nervos?
27. Tem dado consigo a pensar estar morto e longe de tudo?
28. Acha que a ideia de acabar com a sua vida está sempre a vir-lhe à cabeça?

Fig 2: General Health Questionnaire 28 – Versão para a língua portuguesa. Ribeiro JP, Ulterior validação do questionário de saúde geral de Goldberg de 28 itens. Psicologia, Saúde & Doenças [18]

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo objetivou realizar uma revisão de bibliografia sobre Transtorno Mental Comum, sua incidência sobre o estudante de medicina e as formas de avaliar a presença de TMC nessa população.

Após avaliar os dados obtidos através dos artigos utilizados para a confecção desse trabalho, ficou evidente que os acadêmicos de medicina formam uma população de risco elevado para TMC, uma vez que apresentam maiores taxas de incidência e prevalência quando comparadas às taxas de outros estudantes e, até mesmo, com a população em geral. Viu-se também que são mais acometidos não só pelos TMC, mas também por outras doenças mentais como ansiedade e depressão. Esse grupo apresenta ainda maior chance de cometer suicídio ou de apresentar ideação suicida.

Essas alterações muitas vezes foram associadas às longas jornadas às quais os alunos de medicina estão submetidos, como à própria pressão que a profissão exerce, seja através de um ambiente competitivo, seja pelo perfeccionismo em obter um melhor desempenho acadêmico/profissional.

Dessa forma, faz-se necessário a implementação de medidas de prevenção e tratamento para doenças mentais, bem como promoção da saúde mental, como proposto pela OMS, que visa implementar ações para aprimorar a saúde mental até 2030.[24]

## REFERÊNCIAS

1. WHO | Mental health: a state of well-being [Internet]. WHO. [citado 12 de dezembro de 2018]. Disponível em: https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/
2. Beusenberg, M, Orley, John H & World Health Organization. Division of Mental Health. (1994). A User's guide to the self reporting questionnaire (SRQ / compiled by M. Beusenberg and J. Orley. Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/iris/handle/10665/61113
3. Goldberg D, Huxley P. Common mental disorders: a bio-social model. 1st ed. London: Tavistock/Routledge; 1992.
4. Carvalho CN, Melo-Filho DA de, Carvalho JAG de, Amorim ACG de. Prevalence and factors associated with commom mental disorders in medical and multiprofessional health residents. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2013;62(1):38–45.
5. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Angermeyer MC, Borges G, Bromet EJ,Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, et al. Use of mental healthservices for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. Lancet. 2007;370(9590):841–50.
6. Gustavson K, Knudsen AK, Nesvåg R, Knudsen GP, Vollset SE, Reichborn-Kjennerud T. Prevalence and stability of mental disorders among young adults: findings from a longitudinal st/udy. BMC Psychiatry. 12 de 2018;18(1):65.
7. WHO | 10 facts on mental health [Internet] [citado 12 de dezembro de 2018]. Disponível em:https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/mental_health_facts/en/index1.

html
8. Veisani Y, Mohamadian F, Delpisheh A. Prevalence and comorbidity of common mental disorders and associations with suicidal ideation in the adult population. Epidemiol Health. 2017;39: e2017031.
9. Santa ND, Cantilino A, Santa ND, Cantilino A. A Review of Literature on Suicide among Doctors and Medical Students. Revista Brasileira de Educação Médica. Dezembro de 2016;40-80.
10. Pacheco JP, Giacomin HT, Tam WW, Ribeiro TB, Arab C, Bezerra IM, et al. Mental health problems among medical students in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Rev Bras Psiquiatr. Dezembro de 2017;39-78.
11. Kerebih H, Ajaeb M, Hailesilassie H. Common mental disorders among medical students in Jimma University, SouthWest Ethiopia. Afr Health Sci. setembro de 2017;17-51.
12. Melese B, Bayu B, Wondwossen F, Tilahun K, Lema S, Ayehu M, et al. Prevalence of mental distress and associated factors among Hawassa University medical students, Southern Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 8 de novembro de 2016;9(1):485.
13. Knuth BS, da Silva RA, Oses JP, Radtke VA, Cocco RA, Jansen K. Mental disorders among health workers in Brazil. Cien Saude Colet. Agosto de 2015.
14. Gomes VF, Miguel TLB, Miasso AI. Common Mental Disorders: socio-demographic and pharmacotherapy profile. Revista Latino-Americana de Enfermagem. Dezembro de 2013.
15. Costa EF de O, Rocha MMV, Santos ATR de A, Melo EV de, Martins LAN, Andrade TM. Common mental disorders and associated factors among final-year healthcare students. Rev Assoc Med Bras (1992). Dezembro de 2014.
16. Silva AG, Cerqueira AT de AR, Lima MCP. Social support and common mental disorder among medical students. Rev Bras Epidemiol. 201403;17-42.
17. Blay SL, Fillenbaum GG, Peluso ET. Differential characteristics of young and midlife adult users of psychotherapy, psychotropic medications, or both: information from a population representative sample in São Paulo, Brazil. BMC Psychiatry. 29 de outubro de 2015.
18. Ribeiro JP, Neto C, Silva M, Abrantes C, Coelho M, Nunes J, et al. Ulterior validação do questionário de saúde geral de goldberg de 28 itens. Psicologia, Saúde & Doenças. dezembro de 2015;16-85.
19. Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. Acad Med. 2006.
20. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva, C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. PLoS One. 2012.
21. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003.
22. Carvalho CN, Melo-Filho DA de, Carvalho JAG de, Amorim ACG de. Prevalence and

factors associated with commom mental disorders in medical and multiprofessional health residents. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2013; 38–45.
23. Haile YG, Alemu SM, Habtewold TD. Common mental disorder and its association with academic performance among Debre Berhan University students, Ethiopia. Int J Ment Health Syst [Internet]. 3 de maio de 2017 [citado 16 de setembro de 2018];11. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415756/
24. WHO | Mental health included in the UN Sustainable Development Goals [Internet]. WHO. [citado 13 de dezembro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/SDGs/en/
25. Facundes VLD, Ludermir AB. Common mental disorders among health care students. Revista Brasileira de Psiquiatria. setembro de 2005;27(3):194–200.
26. Silva De Souza M, Baptista D, Said A, Nunes Baptista M. Relation Between Family Support, Mental Health and Risk Behavior in Undergraduates Students. Acta Colombiana de Psicología. junho de 2010; 143–154.
27. Volcan SMA, Sousa PLR, Mari J de J, Horta BL. Relação entre bem-estar espiritual e transtornos psiquiátricos menores: estudo transversal. Rev Saúde Pública, Rev saúde pública. agosto de 2003; 440–445.
28. Almeida A de M, Godinho TM, Bitencourt AGV, Teles MS, Silva AS, Fonseca DC, et al. Common mental disorders among medical students. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2007; 245–251.
29. Gianini RJ, Carvalho TC de, Anjos RMP dos, Pinto PLS, Maluf ME, Lanza LB, et al. Screening practice in the scenery of the Family Health Program in Sorocaba (SP). Revista Brasileira de Educação Médica. março de 2008; 15–22.

# USO DA METADONA NA DOR CRONICA EM PACIENTES NÃO-ONCOLÓGICOS

*USE OF METHADONE IN CHRONIC PAIN IN NON-ONCOLOGICAL PATIENTS*

***Felipe B. Sant'Anna[1]; Luiz M. V. Ferreira[2].***

Descritores: Metadona; Dor Crônica; Opioides.
*Keywords: Methadone, Chronic Pain; Opioids.*

**RESUMO**

**Introdução:** A Metadona é um opioide sintético, de longa duração, com potente efeito analgésico e também diversos efeitos colaterais. Conhecida por ser utilizada no tratamento das síndromes de abstinência de opioides, novos estudos têm investigado a eficácia da Metadona no tratamento da dor crônica não-oncológica em comparação a outros medicamentos, investigando seus principais efeitos adversos e riscos de tolerancia e dependencia. **Objetivo:** Descrever a eficácia da Metadona no tratamento de dores crônicas não-oncológicas comparando a outros tratamentos. **Métodos:** Revisão bibliográfica de artigos nas bases de dados SciElo e Medline, utilizando os descritores: Metadona, Dor Crônica e Opioides, sendo encontrado ao todo 302 referencias, dos quais foram usados 26 artigos. **Conclusão:** A administração da Metadona ainda é assunto de debates e controvérsias, mas é evidente que uma boa parcela de indivíduos apresenta boa resposta ao tratamento, além do seu menor custo e morbidade quando comparada a morfina.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Methadone is a synthetic, long-acting opioid with potent analgesic effect and also several side effects. Known to be used in the treatment of opioid withdrawal syndromes, new studies have investigated the efficacy of methadone in the treatment of chronic non-oncologic pain in comparison to other drugs, investigating its main adverse effects and risks of tolerance and dependence. **Objective:** To describe the efficacy of methadone in the treatment of chronic non-oncological pain compared to other treatments. **Methods:** Literature review of articles in the SciElo and Medline databases, using the descriptors: Methadone, Chronic Pain and Opioids, 302 references were found,

[1] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
[2] Professor de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

of which 26 articles were used. **Conclusion:** The administration of methadone is still a subject of debate and controversy, but it is clear that a good proportion of individuals have a good response to treatment, besides its lower cost and morbidity compared to morphine.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), “dor” é definida como uma experiencia emocional e sensorial desagradável associada a alguma lesão efetiva ou potencial dos tecidos[1]. Em relação ao tempo da dor, ela pode ser classificada em aguda e crônica. É considerado doença quando a dor crônica começa interferir na qualidade de vida do indivíduo, necessitando assim de tratamentos para evitar o surgimento de sequelas físicas, e psíquicas. Dor crônica também é definida como dor que continua após o período cicatricial, por volta dos três meses[2]. Quando ela não está relacionada à uma neoplasia ou cuidado no fim da vida, é comumente chamada de “dor crônica não-oncológica[3,4]. Quanto à origem da dor, podemos dividi-la em nociceptiva e neuropática[5,6].

Em média, 30% da população apresenta dor crônica, sendo que 10% destes fazem tratamento com opioides[7]. A dor não-neoplásica representa em torno de 60% a 70% das dores crônicas, sendo que uma parcela deles não tem resposta ao tratamento com opioides comuns[8]. Doses maiores são usadas em cerca de 2,5% dos pacientes com dor crônica, principalmente nos pacientes com maior número de desordens clinicas, psiquiátricas, síndromes dolorosas e uso de substancias[9.]

As medicações tradicionalmente usadas no tratamento da dor neuropática são os anticonvulsivantes e antidepressivos[10], além dos bloqueios anestésicos, que podem ser utilizados em casos específicos. No entanto, em alguns casos há resposta insatisfatória a esses medicamentos, seja por não aliviar a dor ou até mesmo por não suportarem os efeitos colaterais[1].

A Metadona, um opioide sintético semelhante à morfina, é referido como alternativa no tratamento de dor neuropática devido a sua ação antagonista não-competitiva dos receptores NMDA. Ela foi introduzida no mercado no ano de 1960 principalmente na prevenção da síndrome de abstinência da interrupção abrupta pelo uso crônico de opioides[11]. A Metadona também age como agonista dos receptores opioides e parece exercer efeito no bloqueio da recaptação de serotonina e norepinefrina[12]. Ela apresenta potente efeito analgésico e também alguns efeitos

colaterais. Suas propriedades farmacocinéticas e farmacológicas diferem de outros opioides, demonstrando uma diferença interindividual e grandes chances de interações[13]. Apesar do seu recente surgimento, a fama por ter sido muito utilizado na desintoxicação de dependentes da heroína tem dificultado a sua aceitação na terapia antálgica[15]. Porém, devido as suas características farmacológicas especiais, associado a um baixo custo, proporcionou um aumento no uso destes medicamentos nas dores crônicas, principalmente na dor neuropática e oncológica[10].

Os opioides podem agir como agonistas ou antagonistas dos receptores opioides, os quais estão distribuídos pelo sistema nervoso e tecidos periféricos. Hidromorfona, morfina, metadona, fentanil e oxicodona são agonistas, enquanto a buprenorfina age parcialmente como agonista e antagonista[15]. São utilizadas no controle da dor crônica de intensidade moderada a severa, que foram refrataria ao uso de analgésicos não opioides e anti-inflamatórios. No entanto, devido a seus efeitos colaterais, alto índice de dependência e desconhecimento por parte dos médicos, há receio de prescrever esses medicamentos[16].

Além do mais, um paciente com quadro de dor crônica que não teve um tratamento adequado, pode levar a uma piora das suas comorbidades, grau menor de independência e até uma depressão[16]. O uso de opioides no tratamento da dor crônica não-oncológica tem aumentado nas últimas décadas, no entanto ainda há controversas se esses medicamentos causam mais lesão do que benefício durante esse uso prolongado[17].

## OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é apresentar a eficácia da Metadona no tratamento de dores crônicas não-neoplásicas em comparação a outros medicamentos utilizados. Este artigo analisará os efeitos deste medicamento a longo prazo, o risco de dependência e seus principais efeitos colaterais.

## METODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em bibliotecas virtuais online, utilizando os descritores Metadona, Dor Crônica, Opioides, através das plataformas SciElo e Medline.

No site da SciElo, usando tais termos, foram originados 141 referencias e, após a leitura dos títulos, foram excluídos os que não se enquadravam na proposta desta revisão, restando apenas 20 artigos, sendo 18 artigos de revisão e 1 relato de caso.

No site do Medline, utilizando os mesmos termos, foram originados 161

referencias e, após leitura dos títulos, foram excluídos os que não se enquadravam na proposta desta revisão e os já citados no site da SciElo, restando apenas 6 artigos, composto por 4 relato de caso e 2 coorte.

Além destes trabalhos, foram analisados alguns artigos citados pelos trabalhos selecionados, totalizando ao final o número de 51 referencias usadas nesta revisão.

## DISCUSSÃO

Os analgésicos podem ser classificados em dois grupos, os analgésicos opioides e os não-opioides. Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), o paracetamol e analgésicos adjuvantes constituem o grupo dos não-opioides. O mecanismo de ação destes remédios é pela inibição da enzima ciclooxigenase, diminuindo a síntese de prostaglandinas, sendo fundamental em doenças inflamatórias. No entanto, não são eficientes quando se tratam de dores de grande intensidade e nas dores neuropáticas. Além do mais, eles podem causar efeitos adversos renais, gastrointestinais e distúrbios plaquetários[18].

O paracetamol age através da inibição da ciclooxigenase no sistema nervoso central, sendo sua potência analgésica similar a dos AINES. Podem causar falência hepática, é dose dependente e é contraindicado em hepatopatas. Apesar dessas limitações, os AINEs e o paracetamol devem ser as primeiras opções nas dores crônicas, quando não tiverem contraindicações[18]. Os analgésicos adjuvantes fazem parte de um grupo heterogêneo de medicamentos, cuja principal ação não seria analgésica, mas que em algumas situações funcionam como analgésicos ou potencializam a analgesia de outros remédios. Os mais usados nas dores crônica não oncologia são os antidepressivos, anticonvulsivantes e a clonidina. Atualmente, dois antagonistas do receptor NMDA vem sendo utilizado nesses pacientes, como a cetamina (anestésico dissociativo) e dextrometorfan (antitussigeno)[12].

Opioide é um termo genérico para definir as substancias, seja ela natural ou sintética, que tem ação analgésica atreves dos receptores opioides e que são antagonizados pela naloxona. A morfina é a referência entre os opioides, sendo sempre comparados a este[18].

A metadona é um opioide sintético, semelhante à morfina, e está indicada para o tratamento da dor moderada a intensa que não foi aliviada totalmente com o uso de analgésicos simples. Ela é uma substancia lipofílica, básica e age como agonista dos receptores opioides μ, κ e δ (MOR, KOR, DOR, respectivamente) e antagonista dos

receptores NMDA. A ativação do MOR é a responsável pelos efeitos da analgesia, dependência, tolerância e depressão respiratória. Apresenta absorção rápida e quase completa pela via oral, podendo ser detectada no plasma após 30 minutos da sua administração e atinge um pico de concentração plasmática em 2,5 a 3 horas[11,19].Assim como outros opioides, a metadona é administrada principalmente pela via oral, mas também é disponível em outras vias, tais como: via venosa, muscular, retal, subcutânea, sublingual, nasal, epidural e espinhal[19].

A metadona apresenta tempo de meia-vida em torno de 24 horas, sendo superior a outros opioides utilizados para o tratamento da dor, como a morfina (meia-vida: 2 a 4 horas) ou fentanil (meia-vida: 4 horas). No entanto, há grande variabilidade da meia-vida da metadona entre os indivíduos, podendo apresentar uma meia-vida de 8 até 90 horas[20]. Além disso, por ser uma substancia lipofílica, ela se distribui extensamente pelos tecidos, colaborando também para o acumulo da substancia no organismo[21]. Contudo, quando o medicamento é interrompido, ainda é possível encontrar alguma concentração plasmática devido à redistribuição gradual dos tecidos para o intravascular. Essa é uma das razões pela qual este opioide tem menores chances de promover síndrome de abstinência[22].

**Tabela 1 – Comparação farmacocinéticas da Metadona e Morfina[20].**

| Parâmetros | Metadona | Morfina |
|---|---|---|
| Biodisponibilidade | 80% | 35% |
| Ligação plasmática | 60-90% | 35% |
| Meia-vida de eliminação | 30 h | 3-4 h |
| Metabólitos ativos | Não | Sim |
| Influência por disfunção renal | + | +++ |
| Influência por disfunção hepática | +++ | + |

+ Levemente / +++ Muito

A metadona é metabolizada no fígado através do citocromo P450, que degradam em duas formas inativas (2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina e 2-etil-5-metil-3,3-difenil-pirrolina) e são eliminados pela urina (20 – 50%) e pelas fezes (10-45%)[23]. No entanto, a sua excreção renal diminui ao longo do tempo e há um aumento na excreção fecal a ponto de conseguir eliminar todos os produtos do metabolismo. Isso viabiliza o seu uso em pacientes com doença renal crônica e em diálise. No entanto, há estudos que recomendam diminuir a dose em paciente com taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/min[24,25].

Essa metabolização pelo citocromo P450 faz com que a interação entre a

metadona e outros remédios seja mais frequente do que a da morfina. A zidovudina (AZT) tem seu metabolismo e eliminação reduzidos, devendo ser reduzido a dose na presença de metadona. A nevirapina e ritonavir diminuem a concentração plasmática da metadona. Já a paroxetina e fluoxetina aumentam a concentração dela no plasma sanguineo[12].

Os efeitos adversos da metadona são semelhantes aos da morfina. No entanto, devido a sua longa meia-vida, há o riso de acumulo e intoxicação, devendo se atentar na titulação da metadona durante os primeiros dias do tratamento, pois seus efeitos adversos podem ocorrer até mesmo com doses baixas quanto 30 mg em indivíduos não tolerantes[19]. A metadona causa menos constipação, sedação e náuseas quando comparada à morfina e sua taxa de dependência física e psíquica e seu efeito euforizante, são inferiores quando comparada aos demais opioides[12]. Além disso, a metadona causa os efeitos analgésicos gastrointestinais antes de ocorrerem os efeitos depressivo do sistema nervoso, como depressão respiratória e sonolência, o que faz com que esses sinais ajudem a determinar na titulação do medicamento. Esses efeitos podem ocorrer até mesmo com doses baixas quanto 30 mg em indivíduos não tolerantes[26]. Além disso, a depressão respiratória pode manter por mais tempo após o efeito analgésico passar, especialmente no início do tratamento[27,28]. Contudo, o efeito adverso mais comum é a constipação intestinal, sendo importante a prescrição de dieta e remédios laxativos para estes pacientes[29]. A depressão respiratória é rara nos pacientes que fazem uso crônico de opioides, pois a presença da dor agiria como um "ativador" do centro respiratório[18].

**Tabela 2 - comparação morfina e metadona[30].**

| | Morfina | Metadona |
|---|---|---|
| Tempo de ação | 4 a 6 horas | 6 a 8 horas |
| Potência analgésica | Padrão de comparação | 5 a 10 vezes maior que a morfina |
| Características dos principais metabólitos | Morfina-3-glicuro-nídeo: inativo Morfina-6-glicu-ronídeo: agonista do receptor Mu, contribuindo para a analgesia, com meia-vida de 2 horas. | EDDP e EMDP: Inativos |

EDDP: 2-etileno-1,5 dimetil 3-3 difenilpirrolodina; EMDP: 2 etil 5 metil 3-3 difenil pirrolina.

A administração e opioides de longa ação e em horário fixo causam menos efeitos adversos, como como menos sensações psíquicas, como sedação, intoxicação e euforia, proporcionam uma analgesia mais regular, maior adesão ao esquema terapêutico e risco diminuído de adição ou abuso[31].

Além disso, o uso crônico da metadona pode levar a um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, evoluindo para uma taquiarritmia ventricular

polimórfica, particularmente Torsade de Pointes (TdP), apresentando clinicamente com um quadro de palpitação, síncope e até morte súbita. O risco de arritmia é maior quando o intervalo QT supera 500ms e também nos pacientes que fazem mais de 100mg/dia de metadona. Contudo, estudos recomendam que os pacientes com fatores de risco cardiovasculares realizem o ECG antes de iniciar o tratamento e durante a titulação da dose, além de acompanhar os eletrólitos durante as consultas[19].

Tolerância pode ser definida como a necessidade de ir aumentando a dose do medicamento para conseguir a mesma potência inicial. No entanto, acontece também a tolerância para os efeitos adversos[18]. A tolerância envolve diversas razoes celulares e moleculares, podendo ocorrer para qualquer opioide, em tempos diferentes e no mesmo paciente[32]. Contudo, a tolerância pode aparecer desde o primeiro dia de tratamento, no uso prolongado e após troca do opioide. Isso parece estar relacionado à ação especifica a um subtipo de receptor, como o NMDA na metadona, o $\mu_2$ para o fentanil e o $\mu_1$ para a morfina e a hidromorfona. No entanto, pode ocorrer diferença na eficácia. No caso da morfina que tem baixa eficácia, seria necessário que essa substancia se ligue a um número maior de receptor para ter o mesmo efeito analgésico que o fentanil, que possui alta eficácia. Contudo, uma substancia que se ligue a um número maior de receptor induziria mais facilmente a tolerância. Desse modo, é importante frisar que existem diferenças genéticas para a resposta a dor e para variabilidade de receptores opioides, principalmente entre homens e mulheres[33].

Já a dependência física, no caso dos opioides, caracteriza-se pelo desenvolvimento da síndrome de abstinência com a interrupção abrupta de algum opioide ou com a administração de um antagonista. A dependência psicológica ocorre quando o uso é para experimentar a sua ação euforizante e não pelo efeito analgésico. No entanto, a prevalência de dependência é maior na população com dor crônica benigna, principalmente nos indivíduos com história de farmaco-dependencia[18].

Para o tratamento de dor crônica não-neoplásica, deve-se iniciar com doses de metadona inferior a 30 mg e não ultrapassar 40mg/dia. Entretanto, em acetiladores lentos da metadona ou em pacientes com apneia do sono essa dose pode ser perigosa. Sendo assim, ela deve ser titulada a cada 48 ou 72 horas em alguns pacientes, avaliando o nível de satisfação do indivíduo, o critério clinico e se irá necessitar de dose de escape[34,35].

Em experimentos *in vitro*, demonstrou que o CYP3A4 seria a isoforma responsável por metabolizar a metadona em humanos. Entretanto, trabalhos recentes

demonstram que a CYP2B6 seria a isoforma principal na excreção e metabolismo da metadona, além de ser responsável pelo metabolismo de outros medicamentos, como efavirenz, clopidogrel e fluoxetina, podendo ocorrer risco na interação entre esses medicamentos. Estes pacientes apresentam fator de risco para TdP[32]. Outros remédios, como neurolépticos, eritromicina e os antidepressivos tricíclicos podem prolongar o intervalo QT, sendo necessário também a monitorização destes indivíduos e o reajuste de dose, como também nos que apresentam hiponatremia e função hepática alterada[36].

Para iniciar o uso prolongado de opioide em dor crônica não-oncológica deve-se analisar se este medicamento fará mais benefícios, como a melhora do controle da dor, ou mais riscos, como dependência e comportamento aberrante[37].

O resultado de dois estudos mostra que até 50% dos casos em que opioide foi rodiziado para metadona tiveram analgesia satisfatória prolongada. Quando utilizada em pacientes com dor neuropática, metadona reduziu a intensidade da dor em até 43%, aumento de 47% na qualidade de vida e 30% de melhora na qualidade do sono[38].

Segundo estudos, foi observado excelentes resultados quanto à melhora da capacidade funcional em pacientes que utilizavam a Metadona. O parâmetro utilizado foi baseado em relatos nas modificações nos relacionamentos sociais, com familiares, no trabalho, sexual, retorno às atividades diárias com maior desenvoltura e perspectivas para planos futuros, de curto a médio prazo. No entanto, foi verificado insônia em 10% a 20% desses pacientes[1]. No entanto, a literatura é conflitante, relatando em outros trabalhos que a disfunção cognitiva ocorre com o uso crônico do opioide. Aparentemente, esta disfunção ocorre durante o aumento da dose de opioides, mas seria de duração transitória[18,39,40].

Em uma meta-análise, os opioides foram usados para dor nociceptiva em 80%, neuropática em 12%, fibromialgia em 7% e mista em 1% dos pacientes. Os opioides fracos usados foram tramadol, propoxifeno e codeína; os potentes foram morfina e oxicodona[41].

Estudos sugerem que a metadona possa ser administrada no tratamento da dor crônica, principalmente na dor de origem neuropática, devido à sua ação antagonista dos receptores NMDA[42].

Dois estudos mostraram que 50% dos pacientes que necessitaram fazer a troca do opioide para a metadona tiveram uma resposta analgésica satisfatória. Nos que tinham dor neuropática, a metadona diminui a intensidade da dor em 43%, melhora de 47% na qualidade de vida e 30% na melhora do sono[38].

Dos opioides, a metadona tem mostrado uma capacidade maior em reduzir a Hiperalgesia Induzida por Opioides (HIO). Segundo estudos, a rotação para metadona reduziu e, em alguns casos, até resolveu a HIO, e a justificativa para tal seria através da inibição do receptor NMDA[43-45]. Isso acontece devido ao receptor NMDA e o sistema glutaminérgico central estarem envolvidos no desenvolvimento de HIO, na tolerância e sensibilização dos opiáceos[46].

Durante um estudo experimental, foi demonstrado que a metadona é um opioide menos sensível para ocorrer o fenômeno da tolerância, pois a sua $ED_{50}$ não mudou após administração previa da morfina[47].

No ano de 2009, nos Estados Unidos da América, foi evidenciado que cerca de 30% das mortes por uso de analgésicos foram causadas pela metadona, apesar de ele responder por 2% do consumo de opioides[46].

A tolerabilidade do opioide é um fator que deve ser atentando durante o tratamento de idosos com dor crônica, pois os efeitos adversos de tontura e sedação tem aumentado a incidência de quedas e risco de fraturas[48,49].

Segundo estudo, foram analisados alguns pacientes durante o período de tratamento com a Metadona, nos quais 50% destes tiveram uma redução de 50% ou mais na intensidade da dor durante o período estudado. Efeitos colaterais como náuseas e sedação foram menos intensos quando comparado à Morfina[12], e a constipação intestinal, efeito colateral mais comum dos opioides, houve resolução do sintoma apenas com o uso de medicação adjuvante[12,29,50].

Segundo estudo, foi demonstrado uma analgesia eficiente dos pacientes com dor neuropáticas com o uso da metadona em doses baixas (2,5mg a 20mg) quando administradas como droga adjuvante. Nesse artigo, a metadona demonstrou ser segura, bem tolerada e eficaz no alivio da dor quando usada como um complemento à hidromorfina[51].

Entretanto, outra fonte relata que a metadona é recomendada apenas nos casos de falha terapêutica com outros opioides, utilizando as mesmas dosagens do estudo anterior, mas com dose de manutenção entre 10 e 20 mg/dia. No entanto, essas recomendações têm limitado nível de evidências, pois uma boa parcela dos estudos envolvendo a metadona se trata de relatos de casos, sendo importante novas evidências de maior importância[46].

A metadona é um medicamento com eficácia e segurança comprovada nos casos de síndromes dolorosas relacionadas às neoplasias. Além disso, podem ocasionalmente

oferecer alivio nas dores crônicas não-neoplásicas em pacientes que antes eram considerados resistentes a outros opioides, sendo um remédio eficiente na rotação de opioides, lembrando que se deve atentar na sua maior potência quando compara à morfina. Com titulação correta da dose, a analgesia e os efeitos adversos podem ser controlados adequadamente. No entanto, há poucos ensaios clínicos descritos na literatura que avalie o tratamento da dor não-oncológica com a metadona. A maioria dos trabalhos não dispõe de tamanho amostral, seguimento, síndromes dolorosas homogêneas, esquemas terapêuticos prévios ou controle adequado, sendo importante a realização de novos estudos com métodos mais rígido e correto[12].

## CONCLUSÃO

A administração de Metadona na dor crônica não-oncológica ainda é assunto de debates e controvérsias, pois as publicações ainda são insuficientes e há poucos ensaios clínicos sobre o tema. Foi concluído que existe uma parcela de indivíduos que apresentam um alivio da dor com o uso da Metadona, além de ter uma adesão maior ao tratamento, devido ao seu menor custo e menor morbidade quando comparado a morfina. A Metadona também é uma boa alternativa no tratamento em pacientes refratários à morfina e nos casos de dor neuropática. Seus efeitos adversos podem ser controlados com medicações especificas e com a redução da dose.

## REFERÊNCIA

1. Silva JJP, Verçosa FN, Louis B, Assis TM. Uso da metadona no tratamento da dor neuropática não-oncológica: relato de casos. Rev Bras Anestesiol. 2005; 55(4): 450-459.
2. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain Suppl. 1986; 3: S1-S226
3. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice?. Pol Arch Med Wewn, 2009; 119(7-8): 469-477.
4. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic Pain in Canada - Prevalence, Treatment, Impact and the Role of Opioid Analgesia. Pain Res Manag, 2002; 7(4): 179-184.
5. Teixeira MJ, Teixeira WGI, Kraychette DC. Epidemiologia Geral da Dor. In: Teixeira MJ. Dor: Contexto Interdisciplinar. Curitiba: Editora Maio; 2003. p. 53-63.
6. Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. Mt Sinai J Med. 1991; 58(3): 191-202.
7. Brill S, Ginosar Y, Davidson EM. Perioperative management of chronic pain patients with opioid dependency. Curr Opin Anaesthesiol. 2006; 19(3): 325-331.
8. Portal Saúde. [homepage na Internet]. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e

diretrizes terapêuticas dor crônica; 2012, [Acesso em: 31 jan 2019]. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf
9. Morasco BJ, Duckart JP, Carr TP, Deyo RA, Dobscha SK. Clinical characteristics of veterans prescribed high doses of opioid medications for chronic non-cancer pain. Pain. 2010; 151(3): 625-32.
10. Trafton JA, Ramani A. Methadone: A new old drug with promises and pitfalls. Curr Pain Headache Rep. 2009; 13(1): 24-30.
11. Garrido MJ, Troconiz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. J Pahrmacol Toxicol Methods. 1999; 42(2): 61-66.
12. Ribeiro S, Schmidt AP, Schmidt SRG. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não ncológica: o papel da metadona. Rev Bras Anestesiol. 2002; 52(5): 644-651.
13. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et at. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 2013; 42(suppl 1): i1-i57.
14. Payte J. A Brief History of Methadone in the Treatment of Opioid Dependence: A Personal Perspective. J Psychoactive Drugs. 1991; 23(2): 103-107.
15. Gianni W, Ceci M, Bustacchini S, Corsonello A, Abbatecola A, Brancati A, et al. Opioids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain in Older People. Drugs Aging. 2009; 26(Suppl. 1): 63-73.
16. Olivência SA, Barbosa LGM, Cunha MR, Silva LJ. Pharmacological treatment of chronic non-malignant pain among elderly persons: an integrative review. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2018; 21(3): 372-381.
17. Nascimento DCH, Sakata RK. Dependência de opioide em pacientes com dor crônica. Rev Dor. 2011; 12(2): 160-165.
18. McQuay H. Opioids in pain management. Lancet. 1999; 353(9171): 2229-2232.
19. Barbosa NJO, Garcia MA, Garcia JBS. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. Rev Dor. 2015; 16(1): 60-66.
20. Payne R, Inturrisi CE. CSF distribution of morphine, methadone and sucrose after intrathecal injection. Life Sci. 1985; 37(12): 1137-44.
21. Gabrielsson JL, Johansson P, Bondesson U, Paalzow LK. Analysis of methadone disposition in the pregnant rat by means of a physiological flow model. J Pharmacokinetics Biopharmaceutics. 1985; 13(4): 355-372.
22. Anggard E, Gunne LM, Homstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR. Disposition of methadone in methadone maintenance. Clin Pharmacol Ther. 1975; 17(3): 258-66.
23. Sporkert F, Pragst F. Determination of methadone and its metabolites EDDP and EMDP in human hair by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000; 746(2): 255-64.
24. Baño MD, López ML, Agujetas M, Muñoz V, Guillén JL. De la metadona al LAAM: Nuevos perfiles terapéuticos. Utilidad de la monitorización terapéutica (MT). Adicciones. 2001; 13(3): 305-14.
25. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage. 2004; 28(5): 497-504.

26. Hennemann-Krause L. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. Rev HUPE. 2012; 11(2): 38-49.
27. Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. Exper Opin Drug Saf. 2007; 6(3): 289-303.
28. Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations. J Gen Intern Med. 2010; 25(4): 305-9.
29. Clark JD, Elliott J. A case of methadone-induced movement disorder. Clin J Pain, 2001; 17: 375-377.
30. Botan AG, Lapena SAB. Meperidina: opioide não indicado para analgesia. Rev Dor. 2015; 16(1): 67-70.
31. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain. 2009; 10(2): 113-30.
32. Kraychete DC, Sakata RK. Uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica. Rev Bras Anestesiol**.** 2012; 62(4): 558-562.
33. Smith MT. Opioid-induced hyperalgesia, opioid rotation and opioid combinations. Acute Pain. 2008; 10: 199-200.
34. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. J Pain Symptom Manage. 2009; 37(6): 1061-8.
35. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. Pain. 2002; 96(3): 325-8.
36. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004; 350(10): 1013-22.
37. Sullivan MD, Von Korff M, Banta-Green C, Merrill JO, Saunders K. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pain. 2010; 149(2): 345-53.
38. Fredheim OM, Kaasa S, Dale O, Klepsta Landro NI, Borchgrevink PC. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. Palliat Med. 2006; 20(1): 35-41.
39. Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain?. Pain. 1999; 80(3): 453-462.
40. Bruera E, Macmilian K. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. Pain. 1989; 39(1): 13-16.
41. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006; 174(11): 1589-1594.
42. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta-opioid receptor in rats during reperfusion. Anesth Analg. 2009; 109(5): 1395-402.
43. Callahan RJ, Au JD, Paul M, Liu C, Yost CS. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in Xenopus oocytes: stereospecific and

subunit effects. Anesth Analg. 2004; 98(3): 653-9.
44. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011; 14(2): 145-61.
45. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine induced hiperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. Pain. 1994; 59(2): 313-6.
46. Paulozzi LJ, Ryan GW. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. Am J Prev Med. 2006; 31(6): 506-11.
47. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2006; 104(3): 570-87.
48. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(10): 1159-72.
49. Barber JB, Gibson SJ. Treatment of chronic non-malignant pain in the elderly: safety considerations. Drug Saf. 2009; 32(6): 457-74.
50. Portenoy RK. Opioids therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symptom Manage, 1996; 11(4): 203-217.
51. Vu Bach T, Pan J, Kirstein A, Grief CJ, Grossman D. Use of Methadone as an Adjuvant Medication to low-dose Opioids for neuropathic pain in the frail elderly: A Case Series. J Palliat Med. 2016; 19(12): 1351-5.

# RELAÇÃO DE ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NA INFÂNCIA

*RELATIONSHIP OF EXCLUSIVE BREASTFEEDING AND RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN*

***Heloisa P. Conceição[1]; Rosalda M. D. Moura[2]***

Descritores: Aleitamento materno; Doenças respiratórias; Pediatria.
*Keywords: Breast Feeding; Respiratory Tract Diseases; Pediatrics.*

**RESUMO**

**Introdução**: O aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida do lactente, possui extrema importância nas taxas de morbimortalidades na infância em diversas vertentes, principalmente à doenças respiratórias infecciosas, exemplificada e discutida aqui, particularmente àquelas causadas pelo *Streptococcus Pneumoniae*, reconhecido mundialmente pela importância epidemiológica de tais patologias. A Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde reconhecem as inúmeras qualidades da amamentação neste período, e preconizam seu uso exclusivo nos primeiros seis meses. **Objetivo**: Demonstrar a relação dos agentes protetores presentes no leite materno e sua influência na maturação e proteção do trato respiratório no lactente. **Métodos:** uma revisão bibliográfica foi realizada com base em diferentes bancos de dados, tais como, SciELO Brasil, Ministério da Saúde. **Resultados:** o incentivo à amamentação exclusiva até o sexto mês de vida do lactente vem sendo abordado há anos, mais precisamente com as políticas públicas implementadas desde 1991, sustentado pelos diversos estudos e revisões que evidenciaram os benefícios do leite materno, mais precisamente no sistema imunológico deste, pois é sabido o quanto tal sistema é imaturo nesta ase da vida. **Conclusão:** podemos concluir que todas as medidas realizadas em prol do aleitamento materno exclusivo foram capazes de melhorar os índices de morbimortalidades dos RN ocasionados por patógenos que afetam o sistema respiratório.

**ABSTRACT**

**Introduction**: Exclusive breastfeeding in the first six months of life of the infant is

[1] Estudante de Medicina na UNIFESO – Centro Universitário da Serra dos Órgãos. Helopassos05@hotmail.com
[2] Médica Pediatra e Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

extremely important in the rates of morbidity and mortality in infants due to infectious respiratory diseases, mainly caused by Streptococcus pneumoniae, and by such function and many others, is advocated by both the World Health Organization Health and Ministry of Health. **Objective:** To demonstrate the relation of protective agents present in breast milk and its influence on the maturation and protection of the respiratory tract in the infant. **Metódos:** a bibliographic review was performed based on different databases, such as, SciELO Brazil, Ministry of Health **Results:** the incentive to exclusive breastfeeding has been addressed for years, starting politics since 1991, since its importance in the development and maturation of the child is increasingly visible. Several studies and reviews have been able to relate the benefits of breast milk to the newborn, providing the necessary protection since the immune system is immature at this age. **Conclusion:** we can conclude that all the measures carried out in favor of exclusive breastfeeding were able to improve the morbidity and mortality rates of newborns caused by pathogens that affect the respiratory system.

## INTRODUÇÃO

Define-se como Aleitamento Materno Exclusivo (AME) o ato de fornecer todos os nutrientes necessários para o desenvolvimento infantil inicial por meio do leite materno, o que pode ser obtido diretamente a partir do contato mãe e filho ou pela utilização de extração mamária[1]. É importante citar que o uso de suplemento medicamentoso neste período não classifica o aleitamento como não exclusivo[2].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS) concordam com a realização do AME até os seis primeiros meses de vida (180 dias). Tal recomendação, sustenta-se pelos inúmeros argumentos apresentados através de trabalhos que provam que o leite humano possui todos os nutrientes necessários e essenciais ao desenvolvimento infantil até o sexto mês de vida. Após este período, recomenda-se a alimentação complementar, entendida como o uso de frutas e papas, seguindo juntamente com o aleitamento materno até o segundo ano de vida[3].

Tal recomendação é enfatizada pelo fato de que o leite materno provê à criança até seus primeiros 6 meses de vida todo nutriente adequado a necessidade. Este é ideal a todas as limitações encontradas na infância, como o desenvolvimento incompleto imunológico e biológico, à baixa produção de amilase salivar e pancreática, ao reflexo de protrusão da língua, à limitação função renal e à permeabilidade da mucosa intestinal a proteínas heterólogas[1].

Se seguidas as recomendações para cada época da alimentação do lactente, é certo que o crescimento e o desenvolvimento serão obtidos em todas as funções programadas desde a gravidez até a idade adulta. Seria interessante lembrar também das inúmeras vantagens atribuídas à mulher que segue este padrão de amamentação, com destaque para a relação mãe-filho, relação esta, que supera qualquer outro sentimento[3].

Porém, necessário se faz reconhecer, que o período de amamentação é uma fase de grandes desafios para a mãe, necessitando de perseverança e coragem para ultrapassar todas as dificuldades que esta acarreta. Para isso é necessário um suporte amplo, tanto familiar quanto dos profissionais de saúde, que devem ser iniciados desde o inicio da gestação. Tal prática reforça toda importância do leite materno para resguardar a saúde do lactente[1].

Tanto a ausência da amamentação exclusiva quanto a introdução de alimentos complementares antes do período proposto, podem ser responsáveis por consequências importantes que afetam a saúde da criança, como maior risco de infecção, contato a alérgicos, dificuldade digestiva e assimilação de elementos nutritivos[2,3].

Esta preocupação não é recente. Desde a década de 80, inúmeras propostas foram elaboradas com o objetivo de elevar a prevalência da amamentação no Brasil, contribuindo para o desenvolvimento do binômio mãe e filho[4].

Segundo estudo realizado na Grande São Paulo houve uma redução de 9,1% do coeficiente de mortalidade infantil relacionado à amamentação. Acredita-se que, mais de 600.000 óbitos infantis no mundo, causados por infecções de vias aéreas baixas agudas, podem ser evitadas. Isso representa uma queda de até 30% da mortalidade pós-natal e 50% da neonatal relacionada à essas patologias na América Latina[5].

Entre os anos de 1998 a 2008, crianças com menos de um ano, tiveram taxas de internações por pneumonia em valores constantes. Constatou-se que o aleitamento materno exclusivo (AME), no primeiro ano de vida, foi capaz de reduzir as internações hospitalares causadas por infecções respiratórias baixas agudas[6].

## OBJETIVO

O objetivo primário deste trabalho é avaliar a relação existente entre a o aleitamento materno exclusivo e infecções de vias aéreas inferiores em crianças menores de 1 ano de vida. O objetivo secundário é conhecer todos os componentes do leite materno, seu fator nutricional e entender o motivo de ser preconizado

exclusivamente até os 6 meses de vida na criança, entendendo a relação com o desenvolvimento nesse período.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica, considerando a relevância do tema, buscando conhecer sob o olhar de alguns autores, as propriedades e benefícios do leite materno, analisando seus fatores protetores no surgimento de doenças respiratórias do RN e lactentes. Para o desenvolvimento da pesquisa e melhor compreensão do tema, este trabalho foi elaborado a partir dos registros, análise e organização dos dados bibliográficos, instrumentos que permite uma maior compreensão e interpretação crítica das fontes obtidas. Foram realizadas coletas de informação de artigos de estudo da Scielo Brasil, que norteou na análise de estudos realizados, para comprovar a importância do aleitamento exclusivo na infância, permitindo concluir seu efeito na proteção contra agentes causadores de infecção respiratória.

A elaboração da pesquisa teve como ferramenta embasadora, material já publicado sobre o tema: livros, artigos científicos, publicações periódicas e materiais na Internet disponíveis nos seguintes bancos de dados: SCIELO, PubMed e Ministério da Saúde.

## DISCUSSÃO

O processo de incentivo da alimentação materna desenvolveu-se em 1979, iniciado por políticas da Organização Mundial de Saúde (OMS) juntamente com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Em 1991, elaborou-se a Iniciativa dos Hospitais Amigos do Bebê. Posteriormente, em 2002, a UNICEF, junto a Assembleia Mundial de Saúde (MAS), aprovaram a Estratégia Global para a Alimentação de Lactentes e Crianças Pequenas[7].

Manuais criados pelo governo brasileiro tem o objetivo de desvendar as atitudes ideais para serem feitas na relação da alimentação das crianças menores de dois anos de idade.

O Hospital Amigo do Bebê tem como objetivo incentivar a frequência e duração da amamentação, tendo como base dez passos a seguir, para que seja considerado como tal. Tais passos são:

01. Definir um protocolo de amamentação que seja comunicado sistematicamente a todo o pessoal de atendimento e cuidados de saúde

02. Formar todo o pessoal de atendimento e cuidados de saúde nas capacidades necessárias para pôr em prática esse protocolo

03. Informar todas as grávidas acerca das vantagens e do processo de amamentação

04. Ajudar a mãe a iniciar a amamentação na primeira meia hora depois do Ajudar a mãe a iniciar a amamentação na primeira meia hora depois do nascimento do seu filho

05. Mostrar às mães como se realiza a amamentação e como se deve persistir na mesma, ainda que estejam afastadas dos seus bebes

06. Não dar ao recém-nascido qualquer outro alimento ou bebida que não seja o leite materno, a menos que haja indicações médicas nesse sentido

07. Praticar o alojamento conjunto da mãe e do bebe

08. Fomentar a amamentação por solicitação do bebe.

09. Não oferecer produtos artificiais aos lactentes que se pretende amamentar.

10. Fomentar o estabelecimento de grupos de apoio à amamentação, remetendo a mãe para os mesmos logo que tenha alta depois do parto[8].

Existem 5 classificações de aleitamento materno, sendo elas:

- Aleitamento Materno Exclusivo: a criança recebe apenas leite humano, da própria mãe ou de outra fonte, sem outros líquidos ou sólidos, à exceção de vitaminas, sais de hidratação e medicamentos
- Aleitamento Materno Predominante: além do leite humano, a criança recebe água, chás, suco de frutas, e outros fluidos/infusões em quantidades limitadas
- Aleitamento Materno Complementado: além do leite humano, a criança recebe alimentos sólidos ou semissólidos com o objetivo de complementar o leite materno, mas não o substituir. Os leites de outras espécies não são considerados alimentos complementares. O termo “suplemento” é usado para água, chás e substitutos do leite materno
- Aleitamento Materno Misto ou Parcial: além do leite materno, a criança recebe outros tipos de leite
- Aleitamento Materno: quando a criança recebe leite materno, independente de receber ou não outros alimentos[1].

Como dito anteriormente, as necessidades nutricionais, metabólicas e calóricas do lactente são supridas pelo leite materno, uma vez que este é o alimento completo para seu desenvolvimento. Para que isto aconteça, o leite humano possui diversas características bioquímicas, que variam de acordo com o organismo da mãe, da sua

alimentação, a hora do dia, se este é colostro ou leite maduro e também durante a mamada[9].

Quando não se oferta o leite materno da forma considerada correta pela OMS, ou seja, seis meses exclusivos, a saúde infantil do lactente fica susceptível às infecções. Isto pode ser verificado no resultado de um estudo realizado com dois grupos de crianças: aqueles em amamentação exclusiva (AME) e nos de amamentação não exclusiva (AMNE). Ao analisar o índice de gripe nestas populações, foi possível verificar um aumento de incidência no grupo AMNE em relação ao AME[1,3,4].

Pode-se concluir que a ausência do aleitamento materno nos primeiros meses de vida do lactente, relaciona-se a uma maior chance de desenvolver insuficiência aguda das vias respiratórias inferiores. Isto se deve a presença de inúmeros elementos presentes no leite humano, desenvolvidos pelo organismo materno direcionados ao desenvolvimento e maturação do sistema imunológico. Tais elementos promovem uma melhor resposta dos anticorpos aos patógenos, principalmente àqueles causadores de pneumonia[2,10].

Os componentes do leite humano são direcionados para o desenvolvimento e maturação do novo ser, dependente da idade a que o mesmo se encontra. No caso do recém-nascido, o mesmo beneficia-se do colostro, onde existe altas concentrações de vitaminas (A e E) e imunoglobulinas (IgA, IgG e IgE) que o protegem nte contra vírus e bactérias[1,11].

Em gestações pré-termo, ou seja, menores que 34 semanas, os RN não são capazes de realizar o processo de amamentação, não conseguindo sugar, deglutir e respirar de forma adequada. Portanto nesses casos, a administração deve ocorrer com sondas, o que vai levar a coleta, manipulação, estocamento para seu uso, o que pode levar a diminuição de componentes, como calorias[13].

A caloria do leite materno é provida da gordura, que coopera com 50% da energia e, juntamente aos triglicerídeos, simboliza 98% da fração lipídica. Outros componentes presentes, importante na formação das membranas celulares são os ácidos graxos essenciais: fosfolipídios, glicolipídios, gliceróis e esteróis[1,3].

Em relação às proteínas, no leite humano maduro, existem as caseínas e as proteínas do soro. Como destaque, podemos citar a alfa-lactoalbumina, a lactoferrina, as enzimas, a albumina sérica e as imunoglobulinas (A, G, M)[9,13]. A concentração proteica varia de 0,5 a 2,6 g/100ml[13]. Como importância, as proteínas são as fontes dos aminoácidos essenciais (isoleucina, leucina, lisina, triptofano, metionina, fenilalanina,

valina e taurina) e não essenciais do organismo, importantes para o crescimento satisfatório do lactente[1].

A imunoglobulina A, uma proteína específica, é a principal entre todas as imunoglobulinas, sendo propiciada através da estimulação de subpopulações de linfócitos T do trato gastrointestinal e respiratório materno. Tal proteína, entra em contato com os agentes infecciosos ambientais e, posteriormente, se alojam na mama, estimulando a produção de anticorpos específicos para estes patógenos[1,4,6].

Estes anticorpos produzidos são transferidos ao lactente através do leite materno, sendo então responsável pela imunodefesa do mesmo, uma vez que este não possui seu sistema imunológico maduro[1,3].

Das proteínas inespecíficas, podemos colocar em destaque: a lisozima, que possui ação bactericida e anti-inflamatória, produzida por neutrófilos e macrófagos, a qual age contra bactérias gram-positivas e gram-negativas através da lise da sua parede celular; a lactoferrina, que possui ação bacteriostática, sendo uma proteína carreadora de ferro, culminando na diminuição da biodisponibilidade de tal mineral para os patógenos, principalmente *Staphylococcus sp, E. coli* e *Cândida sp.;* e a lactoperoxidase, uma enzima que age contra o *Streptococcus*[1].

O desmame precoce ocorre quando se cessa o leite provindo da mãe como alimento exclusivo para a criança, antes de este completar 6 meses de vida. Além disso, outro fator que influência no surgimento de doenças respiratórias é a introdução precoce de alimentos na dieta[10].

Quando ocorre o término do AME de forma precoce, observa-se uma elevação no índice de visitas a hospitais, clínicas e médicos, ocasionadas por infecções respiratórias. Outra queixa, também comum, é a criança com Febre de Origem Desconhecida, onde conclui-se que o AME é um fator de proteção nos primeiros dos anos de vida do lactente[7,8].

As pneumonias correspondem cerca de 1/5 das internações hospitalares com crianças até 1 ano de vida, tendo a taxa mediana de internação por 3,96[15].

As infecções respiratórias agudas (IRA) são consideradas uma das principais causas de mortalidade na infância em países em desenvolvimento, juntamente com as diarreias, doença que também tem como fator de risco a ausência do aleitamento materno[6].

Como fatores de risco para IRA, temos o baixo nível socioeconômico, condições ambientais inadequadas, exposição ao fumo, baixo peso ao nascer e doenças

respiratórias pré-existentes, fatores que, associados à ausência da amamentação, elevam o risco de morbimortalidade do lactente[14].

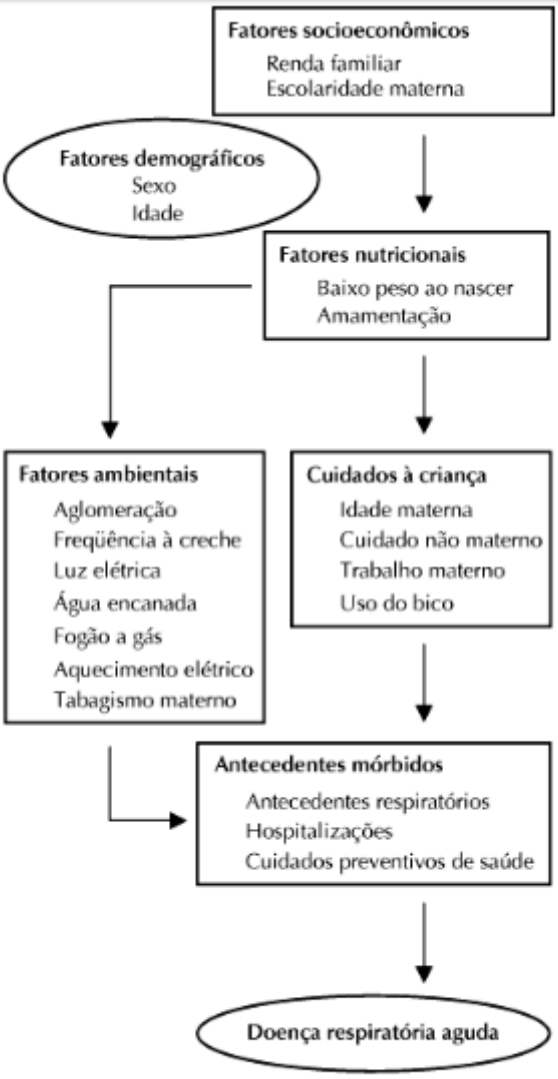



**Figura.** Modelo teórico hierarquizado para determinação de doença respiratória aguda.

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000300005

Das doenças que mais acometem crianças desprovidas de aleitamento materno exclusivo, a principal é a Pneumonia, cujo agente etiológico principal é o *S. Pneumoniae*[14]. Foi observado que a morte por pneumonia em crianças desprovidas de aleitamento materno é 3,6 vezes maior do que naquelas com aleitamento presente[16].

Em crianças menores de cinco anos que residem em países pobres, 10 a 20% desenvolvem pneumonia aguda a cada ano[16].

No Brasil, 30% das crianças menores de dois anos são colonizadas pelo *S. pneumoniae*. A taxa de colonização de nasofaringe por pneumococo (CNF) em lactentes que frequentam creche é apontada na literatura em cerca de 60%. A vacinação de crianças para *S. pneumoniae* com vacinas conjugadas tem se mostrado eficaz sobre a

CNF. A vacinação da gestante contra *S. pneumoniae* com o objetivo de aumentar a taxa de anticorpos no lactente, poderia ser uma boa alternativa para os primeiros meses de vida, quando a vacina não se encontrava disponível. É conhecido hoje que a mãe, através do leite materno, seja capaz de fornecer ao RN e lactentes anticorpos por ela criado contra tal agente[14].

Em um estudo realizado em São Paulo, no período de maio de 2005 a janeiro de 2006, foi analisada a relação da vacinação de lactentes contra S. pneumoniae juntamente com a presença de fatores de risco e protetores, como aleitamento materno exclusivo, frequência em creche, presença de fumantes no domicilio e o número de moradores. A conclusão do estudo demonstrou que, crianças que não receberam amamentação exclusiva, apresentaram vezes mais chance do surgimento de pneumonia[14].

As internações hospitalares por tal patologia em crianças menores de 1 ano de vida diminuem quando, nos primeiros seis meses de vida, a amamentação ao seio materno é exclusiva. Em um estudo realizado em 2008, foram acompanhadas 642.792 crianças nas principais capitais brasileiras e no Distrito Federal. Destas, 139.075 abaixo de um ano, foram internadas, sendo 24.437 com o diagnóstico de Pneumonia. O aleitamento materno exclusivo entre crianças menores de 6 meses e entre 9 a 12 meses incompletos foi responsável pela diminuição de 40 e 50%, respectivamente, de internação hospitalar por pneumonia, evidenciando a importância da prática da amamentação exclusiva e de seus benefícios aos lactetes[15].

Foi observado que quando há treinamento de profissionais da saúde hospitalar, auxiliando as mães para a técnica de amamentação correta, há um aumento da duração da amamentação, auxiliando no processo[17,18]. Além de todos os benefícios nutricionais acima citado, a alimentação também permite estabelecer uma relação maior entre a mãe e filho, permitindo portanto vantagens para ambos[11]. O aleitamento materno e o aleitamento materno exclusivo possuiu uma alta prevalência nas capitais brasileiras, principalmente na ultima década[19].

Além de todos os benefícios para o RN, a amamentação e lactação também proporciona benefícios para a mãe, com diminuição da hemorragia pós parto, involução uterina mais rapida, aumento da oxitocina e diminuição do sangramento menstrual e aumento da amenorreia, diminuição do risco de câncer de mama e ovário[20].

Diversas maneiras podem ser realizadas para promover o aleitamento materno, tais como apresentados na tabela abaixo[21]:

**Tabela 1** - Os dez passos para o sucesso do aleitamento materno OMS/UNICEF, 1989

1. Ter uma norma escrita sobre aleitamento que deveria ser roti neiramente transmitida a toda a equipe de cuidados de saúde.
2. Treinar toda a equipe de cuidados de saúde, capacitando-a para implementar esta norma.
3. Informar todas as gestantes sobre as vantagens e o manejo do aleitamento.
4. Ajudar as mães a iniciar o aleitamento na primeira meia hora após o nascimento.
5. Mostrar às mães como amamentar e como manter a lactação, mesmo se vierem a ser separadas de seus filhos.
6. Não dar a recém-nascidos nenhum outro alimento ou bebida além do leite materno, a não ser que tal procedimento seja indicado pelo médico.
7. Praticar o alojamento conjunto - permitir que mães e bebês permaneçam juntos - 24 horas por dia.
8. Encorajar o aleitamento sobre livre demanda.
9. Não dar bicos artificiais ou chupetas a crianças amamentadas ao seio.
10. Encorajar o estabelecimento de grupo de apoio ao aleitamento, para onde as mães deverão ser encaminhadas, por ocasião da alta do hospital ou ambulatório.

http://www.jped.com.br/conteudo/94-70-03-138/port.pdf

Os benefícios da amamentação exclusiva são evidentes e certas após todas as discussões realizadas[22,23].

A pneumonia aguda pode levar a morte, geralmente evitáveis, devido a baixo acesso ao diagnóstico e o tratamento adequado[24]. Observou que as crianças desmamadas apresentam letalidade duas vezes maior devido está doença do que as crianças com amamentação presente[25,26]. As afecções agudas de vias aéreas inferiores permitem altas taxas de morbimortalidade em crianças menores que cinco anos, permitindo óbitos elevados anualmente, e por isso tantas medidas preventivas são promovidas, principalmente o aleitamento materno, proporcionando uma melhora da qualidade de vida, auxiliando tanto para mãe quanto para o seu filho[27,28].

## CONCLUSÃO

Diante do exposto no presente trabalho, pode-se concluir que políticas públicas investidas no incentivo da amamentação exclusiva podem ser justificadas pela importância do aleitamento materno no desenvolvimento infantil e na redução da morbimortalidade nesta faixa etária, principalmente nas famílias com menores índices socioeconômicos. Foi observado que tal medida foi a principal responsável por evitar infecções pneumocócicas, o que reduziu a taxa de internação hospitalar por pneumonias dos lactentes em até sete vezes, o que demonstra uma relação bem estabelecida entre

o AME e a profilaxia de infecções pneumocócicas na infância. São necessários, no entanto, mais estudos nessa área a fim de comprovar tal associação, com aprofundamento da temática e maior amostragem populacional.

Como é relativamente recente o conhecimento da importância do aleitamento materno exclusivo e também sua definição, ainda existe muita confusão e desconhecimentos sobre o significado da amamentação exclusiva e seu valor. As mulheres devem ser informadas sobre as vantagens do aleitamento materno exclusivo e das desvantagens da introdução precoce de outros alimentos.

Por tudo que conhecemos dessa admirável capacidade de adequação da composição do leite humano às necessidades da criança, motiva-nos o empenho no sentido de que todos os esforços sejam dirigidos no incentivo, apoio e orientação das mães que desejam amamentar seus filhos.

*Nós somos culpados de muitos erros e falhas,*
*mas o pior crime é o abandono das crianças,*
*negando-lhes a fonte da vida.*
*A maioria das coisas que nós necessitamos pode esperar.*
*As crianças não podem.*
*Agora é o momento em que seus ossos*
*e seu sangue estão em formação*
*e seus sentidos estão desenvolvendo.*
*A ela, nós não podemos responder "amanhã"*
*seu nome é "Hoje".*

(Gabriela Mistral)

**AGRADECIMENTO**

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades. À minha família, por estar sempre presente ao meu lado. Aos meus amigos, Gustavo e Luana, por me ajudarem a concluir esse trabalho com êxito. Em especial à Rosalda, minha querida professora e orientadora, que se fez disponível e me orientou durante toda essa etapa. Muito obrigada!

**REFERÊNCIAS**

1. Lopes AC. Doenças respiratórias e aleitamento materno exclusivo: existe alguma relação?. 2014. 49 f. Monografia (Graduação em Enfermagem) - Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, DF, 2014.

2. Kummera SC, Giuglianib ERJ, Susinc LO, Follettod JL, Lermene NR, Wuf VYJ, et al. Evolução do padrão de aleitamento materno. Rev Saúde Pública. 2000; 34(2): 143-8.
3. Giugliani ERJ, Victora CG. Normas alimentares para crianças brasileiras menores de dois anos: bases científicas. Brasília: OPS/OMS; 1997.
4. Toma TS. Beneficios da amamentação para a saúde da mãe e da criança: um ensaio sobre as evidências. RJ, 2008.
5. Venancio SI, Escuder MML, Kitoko P, Réa MF, Monteiro CA. Freqüência e determinantes do aleitamento materno em 84 municípios do Estado de São Paulo, em 1998. Rev Saúde Pública. 2002; 36(3): 313-8
6. Lopes CRC, Berezin EN. Fatores de risco e proteção à infecção respiratória aguda em lactentes. Rev Saúde Pública. 2009; 43(6): 1030-4.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: nutrição infantil: aleitamento materno e alimentação complementar. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.
8. Unisef Brasil [homepage na Internet]. Passos para ser Hospital Amigo da Criança. [Acesso em: 17/12/2018]. Disponivel em: https://www.unicef.org/brazil/pt/activities_9995.html
9. Ballard O. Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. Pediatr Clin North America. 2013; 60(1): 49–74.
10. Roth DE, Caulfeld LE, Ezzati M, Blacka RE. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. Bull World Health Organ. 2008; 86: 356-64.
11. Guiné RPF, Gomes AL. A nutrição na lactação humana. Millenium, 2015; 49: 131-152.
12. Bosco, SMD. Terapia Nutricional em Pediatria. São Paulo: Atheneu; 2010.
13. Abranches AD, Soares FVM, Junior SCG, Moreira MEL. Freezing and thawing effects on fat, protein, and lactose levels of human natural milk administered by gavage and continuous infusion. J Pediat., 2014; 90(4): 384–388.
14. Lopes CRC, Berezin EN. Fatores de risco e proteção à infecção respiratória aguda em lactentes. Rev Saúde Pública. 2009; 43(6): 1030-4.
15. Boccolini CS, Carvalho ML, Oliveira MIC, Boccolini PMM. Breastfeeding can prevent hospitalization for pneumonia among children under 1 year old. Jornal de Pediatria. 2011; 87(5): 399-404.
16. Escuder MM, Venâncio SI, Pereira JC. Estimativa de impacto da amamentação sobre a mortalidade infantil. Rev Saude Publica. 2003; 37: 319-25.
17. Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a metaanalysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157(3): 237-43.
18. Taddei JAAC, Westphal MF, Venancio S, Bogus C, Souza S. Breastfeeding training for health professionals and resultant changes in breastfeeding duration. São Paulo Med J. 2000; 118(6): 185-91.
19. Boccolini CS, Carvalho ML, Oliveira MI, Boccolini Pde M. Breastfeeding can prevent hospitalization for pneumonia among children under 1 year old. J Pediatr. 2011; 87(5): 399-404.

20. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005; 115(2): 496-506.
21. Giugliani ERJ. Amamentação: como e por que promover. J Pediatr. 1994; 70(3): 138-51.
22. Duijts L, Ramadhani MK, Moll HA. Breastfeeding protects against infectious diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review. Matern Child Nutr. 2009; 5(3): 199-210.
23. Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, Blacka RE. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. Bull World Health Organ. 2008; 86(5): 356–364.
24. Ferreira OS, Britto MCA. Pneumonia aguda – tema que todos devemos estudar. J Pediat. 2003; 79(6): 478-479.
25. World Health Organization, The United Nations Children's Fund [homepage na Internet]. Joint Statement. Management of Pneumonia in Community Settings. 2004. [Acesso em: 17/12/2018 ]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68926/WHO_FCH_CAH_04.06.pdf;jsessionid=E4E71148371BEDA6A2899CA6D41A221B?sequence=1
26. Post CL, Victora CG, Valente JG, Leal MdC, Niobey FM, Sabroza PC. P Fatores prognósticos de letalidade hospitalar por diarréia ou pneumonia em menores de um ano de idade. Estudo de caso e controle. Rev Saude Publica. 1992; 26(6): 369-78.
27. Prietsch SO, Fischer GB, Cesar JA, Fabris AR, Mehanna H, Ferreira TH, et al. Doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos: influência do ambiente doméstico e do tabagismo materno. J Pediatr. 2002; 78(5): 415-22.
28. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores para evaluar las practicas de lactancia materna. Washington (DC); 1991.

# MORTALIDADE POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL ENTRE 2012 E 2016

*CERVICAL CANCER MORTALITY IN BRAZIL BETWEEN 2012-2016*

***Blenda Beatriz K. G. Tallon[1]; Denise L. M.Monteiro[2]***

Descritores: Neoplasias do Colo do Útero; Neoplasias; Mortalidade
Keywords: Uterine Cervical Neoplasms; Neoplasms; Mortality

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer do colo de útero é uma importante causa de morte no Brasil e no mundo. A prevenção constitui importante papel na diminuição da incidência e mortalidade desta doença, que possui grande potencial de cura. **Objetivos**: Avaliar a mortalidade por câncer do colo do útero, na população brasileira, entre 2012 e 2016 e conhecer a mortalidade por esta doença nos grupos etários e nas diferentes regiões brasileiras. **Métodos:** Estudo transversal descritivo. Os dados sobre mortalidade foram obtidos pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Resultados:** Entre 2012 e 2016 o total de óbitos por câncer do colo do útero foi de 27.716, ocorrendo a partir dos 15 anos de idade. A taxa de mortalidade específica para o Brasil passou de 6,86 para 7,18. Entre 2012 e 2016 o crescimento do coeficiente de mortalidade foi de 4,6%. Nas mulheres abaixo de 25 anos observou-se 189 mortes, o que equivale a 0,68% do total. Observou-se 8.950 mortes no grupo de mulheres acima de 64 anos, correspondendo a quase um terço do total de óbitos (32,29%). A mortalidade entre as regiões brasileiras sofreu variações entre 2012-2016, tendo a região Norte os maiores valores para óbitos e taxas de mortalidade. **Conclusões:** A mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil apresentou crescimento durante os anos observados. Também foram observados óbitos em mulheres que não estão na faixa etária recomendada para o rastreiono Brasil. Em relação às regiões brasileiras, foram encontradas variações.

**ABSTRACT**

**Background:** Cervical cancer is an important cause of death in Brazil and the world. Prevention constitutes an important role in reducing the incidence and mortality of this disease, which has great healing potential. **Aims**: To evaluate cervical cancer mortality in the Brazilian population between 2012 and 2016 and to know the mortality due to this

[1] Acadêmica de Medicina do UNIFESO. blendaklayn@hotmail.com
[2] Docente do curso de Medicina do UNIFESO/UERJ

disease in the age groups and in the different Brazilian regions. **Methods:** Descriptive cross-sectional study. Mortality data were obtained from the Mortality Information System. **Results:** Between 2012 and 2016, the total number of deaths from cervical cancer was 27,716, occurring from the age of 15 years. The specific mortality rate for Brazil increased from 6.86 to 7.18. Between 2012 and 2016, the mortality coefficient growth was 4.6%. In women under 25 years of age, 189 deaths were observed, equivalent to 0.68% of the total. There were 8,950 deaths in the group of women over 64 years old, corresponding to almost a third of all deaths (32.29%). Mortality among Brazilian regions changed between 2012-2016, with the North region having the highest values for deaths and mortality rates. **Conclusions**: Cervical cancer mortality in Brazil increased during the observed years. Deaths were also observed in women who are not in the age group recommended for screening in Brazil. In relation to the Brazilian regions, variations were already expected.

## INTRODUÇÃO

No ranking das causas de câncer na população feminina do Brasil, o câncer do colo do útero se encontra na terceira posição, não considerando o câncer de pele não-melanoma, ficando atrás apenas do câncer de mama e câncer colorretal.[1] No que se refere a mortalidade por câncer no país, esta neoplasia ocupa a quarta posição entre as mulheres.[1]

O câncer do colo do útero é o quarto mais incidente na população feminina mundial, e também é o quarto em relação à mortalidade.[2,3] Para 2018, estimam-se 311.365 mortes em todo o mundo.[3]As áreas com menores níveis de desenvolvimento possuem maiores taxas de incidência[4,5]

A imensa maioria dos casos de câncer do colo do útero está relacionada com a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV).[6]Existem vários tipos de HPV, dentre os oncogênicos destacam-se o 16 e o 18, responsáveis por 60% e 15% dos casosde câncer do colo uterino, respectivamente.[7]A infecção por esse vírus é a mais frequente infecção sexualmente transmissível no mundo, e a maioria da população sexualmente ativa terá contato com o agente em algum momento da vida.[8] Para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer é necessário o desenvolvimento da infecção persistente.[1,7] Outros fatores de risco influenciam essa evolução,[1,7]como a idade acima de 30 anos na qual a persistência é mais frequente.[7]

A prevenção primária consiste na diminuição do contágio do HPV pelo uso de

preservativos e pela vacinação, esta última disponível gratuitamente no Brasil desde 2014.[1] A prevenção secundária tem como estratégia o rastreamento e o diagnóstico precoce, medidas estas fundamentais para que a chance de cura seja de 100% nas fases iniciais.[1]

O rastreamento é realizado com o exame citopatológico, o que contribui para a redução das taxas de incidência e mortalidade da doença.[4,9] A melhora de tais indicadores não tem sido observada nos países com baixo desenvolvimento econômico, refletindo as dificuldades ao acesso à saúde.[4] Quanto mais alta for a cobertura e quanto mais organizado for o programa de rastreio, maior será a efetividade.[7,9] Em países que alcançam cobertura maior que 70%, a taxa de mortalidade é baixa (menor ou igual a dois óbitos por 100 mil mulheres por ano).Segundo as Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, o rastreamento deve ser realizado em mulheres com idade entre 25 e 64 anos, e após dois exames anuais sem alterações, pode ser realizado a cada três anos.[9]

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estimam-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero e um risco de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, para os anos entre 2018-2019, no Brasil. Assim, essa doença se mantém na terceira posição em incidência.[10]

Segundo estimativas para os anos entre 2018-2019, haverá maior incidência do câncer de colo uterino nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte em relação às outras regiões. Na região Norte é o primeiro mais incidente, com taxa de 25,62 casos para 100 mil mulheres por ano, indicador que pode ser comparado a uma das regiões com maior risco, a África do Norte (30,6/100 mil).[10]

## OBJETIVOS

Objetivo primário: Avaliar as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, na população brasileira, entre os anos de 2012 e 2016.

Objetivos secundários: Conhecer o número de óbitos por neoplasia maligna do colo do útero de acordo com a faixa etária, a partir dos 15 anos de idade, nesses últimos cinco anos. Conhecer os coeficientes de mortalidade por esta doença, para cada região brasileira, referente aos anos de 2012, 2014 e 2016.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, que visa observar o número de óbitos e as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, na população feminina do Brasil. A

população foi dividida em grupos etários de cinco em cinco anos e pelas diferentes regiões brasileiras entre os anos de 2012 e 2016. Utilizamos como base a tabela disponibilizada pelo INCA, na qual a menor idade em que ocorreu óbito por câncer de colo uterino foi 15 anos e a última faixa de idade avaliada inclui mulheres de 80 anos ou mais.[11]

As informações sobre o número de óbitos foram obtidas por acesso ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).[12]O SIM é um dos componentes do Sistema de Informação em Saúde, foi criado pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), e utiliza como fonte de informação a Declaração de Óbito. Este sistema é útil para cálculo de indicadores de saúde, importantes para orientar planejamentos e ações em saúde pública.[13] Porém, existem alguns problemas que interferem na qualidade dos dados como o sub-registro e o percentual de óbitos com causa mal definida.[5,13]

A estimativa da população feminina, distribuída por faixa etária em grupos de cinco anos, foi obtida através da Projeção da População das Unidades daFederação por sexo e grupos de idade:2000-2030, proveniente do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[14], também disponível no DATASUS.

A taxa de mortalidade para o Brasil foi calculada pela razão entre o total de óbitos por essa neoplasia sobre a estimativa da população feminina estudada, a cada ano. O mesmo cálculo também foi aplicado para as regiões geográficas, tendo como numerador o número de óbitos por região e como denominador a estimativa da população para cada região, entre 2012 e 2016, para a população feminina objeto do estudo.

A taxa de mortalidade específica foi calculada pela razão entre o número de óbitos para cada grupo etário sobre a estimativa da população de cada faixa de idade, por ano.Nos cálculos de todas as tabelas, os coeficientes foram multiplicados pela constante 100.000.

As tabelas, os gráficos e a análise estatística foram gerados pelo programa Microsoft Excel 2016.

## RESULTADOS

Entre 2012 e 2016 o total de óbitos por câncer do colo do úterofoi de 27.716, ocorrendo a partir dos 15 anos de idade.[11]Observa-se crescimento do número absoluto de mortes dentro do período analisado. Em 2012 foram registrados 5.264 óbitos aumentando para 5.847 óbitos em 2016 (Tabela 1).

O cálculo da taxa de mortalidade específica para o Brasil na faixa etária e período

estudados passou de 6,86 para 7,18. (Tabela 1). Entre 2012 e 2016 o crescimento do coeficiente de mortalidade foi de 4,6%, sendo o maior crescimento anual entre 2014 e 2015, correspondendo a 3,6%.

Dentro dos anos analisados, ocorreram 21 óbitos entre 15-19 anos, representando 0,08% do total; 168 entre 20-24 anos (0,61%). Na idade onde o rastreamento é recomendado ocorreram 18.574 óbitos (67,02%). A partir dos dados obtidos, verifica-se que a faixa etária de 50-54 anos é a que abrange o maior percentual de óbitos(Tabela 1).

Nas mulheres abaixo de 25 anos que não se encontram na idade de rastreio do câncer de colo do útero segundo as Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero,[9]observou-se 189 mortes, o que equivale a 0,68% do total. Além disso, observa-se 8.950 mortes no grupo de mulheres acima de 64 anos, que também estão fora da faixa etária de rastreamento,[9] correspondendo a quase um terço do total de óbitos (32,29%).

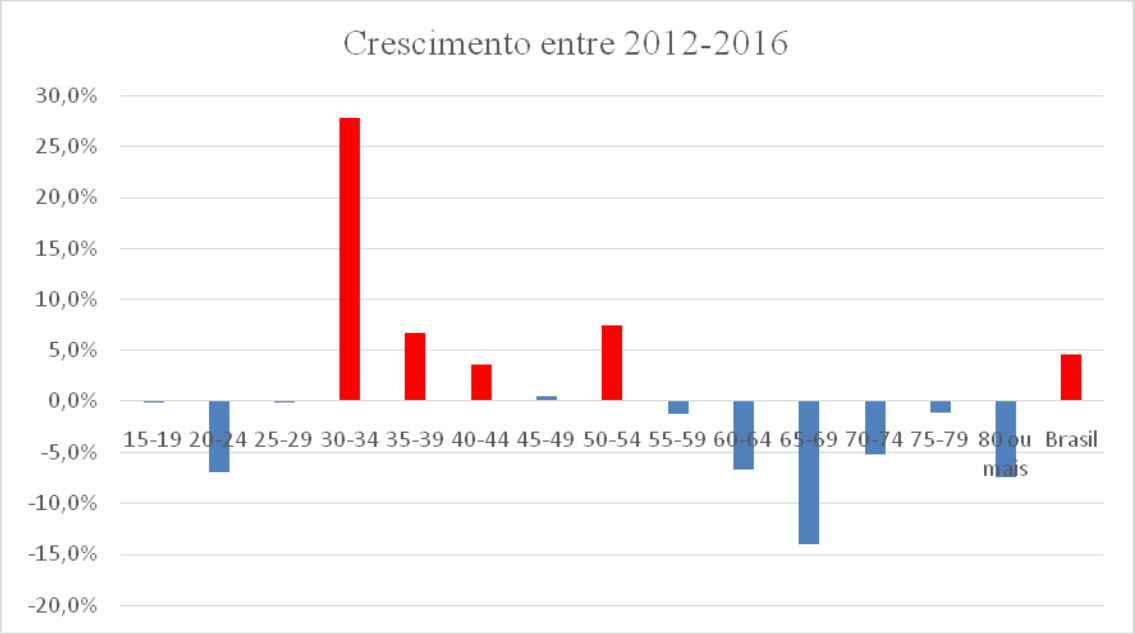
Apesar do grupo acima de 64 anos concentrar número importante de óbitos e as maiores taxas de mortalidade (Tabela 1), foi o que apresentou os maiores decréscimos percentuais dos coeficientes entre 2012 e 2016 (Gráfico 1). Além disso, nota-se que o coeficiente de mortalidade calculado para faixa etária entre 30-34 anos, apresentou o maior aumento percentual entre os cinco anos (Gráfico 1).

**Tabela 1: Taxa de mortalidade específica* por câncer de colo de útero, na população brasileira, por faixa etária, entre 2012 e 2016**

| | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Faixa etária | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa |
| **15-19** | 5 | 0,06 | 5 | 0,06 | 5 | 0,06 | 1 | 0,01 | 5 | 0,06 |
| **20-24** | 40 | 0,47 | 29 | 0,34 | 29 | 0,34 | 33 | 0,39 | 37 | 0,44 |
| **25-29** | 129 | 1,46 | 125 | 1,43 | 118 | 1,37 | 125 | 1,46 | 124 | 1,46 |
| **30-34** | 226 | 2,68 | 278 | 3,23 | 288 | 3,29 | 330 | 3,74 | 303 | 3,43 |
| **35-39** | 397 | 5,35 | 363 | 4,78 | 421 | 5,41 | 424 | 5,32 | 466 | 5,70 |
| **40-44** | 467 | 6,91 | 492 | 7,19 | 472 | 6,80 | 518 | 7,34 | 515 | 7,15 |
| **45-49** | 625 | 9,87 | 582 | 9,09 | 557 | 8,61 | 580 | 8,87 | 655 | 9,91 |
| **50-54** | 587 | 10,49 | 631 | 10,96 | 635 | 10,76 | 648 | 10,75 | 691 | 11,27 |
| **55-59** | 562 | 12,12 | 624 | 13,01 | 581 | 11,72 | 634 | 12,38 | 632 | 11,96 |
| **60-64** | 527 | 14,32 | 521 | 13,60 | 579 | 14,53 | 568 | 13,71 | 574 | 13,35 |
| **65-69** | 470 | 17,09 | 487 | 16,87 | 499 | 16,47 | 545 | 17,18 | 487 | 14,68 |
| **70-74** | 414 | 19,84 | 425 | 19,88 | 395 | 17,95 | 421 | 18,44 | 448 | 18,81 |
| **75-79** | 326 | 21,55 | 372 | 23,61 | 351 | 21,45 | 373 | 22,05 | 371 | 21,29 |
| **80 ou mais** | 488 | 26,95 | 496 | 26,25 | 518 | 26,25 | 526 | 25,51 | 538 | 24,94 |
| **Idade ignorada** | 1 | . | . | . | . | . | 1 | . | 1 | . |
| **Total** | 5264 | 6,86 | 5430 | 6,97 | 5448 | 6,88 | 5727 | 7,13 | 5847 | 7,18 |

*Taxa de mortalidade específica =nº óbitos na faixa etária/ população feminina na mesma faixa etária.Sistema de Informações sobre Mortalidade[11], Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030[14]

**Gráfico 1: Crescimento percentual das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, para a população feminina a partir dos 15 anos, entre 2012-2016.**




Em relação às regiões brasileiras no período considerado, a região Norte apresentou crescimento na quantidade de óbitos e nas taxas de mortalidade (Tabela 2). Estas taxas alcançaram os maiores valores, e a região apresenta um dos maiores aumentos percentuais para o indicador (Gráfico 2).

A região Centro-Oeste também apresentou crescimento na quantidade de óbitos e nas taxas de mortalidade, porém em escala menor que a região Norte (Tabela 2). No entanto, o aumento percentual entre os coeficientes foi mais elevado (Gráfico 2).

A região Sul apresentou oscilação no número de óbitos e coeficientes de mortalidade (Tabela 2), embora tenha o mais significativo aumento percentual dos coeficientes, entre 2012-2016, sendo este de 13,8% (Gráfico 2).

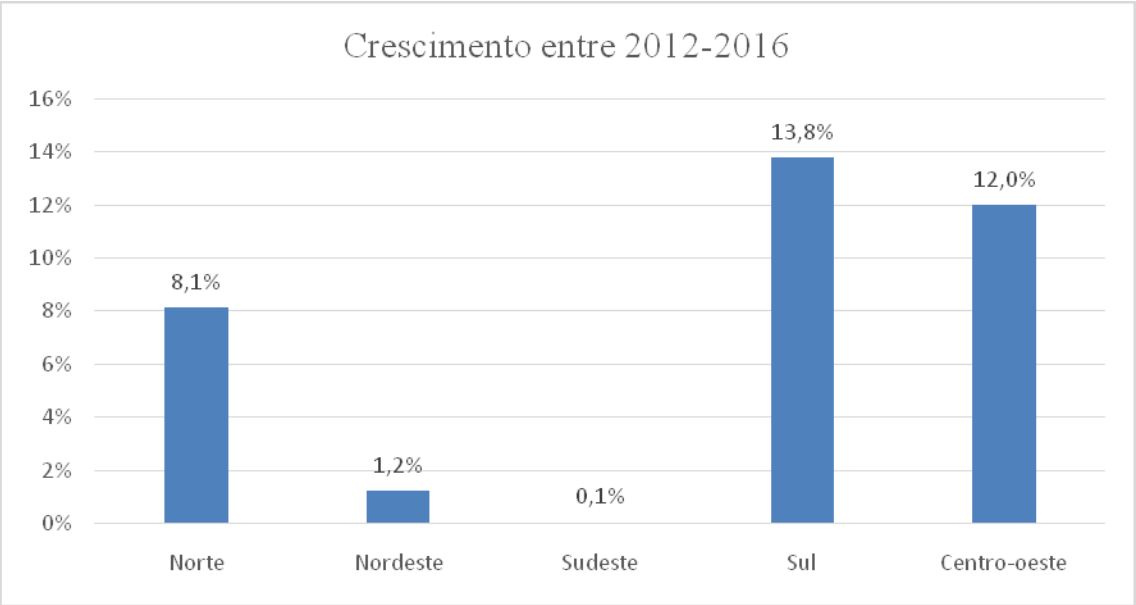
As regiões Sudeste e Nordeste apresentaram crescimento no número de óbitos e oscilação nos coeficientes de mortalidade (Tabela 2). Porém, a variação do coeficiente entre os anos 2012 e 2016 foi pequena em comparação com as outras regiões (Gráfico 2).

**Tabela 2: Taxa de mortalidade específica* por câncer do colo do útero, por regiões brasileiras, para a população feminina a partir dos 15 anos, entre 2012 e 2016.**

| Regiões | 2012 | | 2014 | | 2016 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa | Nº de óbitos | Taxa |
| **Norte** | 673 | 11,92 | 756 | 12,76 | 800 | 12,89 |
| **Nordeste** | 1678 | 8,11 | 1762 | 8,26 | 1802 | 8,21 |
| **Sudeste** | 1774 | 5,31 | 1774 | 5,17 | 1871 | 5,31 |
| **Sul** | 748 | 6,59 | 733 | 6,28 | 897 | 7,49 |
| **Centro-oeste** | 391 | 6,96 | 423 | 7,21 | 477 | 7,79 |

*Taxa de mortalidade específica = nº óbitos na região/ população feminina a partir dos 15 anos. Sistema de Informações sobre Mortalidade[11], Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030[14]

**Gráfico 2: Crescimento percentual das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero por região brasileira, para a população feminina a partir dos 15 anos, entre 2012-2016.**




## DISCUSSÃO

No presente estudo, foi observado crescimento no número de óbitos por câncer do colo do útero e nos coeficientes de mortalidade, resultados que poderiam ser esperados, já que o câncer do colo do útero ainda é uma doença bastante frequente em países de média e baixa renda.[4,5]Fredizzi e Ponce, ao avaliar a mortalidade entre os anos de 2006-2014, nas mulheres entre 25-64 anos, também encontraram tendência crescente para os coeficientes de mortalidade e aumento percentual de 19,35% para o

número absoluto de óbitos.[6]

Entretanto, estudos que avaliaram a mortalidade por câncer do colo uterino no Brasil em períodos anteriores (1980-2010[4] e 2003-2012[5]), encontraram diminuição das taxas de mortalidade. Tais resultados podem refletir os esforços e investimentos do país em relação às políticas e programas para controle desta doença, que tiveram início na década de 40.[4,5,9] Estudos realizados na Coréia do Sul entre 1993-2012[15] e no México entre 2000-2010[16], também observaram redução na incidência e mortalidade pelo câncer do colo do útero.

Em contrapartida, um estudo realizado no Estado do Rio Grande do Sul, entre 2011-2012, no grupo de mulheres entre 25-64 anos encontrou cobertura do exame preventivo de aproximadamente 17,3%.[17]Outro estudo realizado entre os anos de 2006-2014, nas mulheres entre 25-64 anos, no Brasil, observou diminuição no número de exames preventivos realizados e consequentemente, diminuição na cobertura do rastreamento, com média de 16,09%[6]. Estes valores mostram índices de cobertura muito inferiores aos encontrados em países com baixa ocorrência de óbitos por câncer do colo uterino.[9]

O tempo decorrido entre a infecção por um tipo oncogênico do HPV e o desenvolvimento de doença invasora é longo ea literatura evidencia o aumento da ocorrência do câncer com o avançar da idade.[7] Neste estudo, a faixa etária de 50-54 anos é a que abrange o maior percentual de óbitos, confirmando os achados de outro estudo brasileiro .[6] Além disso, nosso estudo encontrou maiores coeficientes de mortalidade para as faixas etárias acima de 64 anos e significativo percentual em relação ao total de óbitos, apesar destas apresentarem os menores crescimentos percentuais entre 2012-2016. Do mesmo modo, Vale *et al*. ao estudarem a mortalidade por câncer do colo do útero entre 2003-2012, observaram aumento da mortalidade nas idades mais avançadas, com as maiores taxas acima dos 70 anos, porém observaram tendência à diminuição das taxas a partir dos 40 anos.[5]

De acordo com as recomendações americanas para o rastreamento, este deve ser realizado até os 65 anos ou mais, podendo se prolongar por 20 anos caso necessário.[7] Um estudo realizado com mulheres acima de 75 anos com câncer do colo uterino, na Austrália, entre 1998-2010, encontrou bons resultados em relação à sobrevida e tolerância ao tratamento, tanto para o grupo com tratamento curativo quanto para o tratamento paliativo.[18] Nas mulheres idosas, a maioria dos casos do câncer do colo do útero são diagnosticados em estágios avançados, e tanto nos grupos etários

mais jovens quanto nos mais velhos a maioria dos casos diagnosticados ocorrem em mulheres sem rastreamento adequado.[7] A partir dos dados expostos para os grupos etários mais velhos, podemos sugerir que estas mulheres necessitam de maior atenção e mais esclarecimentos e investimentos, visando a prevenção desta doença.

Neste trabalho, foram observadas 189 mortes nas mulheres abaixo de 25 anos, o que equivale a 0,68% do total de óbitos por câncer do colo do útero no período analisado. Outros estudos também encontraram valores baixos, sem valor estatístico.[5,6,15,16] Esses resultados também são encontrados na literatura, o que sustenta as recomendações para evitar o rastreamento nesta faixa etária no Brasil[9], entretanto as diretrizes americanas recomendam início do rastreamento aos 21 anos.[7]

Acredita-se que o câncer do colo uterino tenha comportamento mais agressivo nas mulheres jovens[7,9], e que o rastreamento não seja tão efetivo neste grupo, podendo gerar mais riscos do que benefícios.[9]Pelkofski*et al.* compararam mulheres muito jovens (com menos de 25 anos) e mulheres jovens (com menos de 35 anos) com câncer do colo uterino, nos estados de Virginia e Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América, e não encontraram significância estatística para comprovar um pior prognóstico, mas identificaram menor sobrevida em ambos os grupos quando comparados com mulheres mais velhas.[19]

Outro dado importante foi encontrado por Balmant*et al.*, ao analisar a mortalidade por neoplasias entre 15-29 anos no Brasil, identificando o câncer do colo do útero como a principal causa de óbito na faixa etária de 25-29 anos.[20] No nosso estudo, o maior crescimento percentual de óbitos entre 2012-2016 foi entre 30-34 anos. Considerando a história natural da doença em questão, o fato de que o HPV é a infecção sexualmente transmissível mais frequente no mundo, principalmente entre os jovens[7,8], e os dados sobre mortalidade neste grupo etário, podemos sugerir que os valores não são desprezíveis. Além disso, dados que também chamam atenção no estudo realizado por Pelkofski*et al.*,é que mais de 2% das jovens apresentaram carcinoma de pequenas células do colo uterino, subtipo mais agressivo, e aproximadamente 30% dos casos de câncer do colo uterino ocorreram em idade inferior ou igual a 20 anos, apesar da amostra estudada ter sido pequena.[19]

Em relação às regiões brasileiras, observamos diferenças entre os números de óbitos e taxas de mortalidade para os anos de 2012, 2014 e 2016. A região Norte foi a que apresentou maiores números de mortes e de coeficientes de mortalidade, resultados também encontrados em diversos estudos.[4-6,19]Tais resultados são coerentes com as

estimativas do INCA para o biênio de 2018-2019, sendo o câncer do colo do útero o mais incidente na região Norte, ultrapassando o câncer de mama.[10]

Girianelli*et al*, encontraram taxas de mortalidade decrescentes nos estados das regiões Norte e Nordeste, porém detectaram aumento nos municípios no interior de tais localidades, e para as regiões mais desenvolvidas como Sul e Sudeste, encontraram tendência ao declínio das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero.[4] Podemos inferir assim, que as diferenças entre qualidade ao acesso a saúde entre as regiões brasileiras continuam presentes, corroborando o fato de o câncer do colo do útero ser mais frequente em regiões com menores condições socioeconômicas.[4,5,10]

Porém, o aumento da mortalidade na região Norte pode ter como um dos motivos a melhora na qualidade da informação, pois as mortes por causas mal definidas apresentaram diminuição durante os anos de 2003-2012.[5]A partir disso, podemos sugerir que o crescimento percentual encontrado no nosso trabalho para região Sul, pode ser devido à maior notificação dos casos de óbitos e menor sub-registro, já esperados para esta região devido ao seu melhor desenvolvimento socioeconômico[4,5].

No nosso estudo podem ser destacadas algumas fragilidades, pois não utilizamos métodos de correção para incluir as proporções de mortes por causas mal definidas ou por neoplasia maligna do útero, porção não especificada, podendo ter valores ainda maiores, como encontrados por Vale et al.[5] Além disso, podemos destacar fatores que restringem a interpretação dos resultados, como a falta de uma análise baseada em algum método estatístico, o curto período de tempo analisado e falta de dados mais recentes.

Outra limitação seria a fonte usada para coleta de dados, o SIM, que tem a qualidade classificada como média[5]. Apesar das melhoras em relação à qualidade da informação[10], esta pode ser prejudicada pelo sub-registro e pelo percentual de óbitos com causa mal definida.[5,13]

## CONCLUSÕES

A mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil apresentou crescimento durante os anos observados. Também foram observados óbitos em mulheres que não são contempladas pelas recomendações para o rastreio desta neoplasia no Brasil. Em relação às regiões brasileiras, foram encontradas variações já esperadas, devido à heterogeneidade que estas localidades apresentam. A partir dos resultados encontrados, podemos perceber que o controle do câncer do colo do útero ainda é um desafio,

demonstrando a necessidade de melhorias nos programas de prevenção.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Colo do Útero [Internet]. [acesso em 3 de outubro de 2018]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, females, all ages [Internet]. [cited 2018 Out 10]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of deaths in 2018, worldwide, females, all ages [Internet]. [cited 2018 Out 10]. Available from:https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
4. Girianelli VR, Gamarra CJ, Silva GA. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. Rev Saúde Pública. 2014; 48(3):459-67.
5. Vale DB, Sauvaget C,Muwonge R, Ferlay J, Zeferino LC, Murillo R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil.Cancer Causes Control. 2016; 27(7):889-96.
6. Fedrizzi EN, Ponce NM. Coverage of pap smear and mortality from cervical cancer in Brazil from 2006 to 2014. DST - J Bras Doenças Sex Transm. 2017; 29(4): 117-24.
7.The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) - ACOG Committee on Practice Bulletins - Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 168: Cervical cancer screening and prevention. Obstet Gynecol. 2016; 128(4):111-30.
8.Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) [Internet]. [cited 2018 Out 5]. Available from:https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm
9.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. 2016 [acesso em 5 de outubro de 2018]; 118p. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_utero_2016_corrigido.pdf
10.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2017 [acesso em 5 de outubro de 2018]; 130p. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf
11.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da

Silva. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [acesso em 9 de junho de 2018]. Disponível em:https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml;jsessionid=6F3DE7A6CAD6C819C044F45E9F2948B3#panelResultado
12.Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [acesso em 9 de junho de 2018]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def
13. Garcia PT; Reis RS. Gestão pública em saúde: sistemas de informação de apoio à gestão em saúde. São Luís. EDUFMA. 2016; 54p.
14. Brasil. Ministério da Saúde. TabNet Win32 3.0: Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030 [Internet]. [acesso em 18 de junho de 2018]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def
15. Moon EK, Oh CM, Won YJ, Lee JK, Jung KW, Cho H, et al. Trends and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence and Mortality Rate of Cervical Cancer in Korea. Cancer Res Treat. 2017; 49(2): 526-533.
16. Ruiz M, Vincent AK, Santos MP. Cervical Cancer Trends in Mexico: Incidence, Mortality and Research Output. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15 (20): 8689-92.
17. Manica ST, Drachler ML, Teixeira, LB, Ferla AA, Gouveia HG, Anschau F, et al. Socioeconomic and regional inequalities of pap smear coverage. Rev. GaúchaEnferm. 2016; 37(1):1-8.
18. Lin MY, ChennakesavanSK, BernshawD, KhawP, Narayan K. Carcinoma of the cervix in elderly patients treated with radiotherapy: patterns of care and treatment outcomes. GynecolOncol. 2016; 27(6):1-11.
19.Pelkofsk E, Stine J, Wages NA, Gehrig PA, Kim KH, Cantrell LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. Clin Ther. 2016; 38(3): 459-66.
20.Balmant NV, Reis RS, Santos MO, Oliveira JP, Camargo B. Trends in Cancer Mortality Among Adolescents and Young Adults in Brazil. J Adolesc Young AdultOncol. 2017; 6(2): 341-47.

# ESCABIOSE: UMA DOENÇA TROPICAL NEGLIGENCIADA

*SCABIES: A NEGLECTED TROPICAL DISEASE*

***Naiane de S. Scherrer[a]; Simone Rodrigues[b]***

Descritores: Escabiose; Infestações por Ácaros; Impetigo.
*Keywords: Scabies; Mite Infestations; Impetigo.*

**RESUMO**

**Introdução:** A Escabiose, também conhecida como Sarna, é uma infecção parasitária causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* variedade *hominis*, destribuída globalmente, afetando de 100 a 130 milhões de pessoas anualmente, apresentando-se endêmica em países subdesenvolvidos. O contágio é feito pelo contato direto e prolongado com doentes, ou roupas e outros objetos contaminados, e os surtos da doença estão relacionados a fatores como condições de vida, hábitos de higiene e aglomerados populacionais. **Objetivos:** Ratificar a importância do correto diagnóstico e tratamento da Escabiose, além de expor suas principais complicações e o impacto socioeconômico causado pela doença complicada. **Métodos:** Revisão da literatura de trabalhos indexados nas bases de dados SciELO, PubMed, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os descritores: escabiose, infestação por ácaros e impetigo. **Resultados:** Embora o diagnóstico e tratamento sejam relativamente simples, a doença é frequentemente negligenciada e não tratada ou tratada inadequadamente, o que pode levar a complicações como a infecção bacteriana secundária, principalmente em crianças, que, por sua vez, pode ainda resultar em glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda e a febre reumática, com importante impacto social e econômico em nossa sociedade, que poderiam ser evitados. **Conclusão:** São fundamentais a ampliação dos estudos e melhorias em pesquisa, em busca de um diagnóstico mais rápido e preciso, a fim de agilizar o tratamento e reduzir as taxas de complicações e, consequentemente, o custo para os governos.

**ABSTRACT**

**Background:** Scabies, also known as sarna, is a parasitic infection caused by the

[a] Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. naianess@hotmail.com
[b] Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

Sarcoptes scabiei variety hominis, distributed globally, affecting 100 to 130 million people annually, and is endemic in underdeveloped countries. Contagion is caused by direct and prolonged contact with patients, or clothing and other contaminated objects, and disease outbreaks are related to factors such as living conditions, hygiene habits, and population clusters. **Aims**: To ratify the importance of the correct diagnosis and treatment of Scabies, besides exposing its main complications and the socioeconomic impact caused by the complicated disease. **Methods:** Review of the literature of works indexed in SciELO, PubMed, LILACS and Google Scholar databases, using the descriptors: scabies, mite infestation and impetigo. **Results:** Although diagnosis and treatment are relatively simple, the disease is often neglected and untreated or inadequately treated, which can lead to complications such as secondary bacterial infection, especially in children, which in turn may also result in post- acute streptococcal and rheumatic fever, with important social and economic impact in our society, which could be avoided. **Conclusion:** Extensive studies and research improvements are essential for faster and more accurate diagnosis in order to streamline treatment and reduce complication rates and, consequently, the cost to governments.

## INTRODUÇÃO

A Escabiose Humana, também conhecida como Sarna, é uma antiga doença de pele causada pela infestação do ácaro *Sarcoptes scabiei* var *hominis,* já tendo sido documentada há 2.500 anos[1]. De acordo com o estudo “The Global Burden of Skin Disease in 2010”, a parasitose afeta anualmente entre 100 e 130 milhões de pessoas, tendo sido considerada como uma das 50 infecções mais comuns em todo o mundo[2].

Em outro recente estudo, mostrou-se que a prevalência mundial da doença variou entre 0,2 e 71,4% entre as diferentes populações, e foi significativamente maior em crianças do que em adolescentes e adultos. O acometimento ocorreu mais acentuadamente em regiões tropicais e subtropicais, como o norte da Austrália, América Central e as Ilhas do Pacífico, onde a doença é considerada endêmica[3]. Em algumas regiões carentes, a prevalência chegou a atingir 10% da população total, e até 60% das crianças[3,4]. No Brasil, os dados epidemiológicos acerca da doença são escassos e inconclusivos.

A parasitose acomete ambos os sexos, todas as idades e os diferentes níveis socioeconômicos, com maior prevalência nos países em desenvolvimento e populações menos favorecidas. Nos países desenvolvidos geralmente surge como casos

esporádicos ou como surtos em instituições fechadas. Dentre os principais fatores de risco para a sarna temos a pobreza, as más condições de higiene, aglomerados populacionais (como guerras, hospitais e presídios), diagnóstico e tratamento tardios, e condições favoráveis de umidade e temperatura[5,6,7].

Em países em desenvolvimento, a escabiose está associada a taxas elevadas de complicações, notadamente as infecções bacterianas secundárias de pele, sendo o principal o impetigo. Ele é causado pelo prurido intenso levando ao ato de coçar, com consequente infecção por *Streptococcus pyogenes* e/ou *Staphylococcus aureus*. O impetigo, por sua vez, pode ainda complicar levando a glomerulonefrite aguda pós-estrepetocócica, sepse, febre reumática e cardite reumática[5,8,9]. Além disso, a infestação da sarna pode ter um importante impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes, com estigmatização social, insônia, depressão, afastamento das escolas, redução da produtividade no trabalho, dentre outras consequências[1,5,8].

Portanto, embora o diagnóstico e o tratamento dessa parasitose sejam bem conhecidos e relativamente fáceis de serem realizados, a indiligência com que é discutida a doença em relação às políticas públicas e em múltiplos domínios de pesquisa dificulta o seu controle, levando assim ao relevante ônus atribuída a mesma, que poderia ser evitado através da implementação de programas de saúde públicos bem-sucedidos, como medicações a preços mais acessíveis, e estratégias de conscientização e envolvimento da comunidade[10], justificando-se assim o interesse no seu estudo.

## OBJETIVOS

Ratificar a importância do correto diagnóstico e tratamento da Escabiose, dermatose encontrada em todo o globo e frequentemente negligenciada, além de descrever suas principais complicações.

## MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão da literatura, a partir de artigos científicos publicados no período entre 2000 e 2018, utilizando-se para isso as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (U. S. National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico. Além disso, foram empregadas também a 8ª edição da revista de Doenças Infecciosas e Parasitárias, e o Caderno de Atenção Básica Nº 9 (Dermatologia na Atenção Básica de Saúde), ambos do Ministério da Saúde Brasileiro.

Para as buscas nas bases de dados, utilizaram-se as palavras-chave “scabies”,

“mite infestations” e “impetigo”, e seus correspondentes em português, respectivamente, escabiose, infestação por ácaros e impetigo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### História e Etiologia

A Escabiose Humana, também designada como Sarna Sarcóptica, é conhecida popularmente no Brasil como sarna, pira, quipá e ainda curuba[6,11]. Aristóteles (384-322 a.C.) foi a primeira pessoa na história a descrever os ácaros da sarna, chamando-os de “piolho no corpo”, aplicando para isso o termo *Akari*. Com o passar dos anos, diversos outros estudiosos começaram a relatar a doença, e embora desde a antiguidade sempre fora uma condição mais relacionada a populações menos favorecidas e com a pobreza, a história nos conta que até mesmo Napoleão I, com todo seu elevado poder aquisitivo, parece ter adquirido a doença durante a vida[7].

A parasitose tem como agente etiológico o ácaro *Sarcoptes scabiei* var *hominis*, que afeta exclusivamente o homem. Trata-se de um artrópode da classe Arachnida e família Sarcoptidae, do tipo ectoparasita obrigatório humano permanente, por viver na superfície da pele, de onde extrai todos os nutrientes necessários, e por não conseguir sobreviver por muito tempo fora do seu hospedeiro. Além disso, sua atividade sobre o homem é considerada tóxica, tanto pelos seus metabólitos produzidos como pelos detritos que se acumulam na pele, podendo provocar alergias[12,13,14].

Existem outras subsespécies do *S. scabiei*, com seus respectivos hospedeiros, por exemplo, *S. scabiei* var *canis* que acomete os cães e raramente o cavalo e o *S. scabiei* var *suis* que atinge os porcos. Como essas diferentes variedades não têm a capacidade de se incorporarem a pele e se multiplicarem no organismo humano, em casos de contato poderá ocorrer apenas uma dermatite leve e de rápido desaparecimento, sem maiores desfechos[7,12].

### Fisiopatologia

O ácaro *S. scabiei* possui um ciclo de vida composto por quatro fases: ovo, larva, ninfa e adulto. As fêmeas adultas grávidas enterram-se nas camadas mais superiores da pele (epiderme), mas nunca abaixo do estrato córneo[12,13,15]. Isso acontece porque o consumo de oxigênio pelo ácaro ocorre através da superfície do corpo por meio de difusão, impedindo que o parasita penetre mais profundamente que a camada cornificada[13].

Na epiderme, essas fêmeas escavam formando galerias ou túneis (de até 10 mm

de comprimento), onde depositam seus ovos, em média 2 ou 3 diariamente[16]. Após 3 a 4 dias (período de incubação), esses ovos eclodem liberando as larvas, que possuem apenas 3 pares de pernas. As larvas, por sua vez, migram para a superfície da pele através dos orifícios presentes nas galerias, e posteriormente atingem o estrato córneo, formando pequenas bolsas quase invisíveis chamadas de bolsas de muda. O estágio de larva dura em torno de 3 a 4 dias, originando as ninfas, agora com 4 pares de pernas[12].

Tanto as larvas como as ninfas podem ser encontradas nas bolsas de muda, nos folículos pilosos, dobras e depressões, e se assemelham bastante aos adultos, porém são menores em tamanho. As ninfas tornam-se ligeiramente maiores e aí então se transformam em adultos machos e fêmeas depois de, em média, cerca de 2 a 3 semanas[9,13,15]. Esse período é essencial no que diz respeito ao tratamento com substâncias que não são ovicidas e que não se acumulam eficientemente na pele[13,17].

O acasalamento acontece após o macho invadir a bolsa de muda da fêmea adulta. A copulação ocorre apenas uma vez, permitindo que a fêmea seja fértil pelo resto da sua vida. Assim, as fêmeas fecundadas desocupam as bolsas de muda e circulam pela epiderme até que encontrem um local propício para formar sua galeria permanente, e partir daí depositar seus ovos até o fim da vida, que dura em média 30 a 60 dias[7].

**Transmissão**

A escabiose é uma doença bastante contagiosa. Sua transmissão ocorre através do contato direto pele-a-pele suficientemente prolongado e contínuo (por pelo menos cinco a dez minutos) com indivíduo parasitado, havendo assim a transferência de fêmeas ovígeras. Desta forma, apertos de mão, abraços e exames médicos da pele não constituem risco para o contágio[5,13].

Sabe-se que pessoas infestadas mesmo que estejam assintomáticas podem transmitir a sarna. Assim, a contaminação entre membros da mesma família e ambientes institucionais é muito comum. As crianças, por exemplo, têm papel relevante na transmissão intradomiciliar[9], pelo fato de geralmente apresentarem contato físico próximo com pais, familiares e cuidadores.

Em adultos, a relação sexual é uma forma relevante de transmissão, possivelmente a mais importante. O contágio também pode ser feito indiretamente, embora menos comum, por meio de fômite, ou seja, qualquer objeto inanimado que possa alojar um agente infeccioso e permitir sua transmissão, como roupas de cama, vestimentas e toalhas de banho[11,15,16]. Essa forma indireta de propagação da doença é mais comum na sarna conhecida como Norueguesa ou Crostosa, variante da Sarna

Clássica[9].

Quanto maior for o número de parasitas no hospedeiro, maior é a chance de transmissão. Enquanto na escabiose comum o indivíduo infestado carrega em média 10 a 15 ácaros fêmeas pelo corpo, na sarna crostosa esses números podem chegar a milhões[17], explicando assim o risco de infestação extremamente alto nessa forma na doença[14].

O *S. scabiei* pode sobreviver por até 24 a 36 horas fora do hospedeiro, em temperatura ambiente de 21°C e umidade relativa do ar entre 40 e 80%. Temperaturas mais baixas e umidade mais elevada prolongam seu tempo de vida[7]. Assim, em climas temperados a sarna é mais frequente no inverno visto que, além das temperaturas mais baixas, há maior aglomerado populacional (proximidade física)[5].

**Quadro Clínico**

O início das manifestações clínicas é concomitante ao surgimento de uma reação imune de hipersensibilidade tipo IV[16] do hospedeiro aos ácaros e a seus produtos resultantes - saliva, fezes e ovos - na epiderme. Uma infestação primária começa de forma assintomática e assim permanece por um período de 3 a 6 semanas[18] (período de incubação). Porém, em uma reinfestação, a reação de hipersensibilidade ocorre quase que imediatamente, com retorno dos sintomas em média 24 horas após[19,20].

A extensão da resposta imunológica provavelmente diminui com as reinfestações. Porém, isso não é capaz de eliminar a doença. Da mesma forma, o hospedeiro não adquire imunidade contra novas infestações. Se o paciente não receber nenhum tratamento, os sintomas desaparecem em média com 11 a 17 semanas[7].

O prurido é o sintoma mais comum, tipicamente generalizado, intenso e que piora a noite[4,8,20,]. O agravamento noturno é causado pelo fato do paciente geralmente ficar coberto e tomar banhos quentes, por exemplo, o que por sua vez aumenta a temperatura corporal e auxilia o deslocamento dos ácaros pela pele. Porém, a ausência do prurido não exclui o diagnóstico. Da mesma forma, não há uma interdependência entre a intensidade do prurido e a gravidade das lesões cutâneas[9].

Clinicamente, as lesões típicas são pápulas eritematosas, pústulas, vesículas e nódulos. O sinal patognomônico da doença é a toca, uma linha cinza, geralmente ondulada e escamosa que representa o túnel cavado pelo ácaro para depositar seus ovos[18,19]. A presença de escoriações e eczematização sobrepostas às lesões primárias podem dificultar a detecção dessas tocas ao exame.

Os locais de predileção das lesões da sarna são os espaços interdigitais e faces

laterais dos de dedos das mãos e pés, faces extensoras dos cotovelos, flexoras dos punhos, axilas, região umbilical, cintura, tornozelos e nádegas. Nas mulheres ainda podem surgir lesões nas aréolas mamárias e nos homens pode haver acometimento em pênis e escroto[9,13,19].

Em crianças menores, a escabiose pode ser assintomática apesar de infestação intensa, ou ainda se apresentar como sintomas inespecíficos como irritabilidade, choro fácil, perda de peso e falta de apetite. É comum o envolvimento de face, couro cabelo, pescoço, dorso e região palmoplantar (figuras 1 e 2). As lesões tendem a ser mais inflamatórias, não raro com eczematização disseminada[5,15].

FIGURA 1: Lactente de 5 meses com lesões escabióticas em face e tronco. Fonte: Santiago et al[5]

FIGURA 2: lesões papulo-nodulares e escoriações em braços e abdome de paciente com escabiose. Fonte: Jannic et al[8]

**Sarna Crostosa**

Também chamada de Sarna Norueguesa, é definida como uma variante grave da sarna clássica, que recebeu esse nome pois foi descrita pela primeira vez em 1848 em pacientes com lepra na Noruega[7]. Trata-se de uma forma rara da doença e altamente contagiosa, onde há uma hiperproliferação de ácaros de forma desinibida, não controlada pelo sistema imune, de forma que até milhões de ácaros podem ser encontrados na pele do hospedeiro[4].

Acomete tipicamente doentes imunodeprimidos (como portadores de HIV, transplantados, leucêmicos), portadores de demência e outros distúrbios cognitivos (como na Síndrome de Down), e pessoas acamadas ou com comprometimento grave da capacidade de se coçar (como nos paraplégicos)[4,5]. Porém, também já foi descrita em indivíduos imunologicamente saudáveis[7].

Essa forma da doença constitui uma causa frequente de surto de escabiose em instituições. Apresenta-se como lesões hiperqueratóticas difusas com escamas e crostas espessas, de base eritematosa e descamação lamelar[13]. Geralmente predominam em mãos, pés, couro cabeludo, joelhos e cotovelos, sendo muitas vezes confundida com

Psoríase[7].

**Complicações**

Em locais onde a doença é endêmica, as lesões da sarna são frequentemente complicadas com infecções bacterianas secundárias da pele[5]. O prurido intenso provocado pela reação imune do hospedeiro a presença dos ácaros leva ao ato de coçar que, por sua vez, resulta no surgimento de escoriações de pele que são verdadeiras portas de entrada para bactérias. Os germes mais comuns envolvidos nesse processo são o *Streptococcus pyogenes* (Streptococcus do Grupo A ou GAS) e o *Staphylococcus aureus*[8,14].

O Impetigo, infecção bacteriana superficial da pele, também conhecida como o processo de "Impetiginização da escabiose", é a principal e mais comum complicação da sarna. Manifesta-se principalmente em crianças e condições de superlotações em regiões tropicais, tendo como o patógeno mais frequente geralmente o *S. pyogenes*[4,8]. Estudos recentes constataram que existem inibidores do complemento do ácaro capazes que neutralizar as vias do complemento do hospedeiro infestado, promovendo assim a sobrevivência e proliferação do GAS e de germes estafilocócicos[8,21].

Essas bactérias podem ainda se tornar invasivas e provocar o surgimento de infecções potencialmente fatais, como celulite, abcesso, linfadenite e sepse[14]; ou acarretar consequências a longo prazo, as chamadas complicações pós-estreptocócicas. Dentre essas, incluem-se glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica (e aumento da chance de doença renal crônica), febre reumática e doença cardíaca reumática[7,18].

Outra complicação frequente, porém, não infecciosa, é o surgimento de Eczematização das lesões, resultante de coçaduras ou do uso de medicação tópica irritante a pele, podendo esconder o diagnóstico inicial ou ainda atrasar o êxito do tratamento[5].

Além das complicações físicas, a escabiose ainda está relacionada a consequências psicossociais importantes causadas principalmente pelo prurido. Os distúrbios do sono associados à comichão, por exemplo, estão presentes em até 90% dos pacientes[8]. Além disso, depressão, redução da concentração no trabalho, redução no rendimento escolar e afastamento das escolas, comprometimento da vida sexual e estigmatização social são outras sequelas importantes vivenciadas por muitos dos infestados pela doença[5,10,14].

Estudo realizado em uma favela urbana em Fortaleza, local endêmico de

escabiose, avaliou o comprometimento na qualidade de vida de 105 pacientes com sarna, incluindo crianças e adultos, através do Índice de Qualidade de Vida Dermatológico Modificado (mDLQI). O sentimento de vergonha foi o aspecto mais respondido no questionário (77,2% dos adultos e 46,6% das crianças). Além disso, a necessidade de se vestir diferente para esconder as lesões, exclusão social, estigmatização e restrição das atividades de prazer foram outras consequências encontradas, expressando assim o considerável comprometimento na qualidade de vida desses doentes[22].

**Diagnóstico**

Atualmente, o diagnóstico da escabiose é tipicamente clínico, através de dados coletados da história associados ao exame físico do paciente, assim como na história familiar e de contatos próximos[8,15,19]. As principais pistas diagnósticas incluem a presença de prurido generalizado e intenso que piora durante a noite, locais característicos de distribuição das lesões e a história de outros membros da família que possuam lesões ou coceira semelhantes. Porém, a ausência da história familiar de prurido não exclui a sarna[4,5,19].

O diagnóstico definitivo deve ser realizado sempre que possível[5], e existem vários métodos para isso. A técnica padrão consiste na identificação microscópica de ácaros, ovos ou suas fezes através de raspagem da pele. Apesar de alta especificidade, a microscopia do raspado da pele possui sensibilidade de apenas 50%[14,16]. Como o número de ácaros na sarna clássica é pequeno, trata-se de uma técnica dependente do operador. Assim, a não identificação dos ácaros pode ocorrer e não exclui o diagnóstico[9,19].

Além disso, frequentemente há uma dificuldade de se identificar essas lesões escabióticas pela presença de áreas sobrejacentes de eczema ou impetigo[7]. A microscopia tem ainda como desvantagens o fato de ser demorada, desconfortável para os pacientes e pode ser inviável em ambientes de poucos recursos[4,14]. Uma alternativa é o teste da fita reagente, que consiste na adesão de uma fita em tocas suspeitas, seguida da sua rápida retirada e posterior análise no microscópio óptico[13].

Em casos atípicos, uma biópsia da pele pode ser eventualmente realizada[20]. Outras técnicas para diagnóstico incluem o teste da tinta e a detecção do DNA do ácaro através da reação em cadeia de polimerase (PCR). Ainda não foi possível criar um teste cutâneo intradérmico devido à resistência do *S. scabiei* aos meios de cultura[7]. A identificação de anticorpos contra o ácaro da sarna através do imunodiagnóstico (ELISA)

é uma técnica promissora, mas que ainda não está disponível.

Nos últimos tempos, novas técnicas diagnósticas modernas e não invasivas foram apresentadas, demonstrando avanços na capacidade de se diagnosticar a doença. As suas vantagens incluem uma triagem rápida de populações em massa e a supervisão pós-terapêutica. Dentre essas novas ferramentas diagnósticas estão a Dermatoscopia, a Videodermatoscopia, a Tomografia de Coerência Óptica e a Microscopia Confocal de Reflectância[16]. A dermatoscopia, por exemplo, tem se mostrado uma técnica útil, de fácil disponibilidade entre os dermatologistas e bem tolerada entre os pacientes pelo fato de ser não invasiva. Possui sensibilidade superior ao do raspado de pele e do teste da fita adesiva. Porém, dentre as suas limitações estão o custo do aparelho e o fato de ser operador dependente[4,5,13].

**Estudo Delphi**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) adicionou a Escabiose na lista de Doenças Tropicais Negligenciadas em 2013 devido ao reconhecimento do grande impacto social e econômico conhecidos causados pela doença em esfera global, da falta de atenção dada ao problema e da negligência em relação aos gastos públicos e privados no que diz respeito a sua vigilância e controle[1,10]. Corroborando com esse fato, um recente estudo sobre a estimativa da carga global da sarna, levando em conta 315 condições estudadas, evidenciou que a mesma é responsável por 0,21% dos anos de vida ajustados por incapacidades[21,23], que é correspondente aos anos vividos com a incapacidade, o que significa uma sobrecarga econômica importante.

Porém, apesar do reconhecimento das consequências socioeconômicas dessa doença e de uma ampla variedade de métodos existentes para se diagnosticar a sarna, não existe um consenso mundial quanto aos critérios utilizados para que isso seja feito. Assim, a heterogeneidade com que é conduzido o diagnóstico da doença ao redor do mundo dificulta e limita a realização de estudos que avaliem, por exemplo, a prevalência da doença e o êxito dos tratamentos. Consequentemente, isso prejudica a elaboração de estratégias de controle para a escabiose[10].

Dessa forma, a Aliança Internacional para o Controle da Sarna (IACS) realizou um estudo (Delphi) envolvendo quatro rodadas de pesquisas e trinta e quatro especialistas internacionais, a fim de estabelecer uma concordância para se diagnosticar a escabiose. Assim, em 2018 foram estabelecidos os Critérios IACS para Diagnóstico da Sarna (Tabela 1), que incluem três níveis de certeza diagnóstica (suspeita de escabiose, sarna clínica e sarna confirmada) e oito subcategorias. Esses critérios podem ser empregados

em múltiplas circunstâncias, desde locais com poucos recursos até um ambulatório de dermatologia. Objetivam facilitar e impulsionar as pesquisas para controle global da doença, e embora ainda precisem ser validados, são promissores[24].

**Tabela 1: Resumo dos Critérios IACS de 2018 para o Diagnóstico de Sarna.**

| |
|---|
| **A: Escabiose confirmada** |
| **Pelo menos um de:** |
| A1: Ácaros, ovos ou fezes em microscopia de luz de amostras de pele |
| A2: Ácaros, ovos ou fezes visualizados individualmente utilizando um dispositivo de imagem de alta potência |
| A3: Ácaro visualizado no indivíduo usando dermatoscopia |
| **Escabiose clínica:** |
| **Pelo menos um de:** |
| B1: Tocas do ácaros |
| B2: Lesões típicas afetando a genitália masculina |
| B3: Lesões típicas em uma distribuição típica e duas características históricas |
| **Suspeita de Escabiose:** |
| **Um de:** |
| C1: Lesões típicas em uma distribuição típica e uma característica histórica |
| C2: Lesões atípicas ou distribuição atípica e dois aspectos históricos. |
| **Recursos do Histórico:** |
| H1: Prurido |
| H2: Contato próximo com indivíduo que tem prurido ou lesões típicas em uma distribuição típica. |
| *Notas :* |
| *1. Esses critérios devem ser usados em conjunto com as notas explicativas e definições completas.* |
| *2. O diagnóstico pode ser feito em um dos três níveis (A, B ou C).* |
| *3. Um diagnóstico de sarna clínica e suspeita só deve ser feito se outros diagnósticos diferenciais forem considerados menos prováveis do que a sarna.* |

Fonte: Elgeman et al[24]

## Diagnóstico Diferencial

Existe uma ampla variedade de dermatoses pruriginosas que podem mimetizar a sarna, dificultando e algumas vezes confundindo e atrasando seu diagnóstico. Dentre os diagnósticos diferenciais incluem-se dermatite atópica, dermatite herpetiforme, dermatite de contato, foliculite, urticária papular, líquen plano, eczema, penfigóide bolhoso e picadas de mosquitos e outros insetos. Na infância, são ainda importantes diagnósticos diferenciais da escabiose os mastocitomas e a acropustulose infantil[7,16].

## Tratamento

O tratamento da escabiose tem como objetivos principais: tratar o paciente infestado, com erradicação dos ácaros e melhora dos seus sintomas; e adotar

precauções a fim de evitar a transmissão da doença para outros indivíduos[18].

Há uma diversidade de opções terapêuticas para a sarna, e a escolha do tratamento ideal será estabelecida de acordo com vários aspectos como idade do paciente, gravidade da doença, custo da medicação, eficácia, tolerabilidade e toxicidade do fármaco, experiência profissional e disponibilidade[9]. Desta forma, as orientações quanto à terapêutica podem ser discordantes entre os países, e o que é recomendado em um país pode não ser o adequado ao outro[1,5].

Fazem parte da terapia medicamentosa da escabiose os agentes escabicidas (também chamados de acaricidas), que são aqueles que atuam diretamente sobre o ácaro; além de outras drogas que desempenham funções adjuvantes contra o *S. scabiei*, como as medicações antipruriginosas[7].

Os agentes escabicidas, por sua vez, podem ser divididos em tópicos ou sistêmicos. Os fármacos tópicos são considerados de primeira linha no tratamento da sarna[1], e incluem-se a Permetrina, o Lindano, o Benzoato de Benzila, o Enxofre e o Crotamiton. Quanto à terapia sistêmica, a única opção disponível para tratar a sarna é a Ivermectina oral[18,25].

Os agentes tópicos devem ser aplicados durante a noite, em uma camada fina cobrindo toda a superfície corporal do pescoço para baixo, atentando-se as regiões de pregas interdigitais de mãos e pés, umbigo, axila, mamas e genitais[13,18]. Em crianças menores de dois anos, pacientes imunodeprimidos e idosos a medicação ainda deve ser aplicada em toda a cabeça, incluindo o couro cabeludo, evitando o contato com região perioral e periorbitária[5,7,9].

Idealmente, o tratamento tópico deve ser feito com auxílio de outra pessoa através do uso de luvas para evitar a transmissão. Se o doente mesmo o faz, deve-se ter o cuidado de não lavar as mãos após a aplicação da medicação. Passado o tempo recomendado, a medicação deverá ser retirada[5,13]. Além disso, é importante ressaltar que os agentes tópicos só podem ser aplicados em pele íntegra. Assim, se houver eczema ou impetiginização com ruptura de barreira da pele, devem-se tratar essas condições previamente ao uso dos acaricidas tópicos[9].

A permetrina a 5%, tipicamente utilizada sob a forma de creme, é um piretróide sintético que atua nos neurônios do ácaro, levando a paralisia e consequentemente morte do parasita. É atualmente considerada o fármaco mais eficaz para tratamento da escabiose[26,27], superior ao crotamiton e lindano. Apresenta excelente tolerabilidade e baixa toxicidade, podendo ser utilizada seguramente em lactentes a partir dos dois

meses. Porém, não está indicada seu uso em gestantes e mulheres que estão amamentando[9].

Possui atividade acaricida e ovicida. Portanto, em casos de sarna não complicada o tratamento em uma única vez, com remoção do fármaco 8 a 14 horas depois da aplicação, é suficiente. Duas ou mais doses podem ser necessárias em casos de sarna norueguesa. Seus efeitos colaterais são raros, e incluem ardor leve, parestesia transitória, eritema, prurido ou exacerbação do mesmo, e em pouquíssimos casos, dermatite de contato alérgica[5,13]. Dentre suas desvantagens estão o custo relativamente alto, mais oneroso se comparado às outras medicações tópicas e a ivermectina oral, o que pode limitar o uso em locais pobres de recursos[4].

O lindano tópico a 1% ou hexacloridrato de gamabenzeno é considerado terapia tópica de segunda linha pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention), estando contraindicada em crianças, mulheres grávidas e que estão amamentando[9,12]. Parece atuar em nível de sistema nervoso, levando a morte dos ácaros através de convulsões espasmódicas. Embora possua uma alta eficácia, sua toxicidade também elevada restringe seu uso. Há risco de neurotoxicidade principalmente depois de repetidas aplicações e na presença de ruptura de barreira cutânea, podendo levar a manifestações como cefaleia, vômitos e convulsões. Anemia aplásica associada ao seu uso também já foi descrita. Além disso, já foram relatados casos de resistência à medicação em algumas partes do mundo, e por isso não está mais atualmente sendo comercializado na Europa[5,7,9,18].

O benzoato de benzila é um fármaco tópico que apresenta boa atividade escabicida e ovicida, mas seu mecanismo de ação ainda é desconhecido[13]. Posologicamente não é uma medicação muito cômoda, visto que se deve aplicar sob a pele, esperar secar e aplicar uma segunda camada, sendo recomendado realizar esse processo por 3 dias consecutivos. Além disso, em alguns casos pode ser necessário repetir o procedimento após uma semana. Seus principais efeitos colaterais são irritação cutânea e ardência, principalmente se aplicado na pele com escoriações. Não deve ser utilizado em gestantes, mulheres durante o período de lactação e crianças menores de 30 meses[5,7,9].

O enxofre é o acarida tópico mais antigo, já usado há milhares de anos no tratamento da escabiose, e provavelmente o mais seguro. Comumente é usado na forma de precipitado em 6-10% em vaselina. Tem como vantagens o baixo custo e a pequena toxicidade. Sua principal desvatagem é o cheiro desagradável[5,9]. O Ministério da Saúde,

através do 8º Guia de Bolso de Doenças Infecciosas e Parasitárias, recomenda o uso de enxofre a 10% diluído em petrolato para crianças menores de 2 anos e gestantes[6]. A medicação deve ser aplicada por três noites consecutivas, repetindo-se o processo uma semana após a primeira aplicação[9].

O crotamiton é um acaricida de mecanismo de ação também desconhecido. Apresenta boa atividade antipruriginosa, auxiliando no controle do prurido após o tratamento[7]. A Food and Drug Administration (FDA) só aprovou a medicação para tratar a sarna em adultos. Ainda assim, pode eventualmente ser utilizada em crianças como droga de 2ª ou 3ª linha, mas é menos eficaz que nos adultos. Faltam estudos quanto à idade mínima de utilização do fármaco. Sua aplicação deve ser feita por um período de 24 horas durante dois dias seguidos.[9,13,15]

A Ivermectina oral é uma lactona que atua estimulando a descarga do neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA), impedindo a transmissão sináptica e consequentemente levando à morte do ácaro[7]. Trata-se de uma medicação bem tolerada, eficiente e cômoda posologicamente, o que aumenta adesão ao tratamento. Diversos estudos demonstram que a droga é segura para tratar a sarna, porém ainda não está aprovada pela FDA e nem é licenciada na maior parte dos países[5,9].

Além disso, a ivermectina tem como vantagem ser uma droga mais barata que a permetrina. Pesquisas recentes mostraram que a ivermectina oral em duas doses é tão eficiente quanto à aplicação de permetrina a 5% em dose única[25]. Alguns estudiosos recomendam que seu uso seja restrito a idosos, pacientes imunodeprimidos ou com sarna crostosa (que normalmente não respondem aos escabicidas tópicos), indivíduos com dermatite atópica e eczema generalizado.

Tipicamente a ivermectina oral é administrada na dose de 200 mcg/kg e, como não possui atividade ovicida, recomenda-se com uma segunda dose 15 dias após a primeira. Está contraindicada em mulheres grávidas e que estão amamentando. Além disso, não deve ser utilizada em crianças menores de 5 anos e com menos de 15 kg, visto que nelas a barreira hematoencefálica não está totalmente formada (risco de efeitos neurológicos graves)[4,913].

Um estudo recente realizado nas ilhas Fiji para controle da escabiose distribuiu as pessoas de três comunidades aleatoriamente em três diferentes grupos de intervenção: um grupo padrão que envolveu a administração de permetrina aos doentes e seus contatos; um grupo de administração em massa de permetrina e outro grupo de administração em massa de ivermectina. Após um ano do estudo, observou-se que a

prevalência da doença foi reduzida em todos os grupos, com o maior declínio sendo observado no grupo da ivermectina. Isso mostra que uso da medicação em massa pode ser bem útil para controle da doença em regiões que são endêmicas[28].

Além das medicações tópicas e oral antiescabicidas, pode ser ainda necessário utilizar fármacos para alívio do prurido (antipruriginosos), que pode persistir por até 4 semanas mesmo após tratamento adequado. Para esse fim, podem ser utilizados, dentre outros: fármacos anti-histamínicos, principalmente os sedativos como a hidroxizina; corticoides tópicos como a hidrocortisona a 1%; e o uso de emolientes para restaurar a barreira cutânea lesionada pela doença[7,8].

A escabiose pode ainda, por vezes, complicar com espetiginização secundária, como já discutido acima. Nesses casos, o tratamento da complicação deverá ser realizado com antibióticos tópicos ou sistêmicos, a depender do tamanho e gravidade da infecção[5].

**Medidas Gerais e de Controle**

Todos os contatos próximos ao doente devem ser tratados simultaneamente[29], mesmo que não estejam apresentando sintomas, pois podem atuar como reservatórios da doença e transmitir a sarna. Portanto, essa medida visa prevenir que os pacientes sejam reinfestados logo após o tratamento[17,25]. A permetrina tópica é considerada a droga de escolha, mas o custo mais oneroso e posologia dificultam a adesão dos contactantes. Assim, a ivermectina oral pode ser uma alternativa[4].

Roupas, toalhas, lençóis, fronhas e outros itens de contato duradouro com o corpo, utilizados nos últimos 3 dias, deverão ser lavados a pelo menos 50°C por no mínimo dez minutos. Alternativamente, se não for possível a lavagem em altas temperaturas, os objetos potencialmente contaminados necessitarão ser acondicionados em saco plástico fechado, a temperatura média de 21°C por um período mínimo de 72 horas. Os objetos com os quais o doente teve apenas contato curto não precisam passar por descontaminação, exceto se sarna norueguesa[13].

No dia seguinte ao início do tratamento, as crianças já podem voltar à escola, assim como os adultos já podem retornar ao trabalho. O acompanhamento após o tratamento deve ser realizado com exame em busca de novas lesões a cada 2 semanas pelo tempo mínimo de um mês. Não existe nenhuma indicação de tratar os animais domésticos. Além disso, é de suma importância orientar o paciente quanto à forma de aplicação da medicação, além de explicar sobre a posologia e a possibilidade de persistência do prurido por várias semanas, deixando clara a maneira de ser realizado o

tratamento, para o mesmo que seja executado de forma adequada a fim de garantir a cura do doente[5,9,13].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escabiose representa um significativo problema de saúde público a nível mundial, ocasionando um impacto socioeconômico notável, principalmente em locais endêmicos e regiões de surtos. Sabe-se que existem tratamentos eficazes e bastantes seguros para controle e eliminação da doença. Porém, o que se observa, historicamente, é certo desinteresse por parte dos governos em relação à criação de políticas públicas eficientes para controle da parasitose. Isso resulta em aumento da prevalência e, consequentemente, do ônus que a mesma impõe.

Felizmente, esse cenário parece estar mudando, como observado pela adição da escabiose na lista das Doenças Tropicais Negligenciadas em 2013 pela OMS. O crescente interesse e conscientização governamental também são constatados pela recente criação da Aliança Internacional para Controle da Sarna (IACS). Sabe-se que garantir apoio político e financeiro é um grande passo para a contenção da dermatose em escala mundial.

Espera-se, portanto, que seja desenvolvida uma estrutura bem coordenada que envolva a ampliação de estudos e melhorias em pesquisa, buscando um diagnóstico mais preciso e rápido para a doença, o que agilizaria o tratamento, reduzindo as taxas de complicações e, consequentemente, os custos para os governos. Para isso, é necessária a elaboração de programas e políticas públicas que garantam o monitoramento e a efetividade dessas ações de combate à escabiose.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo Seu cuidado e amor sem fim. Sou grata também aos meus pais por atrasarem os seus sonhos em prol dos meus, e por sonharem junto comigo. Aos meus irmãos, pelo apoio e torcida durante toda a vida acadêmica. Por fim, à minha orientadora Simone pela qual tenho grande admiração, por toda disponibilidade e auxílio, muito obrigada!

## REFERÊNCIAS

1. Thomas J1, Peterson GM2, Walton SF3, Carson CF4,5, Naunton M6, et al. Scabies: an ancient global disease with a need for new therapies. BMC Infect Dis. 2015; 15: 250: 1-6

2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, et

al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014; 134(6): 1527-1534.
3. Romani L, Steer AC, Whitfeld MJ, Kaldor JM. Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2015; 15(8): 960-967.
4. Yeoh DK, Bowen AC, Carapetis JR. Impetigo and scabies - Disease burden and modern treatment strategies. J Infect. 2016; 72(Supl. S61-7).
5. Santiago F, Januário G. Escabiose: Revisão e Foco na Realidade Portuguesa. Revista SPD. 2017; 75(2): 129-137.
6. BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e parasitárias. Ministério da Saúde, 2010.
7. Rodrigues T. Sarna Humana. 2014. 60f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas.)- Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, Portugal, 2014.
8. Jannic A, Bernigaud C, Brenaut E, Chosidow O. Scabies Itch. Dermatol Clin. 2018; 36(3): 301-308.
9. Tavares M, Selores M. Escabiose: recomendações práticas para diagnóstico e tratamento. Nascer e Crescer. 2013; 22(2): 80-86.
10. Engelman D, Steer AC. Control Strategies for Scabies. Trop Med Infect Dis. 2018; 3(3): 1-11.
11. BRASIL Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Dermatologia na Atenção Básica de Saúde. Ministério da Saúde, 2002
12. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [homepage na internet]. Parasites . Scabies, 2010. Access em 14/12/2018. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/scabies/index.html
13. Sunderkötter C, Feldmeier H, Fölster-Holst R, Geisel B, Klinke-Rehbein S, Nast A, et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies - short version. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14(11): 1155-1167.
14. McLean FE. The elimination of scabies: a task for our generation. Int J Dermatol. 2013; 52(10): 1215-1223.
15. Chosidow O. Scabies. The New England Journal of Medicine. 2006; 354: 1718-1727.
16. Micali G, Lacarrubba F, Verzì AE, Chosidow O, Schwartz RA. Scabies: Advances in Noninvasive Diagnosis. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(6): 1-13.
17. Dressler C, Rosumerck S, Sunderkotter C, Werner R, Nast A. The Treatment of Scabies A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Journal ListDtsch Arztebl. 2016; 113(45): 757-762.
18. Khalil S, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Scabies in the age of increasing drug resistance. PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11(11): 1-10.
19. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. Clinical review. 2005; 331(7517): 619-622.
20. Chosidow O. Scabies and pediculosis. Lancet. 2000; 355(9206): 819-826.
21. Chosidow O, Fuller LC. Scratching the itch: is scabies a truly neglected disease? Lancet Infect Dis. 2017; 17(12): 1220-1221.

22. Worth C, Heukelbach J, Fengler G, Walter B, Liesenfeld O, Feldmeier H. Impaired quality of life in adults and children with scabies from an impoverished community in Brazil. Int J Dermatol. 2012; 51(3): 275-282.
23. Karimkhani C, Colombara DV, Drucker AM, Norton SA, Hay R, Engelman D, el al. The global burden of scabies: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017; 17(12): 1247:1254
24. Engelman D, Fuller LC, Steer AC. Consensus criteria for the diagnosis of scabies: A Delphi study of international experts. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(5): 1-9.
25. Anderson KL, Strowd LC. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Scabies in a Dermatology Office. J Am Board Fam Med. 2017; 30(1): 78-84.
26. Dhana A, Yen H, Okhovat JP, Cho E, Keum N, Khumalo NP. Ivermectin versus permethrin in the treatment of scabies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1): 194-198.
27. Rosumeck S, Nast A, Dressler C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev. 2018; (4): 1-98.
28. Romani L, Whitfeld MJ, Koroivueta J, Kama M, Wand H, Tikoduadua L, et al. Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. N Engl J Med. 2015; 373(24): 2305-2313.
29. Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual Prático de Atendimento em Consultório e Ambulatório de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro, 2006.

# ATUALIZAÇÕES SOBRE A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

*UPDATES ON SPINAL MUSCULAR ATROPHIES*

***Inaê S. Oliveira[a]; Andréia S. S. Moreira [b]***

Descritores: medula espinhal; atrofia muscular espinhal; neurônios motores; células do corno anterior; doenças neuromusculares.
*Keywords: spinal cord; spinal muscular atrophy; motor neurons; anterior horn cells; neuromuscular diseases.*

**RESUMO**

**Introdução:** A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética autossômica recessiva em que ocorre degeneração dos neurônios do corno anterior da medula espinhal devido a uma falha de alguns genes encontrados no cromossomo 5. Essa falha genética leva a uma produção ineficiente da proteína de sobrevivência do neurônio motor o que causa sua degeneração. Outros mecanismos genéticos também estão envolvidos, mas esse parece ser o mais importante. O conhecimento da doença não é muito difundido no meio médico e, por ser uma doença grave e ocupar posição de destaque entre as doenças genéticas da infância, carece de divulgação e estudos periódicos. **Objetivo:** Revisitar os conhecimentos sobre fisiopatologia e diagnóstico da AME elucidando as novas opções de tratamento que visam ampliar a expectativa e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. **Métodos:** O método utilizado para o desenvolvimento deste trabalho foi uma revisão bibliográfica da literatura, incluindo artigos científicos publicados nas principais bases de dados como Scielo, PubMed/MEDLINE e Lilacs. **Resultados e Discussão:** A doença tem sido bastante estudada em seus mecanismos genéticos e é consenso que necessita de novas abordagens terapêuticas que não sejam apenas de suporte, mas que consigam aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos. **Conclusão:** Após a revisão da literatura conclui-se que a AME é uma doença neurodegenerativa grave que possui no medicamento Nusinersen seu tratamento mais promissor. Porém, os impactos do uso dessa medicação em longo prazo ainda devem ser mais bem elucidados e testados

[a] Graduanda em Medicina na Faculdade de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário da Serra dos Órgãos.
[b] Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário da Serra dos Órgãos

## ABSTRACT

**Introduction:** Spinal muscular atrophy (AME) is an autosomal recessive genetic disorder in which degeneration of neurons of the anterior horn of the spinal cord occurs due to a failure of some genes found on chromosome five. This genetic fault leads to an inefficient production of motor neuron survival protein which causes its degeneration. Other genetic mechanisms are also involved, but this seems to be the most important. The knowledge of the disease is not widespread in the medical environment and, because it is a serious disease and occupies a prominent position among genetic diseases of childhood, it needs to be disseminated and periodic studies. **Objective:** To review the knowledge on pathophysiology and diagnosis of AME, elucidating the new treatment options that aim to increase the expectation and improve the quality of life of these patients. **Methods:** The method used for the development of this work was a bibliographical review of the literature, including scientific articles published in the main databases such as Scielo, PubMed / MEDLINE and Lilacs. **Results and Discussion:** The disease has been extensively studied in its genetic mechanisms and it is a consensus that requires new therapeutic approaches that are not only supportive but that can increase the survival and the quality of life of patients affected. **Conclusion:** After reviewing the literature it is concluded that SMA is a serious neurodegenerative disease that has the most promising treatment in Nusinersen. However, the impacts of long-term use of this medication should still be better elucidated and tested.

## INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal, também conhecida com AME é uma doença genética autossômica recessiva que se caracteriza por degeneração dos neurônios motores presentes no corno anterior da medula espinhal e nos núcleos motores de alguns nervos cranianos; o que leva a uma fraqueza e atrofia muscular proximal progressiva e simétrica que se manifesta por dificuldades para mastigar, deglutir e, até mesmo, respirar. Essas manifestações se dão porque os neurônios motores são os responsáveis por levar a informação do sistema nervoso central para os músculos e/ou tecidos glandulares.[1]

Atinge cerca de 1 a cada 25000 nascidos vivos e é responsável pela segunda maior causa de doença neuromuscular da infância, perdendo apenas para a distrofia muscular de Duchenne.[2] A AME compreende um grupo heterogêneo de pacientes e é, depois da fibrose cística, a principal causa de doença autossômica recessiva fatal na população branca.[3]

A alteração genética responsável pela doença é uma deleção ou mutação homozigótica do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 ($SMN_1$ – *Survivor Motor Neuron*) que se localiza no braço curto do cromossomo 5.[2,4] A alteração mais comum é a deleção no exon sete ou no sete e oito.[2] Existe um gene semelhante na região centromérica ($SMN_2$) que determina a gravidade da doença baseado no número de cópias que são produzidas.[4]

O gene $SMN_1$ é o responsável por produzir uma proteína que determina a sobrevivência do neurônio. Na ausência dessa proteína, ocorre degeneração dos motoneurônios resultando nas manifestações clínicas.[4] A doença pode ser classificada em alguns tipos de acordo com os sintomas e o desenvolvimento motor da criança e pode ser dividida em: 1) AME tipo I ou Síndrome de Werdnig-Hoffman, que é a forma mais precoce e mais grave 2) AME tipo II ou intermediária 3) AME juvenil ou tipo III ou Doença de Kugelberg-Welander 4) AME tipo IV ou forma adulta. Os tipos II e III apresentam manifestações mais tardias e são formas mais brandas.[5] Alguns autores consideram apenas três categorias: severa, intermediária e branda.[4]

Existem evidências de que, além das mutações nos genes $SNM_1$ e $SNM_2$ exista, associada ou não, mutações na proteína inibidora de apoptose neuronal (NAIP).[6] Quando a mutação está presente nos dois genes de sobrevivência neuronal e no NAIP o paciente tem uma chance cinco vezes maior de apresentar AME tipo I.[3,4] A expectativa de vida gira em torno de 2 anos na Síndrome de Werdnig-Hoffman e de 10 a 40 anos na AME tipo II.[6] As principais manifestações clínicas da doença são hipotonia axial periférica e fraqueza muscular.[7] A AME I manifesta-se nas fases iniciais da vida – até os 6 meses – em que a criança não tem controle da coluna cervical e não consegue sentar sem apoio, o choro e a tosse são fracos, há dificuldade na mastigação e deglutição, o que leva à desnutrição. A mortalidade precoce é consequência das complicações respiratórias já que o controle bulbar não é adequado e os músculos intercostais são acometidos dificultando o desenvolvimento normal do ciclo respiratório. Apenas o diafragma, os músculos das extremidades e os músculos oculares não são acometidos pela atrofia. Ocorre contraturas musculares em adutores das coxas e rotadores internos dos ombros, levando a deformidades características como o tórax em forma de sino.[5]

A AME II diferencia-se da I pela idade de início dos sintomas, que geralmente surgem ao redor dos 6 a 18 meses de vida. Alguns dos pacientes conseguem sentar-se sozinhos e até ficar de pé quando posicionados porém não desenvolvem boa habilidade em andar sozinhos. Apresentam ganho de peso abaixo do esperado e tem dificuldade

na proteção das vias aéreas pois a tosse é fraca. Podem apresentar tremores finos – as miofasciculações – e desenvolver desvios de coluna como escoliose ao longo dos anos.[4]

A doença de Kugelberg-Welander aparece em crianças maiores de 18 meses, aqueles que desenvolvem a doença até os 3 anos mantém a capacidade de andar sozinhos somente até os 20 anos de idade e os que desenvolvem após os 3 anos conseguem se movimentar durante toda a vida. Também podem desenvolver escoliose e apresentar dificuldades para tossir, engolir ou hipoventilação noturna, embora essas manifestações não sejam tão comuns quanto no tipo II.[4]

Já a forma adulta da doença não apresenta uma idade de surgimento bem definida. Sabe-se que ocorre discreto prejuízo motor e os pacientes não apresentam dificuldades respiratórias ou para deglutir. Eles conseguem se locomover normalmente e a expectativa de vida é igual a da população normal.[4]

É importante salientar que a deficiência está apenas nos neurônios motores e, portanto, a sensibilidade de todos os pacientes está preservada.[4]

O diagnóstico da AME é difícil e se dá pela observação clínica e a evidência de desnervação muscular demonstrada pela eletroneuromiografia e pela histologia do tecido muscular. A confirmação diagnóstica é feita pela análise molecular que detecta a ausência do éxon 7 do gene $SMN_1$.[4,6,8] No Brasil o acesso à análise genética é restrito fazendo com que os achados clínicos e dos exames complementares tenham maior importância.[9]

Não existe cura da doença e a terapêutica baseia-se principalmente em dar suporte necessário em cada caso individualmente. A tendência atual é que as abordagens busquem alargar a expectativa de vida dos pacientes portadores de AME, melhorando também a sua qualidade de vida.[6]

A atrofia muscular espinhal não é uma doença muito divulgada no meio médico, e suas manifestações clínicas, métodos diagnósticos e terapêuticos geralmente não são muito discutidos perto da importância epidemiológica da doença. Por isso, este estudo visa fazer uma revisão bibliográfica sobre o tema, destacando suas principais estratégias terapêuticas.[6,9,10]

## OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo revisitar os conhecimentos sobre fisiopatologia e diagnóstico da AME elucidando as novas opções de tratamento que visam ampliar a expectativa e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## MÉTODOS

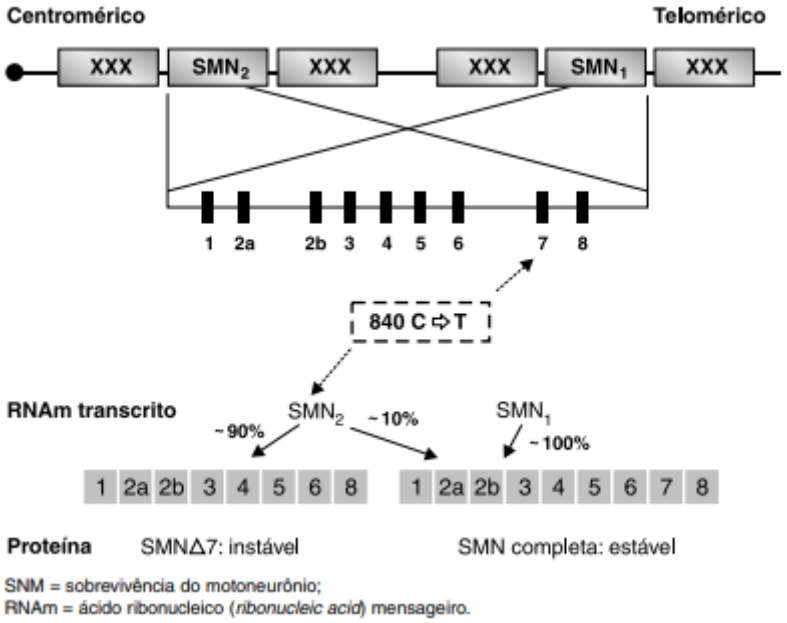
Para a elaboração deste estudo, foi realizada revisão bibliográficada literatura pertinente, com pesquisa nas bases de dados Scielo, PubMed/MEDLINE e Lilacs, utilizando os descritores “atrofia muscular espinhal”, “doenças da medula espinhal”, “AME” e “Síndrome de Werdnig-Hoffman”, e os termos correspondentes em inglês. Foram selecionados 15 artigos de língua inglesa e portuguesa publicados entre os anos 1999 e 2017. Foram incluídos os artigos que discutiam sobre as alterações genéticas presentes na atrofia muscular espinhal bem como sua fisiopatologia, métodos diagnósticos e suas dificuldades, além das novas opções terapêuticas essa seleção visou ampliar o conhecimento acerca da doença e de seu manejo para que fossem reunidas aqui as atualizações sobre o tema.

## RESULTADOS

Conforme o exposto, a AME tem caráter genético e por essa razão afeta ambos os sexos igualmente. A doença foi identificada na década 90 com o mapeamento do gene no cromossomo 5q13 e identificação do gene SMN em 1995.[6] A partir do momento em que a definição genético-molecular da doença foi estabelecida, esse parâmetro passou a ser utilizado primordialmente para o diagnóstico da disfunção neuromuscular e em 1999 os critérios diagnósticos foram revistos.[9]

Ficou comprovado a partir de 1999 que no cromossomo 5q13 existia um gene em sua porção telomérica (figura 01), o $SMN_1$, e outro em sua porção centromérica, o $SMN_2$, e estes produziam uma proteína – a SMN – que compunha parte estrutural de alguns neurônios da medula espinhal: os neurônios motores inferiores. Assim, quando ocorre uma mutação ou deleção nesses genes, ocorre diminuição da produção dessa proteína e consequentemente os neurônios não são bem estruturados, o que leva à atrofia dos mesmos, resultando nas manifestações clínicas da doença.[6,11,12]

**Figura 01: Estrutura do gene SMN no cromossomo 5:**




Baioni MT, Ambiel CR, 4.

O principal gene que sofre a mutação é o $SMN_1$, que é muito semelhante ao gene $SMN_2$ exceto por um nucleotídeo o éxon 7. Portanto, quando o gene sofre deleção desse éxon, ocorre conversão da $SMN_1$ em $SMN_2$ diminuindo a produção da proteína responsável pela estruturação dos neurônios motores. Em estudos experimentais e observacionais, verificou-se que, quanto mais cópias de $SMN_2$ o paciente possuísse, menos grave seria sua manifestação clínica.[6,11,12]

O papel da proteína inibidora da apoptose neuronal (NAIP) na gênese da doença se dá uma vez que mutações em seu *locus* genético resultam em inibição da apoptose do neurônio motor no seu desenvolvimento.[11,12]

Todas as alterações genéticas citadas até aqui levam à degeneração dos neurônios motores do corno espinhal anterior e se manifestam como fraqueza generalizada associada à paralisia muscular proximal progressiva e simétrica que posteriormente evoluem para atrofia muscular.[12]

De acordo com a gravidade da doença e a idade em que manifesta seus sintomas ela é classificada em quatro tipos, conforme já elucidado. Um dos estudos mostrou que os sintomas podem se iniciar ainda no período neonatal com percepção da redução dos movimentos fetais intraútero, tal quadro foi recentemente denominado AME tipo zero. Na AME I a mortalidade pode chegar a 50% nos primeiros sete meses de vida e até 95% nos 17 primeiros meses.[4]

As miofasciculações foram melhores observadas na língua dos pacientes

portadores da Síndrome de Werdnig-Hoffman. Esses pacientes também apresentavam abdômen protuberante e tórax em sino, resultado das contraturas musculares disseminadas, essas alterações acabam por dificultar a boa expansibilidade pulmonar e, como o diafragma é um dos únicos músculos que não se afeta, os pacientes apresentam respiração diafragmática paradoxal.[5]

Em todos os tipos de AME observamos variados graus de paresia predominantemente proximal, fraqueza muscular generalizada, porém heterogênea, perda de força motora nos membros inferiores maior do que nos membros superiores e do que na face e diafragma. É comum em todos os portadores de AME deficiências nutricionais que podem chegar à desnutrição, constipação intestinal, doença do refluxo levando a pneumonias de repetição por aspiração do conteúdo gástrico e distensão abdominal em função da estase do bolo alimentar. [6,9]

As contraturas musculares são responsáveis pelas manifestações ortopédicas como: pés invertidos ou equinos, desvios de coluna, deformidades dos cotovelos, joelhos e punhos. Não há prejuízo sensorial ou cognitivo dos pacientes, uma vez que a degeneração afeta apenas neurônios motores, os esfíncteres também se encontram com função preservada.[6-12]

O diagnóstico é difícil e se inicia com uma anamnese detalhada do início e desenvolvimento dos sintomas. É primordial a detecção precoce dos sinais e é importante que o médico saiba distinguir na história a idade em que as manifestações começaram a surgir. Os critérios clínicos e laboratoriais podem ser observados no quadro 01. Depois disso o paciente fará uma eletroneuromiografia, que é um método neurofisiológico capaz de visualizar potenciais de fibrilação muscular em atividade e em repouso. Na AME a fibrilação se perpetua durante a fase de repouso e os potenciais têm amplitude e duração aumentados em comparação com a atividade de uma pessoa normal. Essas alterações variam de paciente a paciente e variam também dentro dos grupos musculares de um mesmo paciente, estando presentes desde o período neonatal.[13]

**Quadro 01: Critérios clínicos e laboratoriais da AME.**

| Critérios clínicos | | Critérios laboratoriais |
|---|---|---|
| Idade de início | Entre o período pré-natal até os 6 meses de vida | Creatinina sérica menor que 5 vezes o limite superior da normalidade |

| | Antes dos 18 meses<br>Após os 18 meses | |
|---|---|---|
| Paresia muscular | Simétrica de tronco e membros, com predomínio proximal ou de MMII | Eletroneuromiografia (ENMG) com atividade espontânea anormal, alteração da duração e amplitude do potencial de ação da unidade motora |
| Atrofia muscular | Difusa porém heterogênea | Análise histológica muscular com atrofia em grupos, hipertrofia de fibras tipo I ou agrupamento por tipo de fibra. |
| Fasciculações | Em diversos grupos musculares porém mais facilmente observadas em língua | |

Fonte: Araújo APQC, Ramos VG, Cabello PH, 9.

O paciente também deve ser submetido à análise histológica muscular através de material coletado por biópsia. A histologia pode revelar: 1) presença de fibras musculares tipo I e II atróficas, 2) hipertrofia das fibras musculares tipo I, 3) agrupamento de fibras.[6-13]

Atualmente a partir da suspeita clínica, o paciente tem sido encaminhado para o estudo genético e a eletroneuromiografia e a biópsia muscular perderam espaço no diagnóstico.[14-15]

Apesar de ser uma doença grave e com manifestações clínicas evidentes, até o momento não existe um tratamento específico que seja totalmente eficaz e leve à cura dessa doença. A recomendação dos artigos é que todos os pacientes recebam medidas de suporte e sejam monitorados quanto ao sistema cardiorrespiratório. Os pacientes devem receber profilaxia contra infecções, dieta hiperproteica e normocalórica, fisioterapia respiratória e motora e quando necessário suporte ventilatório e alimentação enteral.[14, 15]

Sabemos que a principal causa de mortalidade nos portadores de AME – principalmente nos que apresentam a Síndrome de Werdnig-Hoffmann – é a dificuldade respiratória levando à insuficiência respiratória. A insuficiência respiratória aguda pode ser consequente a uma infecção das vias aéreas, atelectasias ou por progressão da doença. Manter a criança bem posicionada, com fisioterapia respiratória regular e métodos de manutenção e limpeza das vias aéreas, são condutas importantes no retardo das manifestações respiratórias mais graves. Um dos estudos mostrou que o uso de

ventilação não invasiva com pressão positiva pode melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevida de crianças com AME, porém o uso nos portadores de AME tipo I é controverso, já que estes pacientes são muito graves e esse tipo de suporte só estaria prolongando a vida de um doente com uma doença neurodegenerativa grave e progressiva.[14]

A busca por terapias alternativas, que não apenas de suporte, trouxe a pesquisas recentes que mostram abordagens bem sucedidas como: substituição do gene $SNM_1$, administração intratecal de partículas de oligonucleoticasse e criação de pequenas moléculas capazes de modificar o gene $SNM_2$. O mais promissor dos estudos é a administração da oligonucleoticasse, pois essa abordagem faz com o que o gene $SNM_2$ consiga produzir quantidades suficientes e funcionais da proteína SNM.[6]

Chegamos, então, a mais atualizada terapia utilizada para o tratamento da atrofia medular espinhal: a terapia oligonucleotidica. O medicamento em questão tem um princípio ativo conhecido pelo nome de Nusinersen. Esse princípio ativo tem o papel de aumentar a taxa de inclusão do éxon 7 na transcrição do RNA mensageiro do gene $SNM_2$, dessa maneira, aumenta-se a taxa de tradução correta do gene e ocorre uma produção suficiente e funcional da proteína SNM. O estudo randomizado responsável pela medicação encontra-se na fase III mas ainda não teve divulgados seus resultados. Porém, outros estudos relacionados já divulgaram melhorias na qualidade de vida dos doentes portadores de AME que utilizaram a medicação.[6]

A escola de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) reuniu em 2017 um conjunto de evidências do uso de Nusinersen que demonstrou uma melhoria na reposta motora em 51% dos pacientes estudados tratados com a medicação contra 0% dos pacientes estudados no grupo controle. Efeitos na sobrevida global dos pacientes com aumento de 37% além da expectativa de vida também foram notados entre os que usavam a medicação. Em 2017 o Ministério da Saúde e a ANVISA liberaram o uso do Nusinersen no Brasil para os portadores de atrofia muscular espinhal, já que a redor de todo o mundo os estudos demonstravam evolução satisfatória da doença com o uso da medicação.[6]

## DISCUSSÃO

Os artigos revisados apontam a gravidade da atrofia muscular espinhal principalmente no que diz respeito aos portadores de Síndrome de Werdnig-Hoffmann. Assim sendo, todos concordam que, no que diz respeito à terapêutica empregada, falta

no mercado alguma estratégia que seja realmente capaz de modificar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Dito isso, todos os artigos concordam que as principais estratégias até então se baseiam em manter suporte cardiorrespiratório para o doente, mantendo suas vias aéreas pérvias, evitando infecções, estimulando a realização de fisioterapia motora e respiratória e dando o maior conforto possível para todos os afetados pela doença.[8-15] Além disso, quando possível, a criança deve ser incluída em atividades psicossociais que estimulem a motricidade e a integrem em um ambiente social saudável e interativo, medidas estas que melhoram a qualidade de vida e o bem estar do paciente, para que ele não fique tão restrito apenas ao ambiente hospitalar.[5]

Alguns autores não consideram a classificação da AME em quatro tipos, levando em consideração apenas aquelas doentes em que as manifestações clínicas surgem na infância, ou seja, para esses autores a atrofia muscular espinhal estaria dividida em três categorias apenas: severa, intermediária e branda. Dessa maneira, adultos que por ventura desenvolvem características da doença devem ser investigados para outras desordens neurodegenerativas e/ou musculares.[4]

No que diz respeito à fisiopatologia da doença, todos os autores esclarecem e concluem a natureza genética da patologia e a atribuem, principalmente, à deleção de um éxon 7 do gene do $SNM_1$ no cromossomo 5 no momento da transcrição, de maneira que na tradução do RNA mensageiro a pouca quantidade proteína produzida seja ineficaz e leve a degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula. Existem possivelmente outros mecanismos fisiopatogênicos envolvidos mas que possuem importância secundária ao processo anteriormente citado.[1-15]

De acordo com a classificação da doença a qual o paciente pertence ele terá manifestações mais ou menos graves e poderá ter uma morbimortalidade elevada ou não. Todos os estudos trazem a AME tipo I como o quadro mais grave, em que as manifestações clínicas podem levar o doente a óbito em poucos meses e, portanto, a família deve estar preparada e bem amparada para a evolução natural da doença.[12-15]

## CONCLUSÃO

A atrofia muscular espinhal – também conhecida como AME – é uma entidade clínica de natureza genética autossômica recessiva, degenerativa, que se caracteriza por atrofia muscular e redução da motricidade secundários à degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. A degeneração desses neurônios ocorre devido à uma mutação no braço curto do cromossomo 5 no gene que codifica a proteína

de sobrevivência do neurônio motor (SNM), de maneira que a proteína produzida pelo doente é ineficaz em exercer seu papel nos neurônios motores que por sua vez acabam degenerando-se. A AME só perde para a fibrose cística no ranking das doenças genéticas fatais e ocupa o segundo lugar na lista das doenças neuromusculares mais comuns na infância.

A doença possui uma gama variada de sintomas e é classificada de acordo com sua expressão fenotípica desde a forma mais grave (AME tipo I) até o tipo mais brando (AME tipo IV). A gravidade da apresentação se relaciona com a quantidade de gene $SMN_2$ presente naquele portador. Os pacientes com atrofia tipo I tem o pior prognóstico, com baixa expectativa de vida e tendem a falecer devido às complicações respiratórias advindas da disfunção do bulbo e atrofia dos músculos intercostais. Apesar de mais comum no tipo I, essas complicações respiratórias podem ocorrer em todos os portadores de AME seja qual for sua classificação.

O diagnóstico da doença é feito com uma combinação de sinais clínicos, achados laboratoriais, exames complementares (eletroneuromiografia e análise histológica) e é confirmada com a análise genética, que nem sempre era possível, mas que atualmente mostra-se mais acessível devido a convênios com laboratórios a partir de pesquisas.

Não existe, até o momento nenhum tratamento capaz de curar os afetados dessa desordem genética. O que se sabe é que todos os pacientes devem receber fisioterapia respiratória e motora, e receber medidas de suporte conforme forem evoluindo. Nenhuma dessas terapias empregadas foi capaz de aumentar a sobrevida dos pacientes ou de modificar a progressão natural da doença. Estudos recentes mostram o uso de uma droga inovadora, o Nusinersen, um oligonucleotideo capaz de alterar geneticamente a desordem e produzir proteínas SNM funcionais, o que trouxe esperança para esses pacientes.

A terapia oligonucleotidea está aprovada para uso em pacientes portadores de AME no Brasil desde 2017, porém, apesar de acender uma esperança para esses doentes mostrando bons resultados no que diz respeito à melhoria da qualidade de vida, essa droga carece de divulgação de maiores estudos, com resultados à longo prazo, já que a terapia é muito nova. O grande limitador do uso da medicação tem sido o seu elevado custo, o que tem levado as famílias fazerem grandes campanhas de doação que tem sido amplamente divulgadas, especialmente em redes sociais.

Futuramente novas drogas deverão ser capazes de melhorar a qualidade de vida desses pacientes, principalmente alargando a sobrevida e trazendo novas perspectivas

para o futuro dessa doença.

## REFERÊNCIAS


1. Russman BS. Werdnig-Hoffmann Disease. National Organization for Rare Disorders NORD [Internet]. 2012 [citado em dezembro 2018]. Disponível em: https://rarediseases.org/rare-diseases/werdnig-hoffmann-disease/
2. Silva MCV, Przysienzny A, Capellani OJ. Síndrome de Werdnig-Hoffmann (amiotrofia espinal do tipo1): relato de caso. Arq Catarin Med. 2013; 42(1): 96-99.
3. Biros I, Forrest S. Spinal muscular atrophy: untangling the knot? J Med Genet. 1999; 36: 1-8.
4. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. J Pedriatr (Rio J). 2010; 86(4): 261-270.
5. Ferreira NMD, Mejia DPM. Síndrome de Werdnig-Hoffmann, um relato de caso. Portal biocursos [internet]. Manaus. 2012. Disponível em http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/27/16_-_SYndrome_de_Werdnig-Hoffman_um_relato_de_caso.PDF.pdf.
6. Jannotti GJMGM. Atrofia muscular espinhal: da genética ao tratamento, uma nova era [trabalho de conclusão em pós-graduação]. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Curso de Pós-Graduação em Emergências Pediátricas. São Paulo; 2017.
7. Feitosa WF, Silva MGP, Cunha KJB, Rodrigues TKA. Atrofia muscular espinhal: da evolução clínica aos diagnósticos de enfermagem. R Interd. 2015; 8(1): 71-82.
8. Nóbrega AMP, Souza KCT, Monteiro RD, Nunesmaia HGS. Investigação diagnóstica na Síndrome de Werdnig-Hoffmann. Rev Bras Ciên Sal. 2007; 11(3): 297-304.
9. Araújo APQC, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(1): 145-149.
10. Chrun LR, Costa LRC, Miranda GS, Almeida FM. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. Rev Med (São Paulo). 2017; 96(4): 281-286.
11. Pires M, Marreiros H, Francisco RC, Soudo A, Vieira JP. Atrofia Muscular Espinhal, análise descritiva de uma série de casos. Acta Med Port 2011; 24(S2): 95-102.
12. Souza KS, Alcantara PFP. Atrofia muscular espinhal (AME): atrofia muscular espinhal no Brasil. Simp.TCC/Sem IC. ICESP/PROMOVE. 2017(12); 440-445.
13. Melo TM, Duarte PHM, Coutinho BG. Atuação fisioterapêutica na atrofia muscular espinhal: uma revisão de literatura. II Congresso brasileiro de ciências da saúde (CONBRACIS).Paraíba. 2017.
14. Vasconcelos M, Fineza I, Féliz M, Estevão MH. Atrofia muscular espinhal: apoio ventilatório não-invasivo m pediatria. Rev Port Pneumol. 2005; 11(5): 443-455.
15. Nunes JCMG, Magalhães THN, Buthers VS, Freitas EAF. O uso de fármacos no tratamento da atrofia muscular espinhal: uma revisão bibliográfica. Rev Educ Mei Amb e Sal. 2016; 6: 1-21.

# DESFECHOS PERINATAIS DA ADOLESCENTE BRASILEIRA

*PERINATAL OUTCOMES OF BRAZILIAN ADOLESCENT*

***Ana Gabriela de A. Kopke[a]; Denise L. M. Monteiro[2]***

Descritores: Adolescente; Gravidez; Gravidez na adolescência; Complicações na gravidez
*Keywords: Adolescent; Pregnancy; Pregnancy in adolescence; Pregnancy complications*

**RESUMO**

**Introdução:** A adolescência compreende o período entre 10 e 19 anos. A maternidade nesse período pode causar repercussões desfavoráveis para o bem estar da mãe e da criança. **Objetivo**: Descrever os resultados gestacionais da adolescente, comparando-as com gestantes de 20 a 34 anos, visando estabelecer o perfil obstétrico. **Método:** Estudo de corte transversal descritivo. As declarações de nascidos vivos foram obtidas nos bancos de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Foram excluídos registros referentes à idade gestacional < 22 semanas e idade materna ≥ 35 anos. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de exclusão, em 2015 e 2016, nasceram no Brasil 1.019.163 filhos de mães adolescentes. O perfil sociodemográfico da gestante adolescente mostrou que aproximadamente 32,2% possuíam até sete anos de estudo e 62,7% eram solteiras. Quando comparadas às adultas, elas apresentaram mais que o dobro de chance de possuírem menor escolaridade e de serem solteiras, 82% a mais de chance de não completarem sete consultas pré-natais, assim como têm maior chance de prematuridade, baixo peso fetal, o que corresponde a 28% e 23% respectivamente. A anomalia congênita foi discretamente maior nos filhos de mães adolescentes. Como pontos positivos, apresentam 52% menor chance de parto cesáreo e a gestação gemelar é 47% menos frequente. **Conclusão:** A adolescência demonstrou ser fator de risco para baixa escolaridade, não possuir companheiro, realização de menos de sete consultas pré-natais, prematuridade e baixo peso ao nascer. Entretanto, a adolescência parece apresentar maior índice de partos vaginais.

**ABSTRACT**

**Background:** Adolescence comprises the period between 10 and 19 years. Maternity during this period may cause unfavorable repercussions on maternal and child well-being.

[a] Acadêmica de Medicina do UNIFESO
[2] Docente do curso de Medicina do UNIFESO/UERJ

**Aim:** Describe the adolescent gestational outcomes, comparing them with pregnant women aged 20 to 34, in order to establish the obstetric profile. **Method:** A descriptive cross-sectional study. Declarations of live births were obtained from the databases of the Live Birth Information System. Records referring to gestational age <22 weeks and maternal age ≥ 35 years were excluded. **Results:** After applying the exclusion criteria, in 2015 and 2016, 1,019,163 children were born from adolescent mothers in Brazil. The sociodemographic profile of the adolescent pregnant showed that approximately 32.2% had until seven years of study and 62.7% were single. When compared to adults, they had more than double the chance of having less schooling and being single, 82% more likely not to complete seven prenatal appointments, as well as have a higher chance of prematurity and low fetal weight which corresponds to 28% and 23% respectively. The congenital anomaly was slightly higher in the children of adolescent mothers. As positive points, they present 52% less chance of cesarean birth delivery and the twin pregnancy is 47% less frequent. **Conclusion**: Adolescence has been shown to be a risk factor for low schooling, being single, less than seven prenatal visits, prematurity and low birth weight. However, adolescence appears to have a higher rate of vaginal delivery.

## INTRODUÇÃO

A adolescência é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como tempo decorrido entre os 10 e 19 anos.[1]A maternidade nesse período pode gerar repercussões desfavoráveis para o bem estar da mãe e da criança por suas repercussões biológicas, econômicas e sociais.[2,3]

Em todo o mundo, cerca de 16 milhões de meninas entre 15 e 19 anos e 2,5 milhões com menos de 16 anos se tornam mães a cada ano nos países em desenvolvimento.[4] Aproximadamente 90% dessas crianças nascem em países de baixa e média renda.[3,5] Nos Estados Unidos, no período compreendido entre 2014 e 2015, a taxa de natalidade na faixa etária de 15 a 19 anos caiu 8%.[6]

O percentual dos nascidos vivos de mães entre 10-19 anos no Brasil caiu de 23,5% para 19,2% no período 2000 e 2011, respectivamente. Nas cinco regiões brasileiras, ocorreu também redução nas taxas das mães com idade entre 15 e 19 anos. O nascimento de crianças vivas aumentou 5% no grupo das mães com idade de 10 a 14 anos, com aumento nas regiões Norte e Nordeste e redução nas demais regiões do país.[7]

A gravidez precoce pode estar relacionada a diversas condições, entre elas: o

início precoce das relações sexuais, o frágil suporte familiar e as mudanças do estilo de vida decorrentes de urbanização. As taxas de gravidez na adolescência são inversamente proporcionais à escolarização e muitas dessas mães têm suas vidas escolares atrasadas ou até mesmo interrompidas.[7]

Vários autores referem que as adolescentes, principalmente as mais jovens, apresentam maior frequência de desfechos perinatais desfavoráveis, como parto prematuro e baixo peso ao nascer.[5,8] O pré-natal insatisfatório também ocorre com mais freqüência entre as mães adolescentes.[9]Além disso, essas mães adolescentes apresentam maiores taxas de reincidência de gestação em um período de 18 meses.[2] Já para Mathias *et al*, na gravidez, as adolescentes possuem maturidade hormonal e física, alcançando o mesmo desempenho obstétrico comparado a outras gestantes. No entanto, nas adolescentes menores de 15 anos, as condições socioeconômicas precárias aliadas a um pré-natal deficitário resultam em desempenho obstétrico menos favorável.[10]

Na adolescência também ocorre maior prevalência de eclâmpsia, infecções sistêmicas e endometriose no puerpério.[3] Já para Althabe *et al*, as adolescentes não demonstraram maior risco de efeitos adversos maternosquando comparadas às adultas.[5]

## OBJETIVO

O objetivo primário desse estudo é descrever os resultados gestacionais da adolescente, comparando-as com as gestantes de 20 a 34 anos de idade, visando definir o perfil obstétrico da adolescente brasileira.

Os objetivos secundários consistem em obter os dados demográficos de todas as gestantes adolescentes no Brasil, no período de 2015 e 2016, identificar resultados perinatais desfavoráveis associados à gestação na adolescência (parto prematuro, recém-nascido de baixo peso) e estabelecer as características do acompanhamento pré-natal da gestante adolescente.

## MÉTODO

Trata-se de estudo de corte transversal descritivo incluindo toda a população de nascidos vivos no Brasil nos anos de 2015 e 2016. As declarações de nascidos vivos (DNV) totalizaram 3.017.668 em 2015 e 2.857.800 em 2016. As DNV foram obtidas nos bancos de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) pelo servidor do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do

Ministério da Saúde do Brasil.

A escolha dos anos de 2015 e 2016 teve como justificativa a possibilidade de obtenção de dados completos e revisados. Os dados foram agrupados por local de residência da mãe com os respectivos grupos etários: 10-19 anos, 20-34 anos, sendo excluídas da análise as idades superiores a 35 anos ou idade ignorada.

O formulário de declaração de nascido vivo contém 52 campos para preenchimento, nos quais é possível encontrar: cartório, local da ocorrência, características maternas, características da gestação, do parto, do recém-nascido, identificação e dados do responsável pelo preenchimento. O preenchimento desse registro é obrigatório para o registro civil do recém-nascido. Os dados são colhidos por entrevista com a mãe e pela história clínica. Os médicos, enfermeiros e funcionários do cartório de registro civil podem preencher a declaração. A identificação é excluída do acesso público a fim de manter o sigilo médico-paciente.

A idade materna no momento do parto foi comparada com as outras variáveis. Consideraram-se as seguintes faixas de idade: inferior a 20 anos, definida como adolescente; entre 20 e 34 anos, definida como adulta. Estudaram-se as associações de cada fator de risco e desfecho da gravidez comparando-se as gestantes adolescentes com as adultas. As gestantes com idade igual ou superior a 35 anos não foram objeto de comparação no presente estudo, devido à maior incidência de complicações nesse grupo.

O nome das variáveis e suas subdivisões seguiram as descrições constantes no banco de dados do SINASC, exceto quando especificado.

Variáveis relacionadas às características socioepidemiológicas: escolaridade (subdividida em anos de estudo, se até sete ou oito anos em diante), situação conjugal (se solteira ou se vive/viveu maritalmente) e a região do Brasil de residência materna.

Variáveis relacionadas às características da assistência e fatores de risco: gemelaridade (tipo de gravidez) e número de consultas pré-natais (subdividida em número de consultas: menor que sete e ou maior ou igual a sete).

Variáveis relacionadas ao desfecho e características do recém-nascido: sexo, idade gestacional (subdividida em faixas de 22-36 e ≥ 37 semanas), peso ao nascer (subdivida em <2500 g e ≥2500 g), índice de Apgar no 1º e 5° minutos (codificada em ≤ sete e> sete) e anomalias congênitas (presença ou ausência).

Variáveis relacionadas às características do parto: via do parto (se parto vaginal ou cesáreo).

Critérios de exclusão: do banco de dados que elaboramos para a análise estatística, foram excluídos os registros referentes aos seguintes casos:

- Idade gestacional inferior a 22 semanas.
- Idade materna ≥ 35 anos

Depois de aplicados estes critérios de exclusão, foram selecionados para estudo 4.982.913 registros de nascidos vivos. Além destas exclusões gerais, em cada tabela foram excluídos os casos em que a variável estudada estivesse preenchida como "ignorado". Como consequência, há totais menores para distribuições de algumas variáveis.

Análise estatística: inicialmente avaliou-se a frequência de cada uma das variáveis. A seguir, foram elaboradas tabelas de distribuição de cada fator de risco em relação à idade materna de estudo (adolescentes e adultas – análise bivariada) e posteriormente comparou-se algumas variáveis entre a faixa etária de 10-14 e 15-19 anos. Os grupos foram comparados através do teste do qui-quadrado ($X^2$) de Pearson, considerando-se como significativo o valor de $p<0,05$. Calcularam-se as razões de chance (*Oddsratio* – OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) para 95%. Utilizou-se o programa *Excel* (2016) e Epi-info 3.52 na obtenção dos dados doestudo e análise estatística.

## RESULTADOS

Durante o período estudado (2015 e 2016) e após aplicação dos critérios de exclusão, nasceram no Brasil 4.982.913 crianças vivas, sendo 1.019.163 filhos de mães adolescentes e 3.963.750 filhos de mulheres adultas entre 20 e 34 anos. Neste mesmo período, registraram-se 10.914 óbitos fetais de mães adolescentes e 36.081 mortes de fetos cuja mãe apresentava entre 20 e 34 anos.

O perfil sociodemográfico da gestante adolescente mostrouque nos anos de 2015 e 2016, aproximadamente 32,2% possuíam até sete anos de estudo, 62,7% eram solteiras e 36,2% das adolescentes vivem ou já viveram maritalmente.

A gestação gemelar foi observada em 1,1% das adolescentes e o parto vaginal ocorreu em 60,7%. A taxa de prematuridade na adolescência foi de 12,9% e o peso do recém-nascido abaixo de 2500 g ocorreu em 9,4%. O índice de Apgar no primeiro minuto foi superior a sete em 83,2% dos recém-nascidos de mães adolescentes. No quinto minuto, aproximadamente 2,6% das crianças apresentava Apgar inferior ou igual a sete (tabela 1).

**Tabela 1 - Distribuição do perfil sociodemográfico e os resultados perinatais das gestantes brasileiras de 10-19 anos e de 20-34 anos nos anos de 2015 e 2016**

| | | 10 a 19 anos | | **TOTAL (10-19 anos)** | 20 a 34 anos | | **TOTAL (20-34 anos)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2016 | 2015 | | 2016 | 2015 | |
| Escolaridade | Até 7 anos | 151.583 | 177.176 | 328.759 | 328.803 | 374.340 | 703.143 |
| | 8 anos ou mais | 329.916 | 345.277 | 675.193 | 1.580.676 | 1.629.648 | 3.210.324 |
| Situação conjugal | Solteiras | 310.196 | 328.653 | 638.849 | 767.937 | 778.099 | 1.546.036 |
| | Vivem ou viveram maritalmente | 172.616 | 195.856 | 368.472 | 1.145.210 | 1.232.176 | 2.377.386 |
| Regiões do Brasil | Norte | 72.671 | 77.999 | 150.670 | 194.141 | 201.085 | 395.226 |
| | Nordeste | 161.244 | 171.989 | 333.233 | 520.263 | 549.911 | 1.070.174 |
| | Sudeste | 159.687 | 175.893 | 335.580 | 780.955 | 823.373 | 1.604.328 |
| | Sul | 55.822 | 62.090 | 117.912 | 273.983 | 283.623 | 557.606 |
| | Centro-Oeste | 39.172 | 42.596 | 81.768 | 164.109 | 172.307 | 336.416 |
| Gemelaridade | Única | 482.542 | 523.903 | 1.006.445 | 1.890.891 | 1.985.215 | 3.876.106 |
| | Gemelar | 5.444 | 6116 | 11.560 | 40.541 | 43.000 | 83.541 |
| Nº de consultas pré-natais | Nenhuma | 9.174 | 10.339 | 19.513 | 30.333 | 33.187 | 63.520 |
| | < 7 consultas | 201.037 | 223.939 | 424.976 | 537.348 | 583.400 | 1.120.748 |
| | 7 ou mais consultas | 275.913 | 293.405 | 569.318 | 1.355.793 | 1.403.163 | 2.758.956 |
| Tipo de parto | Vaginal | 297.804 | 321.433 | 619.237 | 827.714 | 863.017 | 1.690.731 |
| | Cesáreo | 190.452 | 208.578 | 399.030 | 1.104.582 | 1.165.318 | 2.269.900 |
| Sexo RN | Masculino | 251.180 | 271.540 | 522.720 | 990.029 | 1.040.007 | 2.030.036 |
| | Feminino | 237.310 | 258.937 | 496.247 | 943.104 | 989.983 | 1.933.087 |
| Idade gestacional | 22-36 semanas | 63.658 | 67.776 | 131.434 | 202.499 | 208.033 | 410.532 |
| | 37 ou mais | 424.938 | 462.791 | 887.729 | 1.730.952 | 1.822.266 | 3.553.218 |
| Peso (g) | < 2500 | 46.554 | 49.343 | 95.897 | 151.501 | 158.139 | 309.640 |
| | ≥ 2500 | 441.915 | 481.077 | 922.992 | 1.781.573 | 1.871.668 | 3.653.241 |
| Apgar 1º min | ≤ 7 | 66.631 | 73.701 | 140.332 | 220.925 | 236.402 | 457.327 |
| | > 7 | 407.113 | 440.676 | 847.789 | 1.668.702 | 1.746.245 | 3.414.947 |
| Apgar 5º min | ≤ 7 | 12.832 | 13.954 | 26.786 | 39.146 | 42.052 | 81.198 |
| | > 7 | 460.967 | 500.454 | 961.421 | 1.850.951 | 1.941.208 | 3.792.159 |
| Anomalia congênita | Sim | 4.495 | 4.378 | 8.873 | 16.629 | 15.422 | 32.051 |
| | Não | 473.689 | 514.575 | 988.264 | 1.878.056 | 1.970.141 | 3.848.197 |
| **TOTAL** | | **488.596** | **530.567** | **1.019.163** | **1.933.451** | **2.030.299** | **3.963.750** |

A tabela 2 mostra a análise bivariada das variáveis por faixa de idade. Em relação ao perfil sociodemográfico, as adolescentes apresentam mais que o dobro de chance de possuírem menor escolaridade (OR= 2,22 (2,21-2,23)) e de serem solteiras (OR= 2,67 (2,65-2,68)) quando comparadas a mulheres adultas. Quanto à assistência, as

adolescentes apresentam 82% a mais de chance de não completarem sete consultas pré-natais (OR= 1,82 (1,81-1,83)).

Quanto ao tipo de parto, as adolescentes apresentam chance 52% menor de parto cesáreo do que as adultas (OR=0,48 (0,47-0,48)) e a chance da adolescente ter gestação gemelar é 47% menor que na adulta (OR=0,53 (0,52-0,54)).

No entanto, as adolescentes apresentam maior chance de prematuridade (OR= 1,28 (1,28-1,29)), baixo peso ao nascer (BPN) (OR=1,23 (1,22-1,24)) e Apgar menor ou igual a sete no primeiro (OR=1,24 (1,23-1,24)) e no quinto minuto (OR= 1,30 (1,28-1,32)), o que corresponde a 28%, 23%, 24% e 30%, respectivamente. Do mesmo modo, a anomalia congênita foi discretamente maior nos filhos de mães adolescentes (OR= 1,08 (1,05-1,11)).

**Tabela 2 - Análise bivariada das variáveis de acordo com a faixa etária**

| | | Frequência | | p-valor | OR (IC 95%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | | **10-19 anos** | **20-34 anos** | | |
| Escolaridade | **Até 7 anos** | 328.759 | 703.143 | < 0,001 | 2,22 (2,21-2,23) |
| | **8 anos ou mais** | 675.193 | 3.210.324 | | |
| Situação conjugal | **Solteiras** | 638.849 | 1.546.036 | < 0,001 | 2,67 (2,65-2,68) |
| | **Vivem/viveram maritalmente** | 368.472 | 2.377.386 | | |
| Gemelaridade | **Gemelar** | 11.560 | 83.541 | < 0,001 | 0,53 (0,52-0,54) |
| | **Única** | 1.006.445 | 3.876.106 | | |
| Nº de consultaspré-natais | **< 7 consultas** | 444.489 | 1.184.268 | < 0,001 | 1,82 (1,81-1,83) |
| | **7 ou mais consultas** | 569.318 | 2.758.956 | | |
| Tipo de parto | **Cesáreo** | 399.030 | 2.269.900 | < 0,001 | 0,48 (0,47-0,48) |
| | **Vaginal** | 619.237 | 1.690.731 | | |
| Sexo | **Masculino** | 522.720 | 2.030.036 | 1 | 1,00 (0,99-1,00) |
| | **Feminino** | 496.247 | 1.933.087 | | |
| Idade gestacional | **22 a 36 semanas** | 131.434 | 410.532 | < 0,001 | 1,28 (1,28-1,29) |
| | **≥ 37 semanas** | 887.729 | 3.553.218 | | |
| Peso (g) | **< 2500** | 95.897 | 309.640 | < 0,001 | 1,23 (1,22-1,24) |
| | **≥ 2□00** | 922.992 | 3.653.241 | | |
| Apgar 1º min | **≤ 7** | 140.332 | 457.327 | < 0,001 | 1,24 (1,23-1,24) |
| | **> 7** | 847.789 | 3.414.947 | | |
| Apgar 5º min | **≤ 7** | 26.786 | 81.198 | < 0,001 | 1,30 (1,28-1,32) |
| | **> 7** | 961.421 | 3.792.159 | | |
| Anomalia congênita | **Sim** | 8.873 | 32.051 | < 0,□01 | 1,08 (1,05-1,11) |
| | **Não** | 988.264 | 3.848.197 | | |

A tabela 3 compara os resultados perinatais das adolescentes por faixa etária:

entre 10 e 14 anos e 15 e 19 anos, para avaliar possíveis diferenças em função da baixa idade. O Apgar no primeiro e no quinto minuto foram menores no grupo de 10-14 anos, 23 e 36%, respectivamente (OR: 1,23 (1,20-1,26) / 1,36 (1,29-1,43)). Quanto à idade gestacional, as meninas entre 10-14 anos têm 52% a mais de chance de ter parto prematuro (OR: 1,52 (1,48-1,55)). O peso do recém-nascido de adolescentes mais jovens também foi menor, tendo 49% a mais de chance da criança pesar menos de 2500 g (OR: 1,49 (1,45-1,53))

**Tabela 3 – Distribuição dos nascidos vivos de adolescentes segundo as variáveis referentes aos recém-nascidos depois de aplicados os critérios de exclusão**

| | 10 a 14 anos | | 15 a 19 anos | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variável** | **Freg.** | **%** | **Freq.** | **%** | **p-valor** | **OR (IC 95%)** |
| **Apgar no 1° minuto** | | | | | | |
| ≤7 | 7.915 | 16,2% | 132.417 | 13,8% | < 0,001 | 1,23 (1,20-1,26) |
| >7 | 39.186 | 80,1% | 808.603 | 83,3% | | |
| **Apgar no 5° minuto** | | | | | | |
| ≤7 | 1.694 | 3,5% | 25.092 | 2,6% | < 0,001 | 1,36 (1,29-1,43) |
| >7 | 45.407 | 92,9% | 916.014 | 94,4% | | |
| **Idade gestacional** | | | | | | |
| <37 | 8.800 | 18,0% | 122.634 | 12,6% | < 0,001 | 1,52 (1,48-1,55) |
| 37 ou mais | 40.099 | 82,0% | 847.630 | 87,4% | | |
| **Peso ao nascimento** | | | | | | |
| <2.500g | 6.423 | 13,1% | 89.474 | 9,2% | < 0,001 | 1,49 (1,45-1,53) |
| ≥ 2.500g | 42.461 | 86,8% | 880.531 | 90,8% | | |
| **TOTAL** | **48.899** | | **970.264** | | | |

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram que a escolaridade entre as adolescentes foi menor do que a encontrada nas mulheres adultas, sendo justificável e relacionada à menor idade da adolescente. Rodrigues *et al*. verificaram que grande parte das adolescentes não finalizou ensino fundamental (escolaridade inferior a nove anos de estudo), tendo sido encontrado que em São Paulo, em 2015, 0,4% das adolescentes gestantes estudaram menos que 3 anos, 16,8% estudou entre 4 a 7 anos e 80,9% estudou por 8 a 11 anos, não sendo possível deixar a situação de pobreza, muitas vezes

vivida por essas mães.[11]

Quanto à situação conjugal, observou-se que as adolescentes possuem maior chance de não viverem junto com o companheiro, o que pode sugerir situação de maior insegurança familiar. Esse estudo demonstrou que a mulher adulta vive ou já viveu maritalmente em muito maior proporção que a adolescente. Rodrigues *et al*. encontraram que 73,4 % das jovens entre 10-19 anos da cidade de São Paulo em 2015, não viviam com companheiro.[11] Esse dado também se assemelha à situação das jovens mães de Camarões, onde 73,9% dessas mães eram solteiras e com pouca probabilidade de usar contraceptivos mais atuais.[12]

Monteiro *et al*. observaram que o Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam maiores índices de desenvolvimento humano (IDH) e possuem menores taxas de mães adolescentes, sugerindo correlação inversa da gravidez na adolescência com o índice de desenvolvimento humano (IDH) das regiões em questão.[7]

Nosso estudo mostrou que a adolescente apresenta menores taxas de gestação gemelar. McLennan *et al.* relatam que informações sobre a gravidez múltipla na adolescência são escassos e observaram em seu estudo maior taxa de prematuridade nos gemelares das gestantes entre 15 a 17 anos, ocorrendo diminuição e estabilização da taxa até 39 anos para posteriormente aumentar nos nascidos vivos de mulheres na faixa etária de 40 anos em diante.[13]

Neste estudo, as gestantes adolescentes realizaram menor número de consultas pré-natais que as adultas. O Ministério da Saúde recomenda a realização de ao menos seis consultas durante a gestação e duas no puerpério.[14] Penfield *et al.* concordam que o pré-natal insatisfatório é mais comum nas adolescentes.[9] De acordo com Oliveira *et al*, o pré natal das mães que começaram as consultas a partir ou durante o 4 mês e fizeram a partir de 50% destas resultava em menor numero de óbitos fetais e neotanais.[15] Althabe *et al.* verificaram que as meninas entre 15-19 anos que freqüentaram ao menos quatro consultas, representavam números similares quando comparadas às mulheres adultas jovens entre 20-24 anos. Somente as menores de 15 anos foram responsáveis por ligeira diminuição na freqüência das quatro consultas.[5]

Em relação ao tipo de parto, verificou-se que a gestante adolescente tem maior taxa de partos vaginais quando comparada à mulher adulta, concordando com outros autores[8, 9,11]. Santos *et al*. encontraram associação relevante do parto cesáreo no grupo das mães com idade menor ou igual a 16 anos, solteiras, com pré-natal insatisfatório e recém-nascido com baixo peso ao nascer.[16] Penfield *et al*. observaram

maior chance de cesarianasem adolescentes negras.[9]

Na África subsaariana, sul da Ásia e países latino-americanos, os nascimentos prematuros e o baixo peso ao nascer foram mais prevalentes nas adolescentes,[5] fato explicitado por Althabe *et al.* Em Pernambuco, Alves *et al*. encontraram que a adolescente mais jovem, entre 10 e 14 anos, era mais propensa a ter um recém-nascido com menor peso e nascimento prematuro.[17] Este estudo corrobora os achados encontrados, pois verificamos 52% a mais de chance de parto prematuro entre mães de 10-14 anos.

Neste estudo é possível perceber que a gestação adolescente constitui fator de risco para o Apgar ser inferior ou igual a sete, tanto no primeiro quanto no quinto minutos. Fouelifack *et al.* verificaram que, em Camarões, após manobras de reanimação, o Apgar médio no primeiro e no quinto minutos, eram mais altos em mulheres adultas.[18] Costa *et al*. não encontraram disparidades estatísticas relevantes na porcentagem de neonatos que necessitaram de manobras de reanimação entre os grupos de menores de 16 anos e entre 17 a 19 anos, porém observaram que a faixa compreendida entre 17-19 anos era fator de proteção para os valores menores de Apgar e que essas mães possuíam mais probabilidade de terem bebês que não sofressem de distúrbios respiratórios.[19] Os dados referentes ao Apgar são encontrados no SINASC de forma agrupada: de zero a dois, três a cinco, seis a sete e oito a dez, impossibilitando a separação dos valores somente inferiores a sete para melhor análise.

Neste estudo, a taxa de anomalias congênitas foi ligeiramente superior na adolescência do que entre mães de 20 a 34 anos. Rodrigues *et al*. constataram anomalias congênitas em 1,7% dos filhos de mães adolescentes.[11] Dos Reis *et al.* encontraram que a prevalência de malformações congênitas possuía valores correspondentes entre os nascimentos de filhos de mulheres com idade ≥ 20 anos e das que possuíam menos de 20 anos, no entanto, as anomalias do fechamento do tubo neural foram mais significativas nos filhos de mães adolescentes.[20] De acordo com Imbard *et al*, a utilização de ácido fólico em regime suplementar torna menor a ocorrência dos defeitos no fechamento do tubo neural,[21] podemos inferir então que as anomalias do tubo neural foram mais freqüentes nas adolescentes, devido ao fato de que, na maioria das vezes, a gestação não é planejada e, portanto, não há suplementação de acido fólico no período pré concepcional, associado a um atraso maior para buscar um serviço de saúde e iniciar o pré natal. Porém, esses dados são somente inferidos, sem comprovação de causa e efeito.

A limitação do nosso estudo consiste no fato que os dados foram obtidos por meio da base oficial de nascidos vivos no Brasil, não sendo possível contabilizar resultados desfavoráveis como o número de natimortos e de abortamentos fato que, portanto, pode subestimar a real prevalência de gravidez na adolescência. No entanto, essa falha pode ter sido minimizada pela identificação de mais de 10.000 óbitos fetais de adolescentes. Outras limitações foram a existência de mães com idade ignorada, o que impossibilitou a avaliação desta parcela, pelo desconhecimento da existência de adolescentes neste grupo, e a presença de variáveis classificadas como ignoradas, impedindo a análise total de todos os quesitos estudados. Além disso, a falta do acesso ao banco de dados completo inviabilizou a realização de análise multivariada, o que poderia anular o efeito de fatores de confusão, visto que as informações só podem ser extraídas individualmente do site. Desse modo, são necessários novos estudos para avaliar itens com resultados discordantes ou limítrofes, como Apgar e anomalias congênitas.

## CONCLUSÃO

A adolescência demonstrou ser fator de risco para baixa escolaridade, ser mãe solteira, realização de menos de sete consultas pré-natais, prematuridade, baixo peso ao nascer, Apgar menor ou igual a sete no primeiro e no quinto minutos, além de discreto aumento de incidência das anomalias congênitas quando foram comparadas com gestantes de 20 a 34 anos. Entretanto, a adolescência parece exercer efeito protetor para gemelaridade e na via de parto, com maior índice de partos por via vaginal. Sendo encontrado ainda que as adolescentes mais jovens, na faixa etária entre 10-14 anos, expressam maiores fatores risco para índices de Apgar menores tanto no primeiro quanto no quinto minuto, prematuridade e baixo peso ano nascer quando comparadas com as meninas da faixa de 15- 19 anos.

## REFERÊNCIAS

1.World Health Organization. Young people’s health: a challenge for society. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All by the Year 2000.Geneva: World Health Organization, 1986.

2. Van Veen TR, Haeri S, Baker AM. Teen pregnancy: are pregnancies following an elective termination associated with increased risk for adverse perinatal outcomes?. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28(6): 530-2. doi: 10.1016/j.jpag.2015.03.012.

3. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, Yamdamsuren B et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. BJOG.2014; 121 (1): 40–8. doi: 10.1111/1471-0528.12630

4. World Health Organization [Internet]. Adolescent pregnancy: factsheet. 2018 [cited 2018]. Disponível em: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy
5. Althabe F, Moore JL,Gibbons L, Berrueta M, Goudar SS, Chomba E et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in adolescent pregnancies: The global network's maternal newborn health registry study. Reprod Health. 2015;12 (2):S8. doi: 10.1186/1742-4755-12-S2-S8.
6. Hamilton BE, Mathews TJ. Continued Declines in Teen Births in the United States, 2015. NCHS Data Brief.2016; (259):1-8.
7. Vaz RF, Monteiro DL, Rodrigues NC. Trends of teenage pregnancy in Brazil, 2000-2011. VerAssocMed Bras. 2016; 62(4): 330-5. doi: 10.1590/1806-9282.62.04.330.
8. Azevedo WF, Diniz MB, Fonseca ES, Azevedo LM, Evangelista CB. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. Einstein. 2015; 13(4): 618-26.
9. Penfield CA, Lahiff M, Pies C, Caughey AB. Pregnancies in the United States: how obstetric and sociodemographic factors influence risk of cesarean delivery. Am J Perinatol. 2017; 34(2):123-9. doi:10.1055/s-0036-1584580
10. Mathias L, Nestarez JE, Kanas M, Neme B. Gravidez na adolescência. IV – Idade limite de risco reprodutivo entre adolescentes. J Bras Ginecol. 1985; 95(4):141-3.
11. Rodrigues CL, Santos PG. Gravidez na adolescência: características das mães e recém-nascido segundo o sistema de informação de nascimentos. Adolesc.Saude.2017; 14(4):143-9.
12. Measure DHS, ICF International Calverton Demographic Health Survey Cameroon 2011. Maryland, U.S.A: Measure DHS, ICF International Calverton; 2011. Disponível em https://dhsprogram.com/publications/publication-fr260-dhs-final-reports.cfm
13. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, Friedman AM. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217(1):80.e1-80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002
14. Ministério da Saúde. Manual técnico: Pré-natal e Puerpério. Atenção Qualificada e Humanizada. Brasília: MS, 2006. p. 9-88
15. Oliveira EF, Gama SG, Silva CM. Gravidez na adolescência e outros fatores de risco para mortalidade fetal e infantil no município do Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saude Publica. 2010; 26(3):567-78.
16. Santos NLAC, Costa MCO, Amaral MTR, Vieira GO, Bacelar EB, Almeida AHV. Gravidez na adolescência: análise de fatores de risco para baixo peso, prematuridade e cesariana. Ciência & Saúde Coletiva. 2014; 19(3):719-26
17. Alves JG, Cisneiros RM, Dutra LP, Pinto RA. Perinatal characteristics among early (10-14 years old) and late (15-19 years old) pregnant adolescents.BMC Res Notes. 2012. 25(5):531. doi: 10.1186/1756-0500-5-531
18. Fouelifack FY, Tameh TY, Mbong EN, Nana PN, Fouedjio JH, Fouogue JT, Mbu RE. Outcome of deliveries among adolescent girls at the Yaoundé central hospital. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14:102.doi: 10.1186/1471-2393-14-102.
19. Costa C, Carvalheira A, Gomes C, Duarte M, Borgato M, Parada C. Early and late pregnant adolescents and neonatal results: a cohort study. Online Brazilian Journal of

Nursing. 2013; 12(4): 773-81. doi:10.5935/1676-4285.20134269
20. dos Reis LV, AraujoJúnior E, Guazzelli CA, Cernach MC, Torloni MR, Moron AF. Congenital anomalies detected at birth in newborns of adolescent women. Acta Med Port. 2015;28(6):708-14.
21. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. Int J Environ Res Public Health. 2013; 10(9):4352-89. doi: 10.3390/ijerph10094352.
22. Ministério da Saúde [internet]. Secretaria Executiva. Datasus [acesso em 17 de maio de 2018]. Informações de Saúde. Nascidos vivos. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>.

# SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON E SÍNDROME DRESS – A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO MÉDICO.

## *STEVENS JOHNSON'S SYNDROME AND DRESS SYNDROME - THE IMPORTANCE OF RECOGNITION.*

***Fernanda Pereira Barbosa[a]; Luís Filipe Figueiredo[2]***

Descritores: Farmacodermia, Stevens – Johnson, DRESS, Hipersensibilidade a drogas, reações cutâneas graves
*Keywords: Pharmacothery, Stevens – Johnson, DRESS, Drug hypersensitivity, severe cutaneous reactions*

**RESUMO**

**Introdução:** A síndrome de Stevens – Johnson e a síndrome de DRESS são farmacodermias que fazem parte do grupo das Reações Cutâneas Graves Adversas a Drogas (RCGAD). A prevalência dessas reações gira em torno de um a cada 1000 pacientes hospitalizados e taxa de mortalidade é variável para cada tipo de patologia. Devido á sua raridade, essas síndromes muitas vezes são de difícil diagnóstico diferencial, o que influencia significativamenteo tratamento. **Objetivos**: Relatarei um caso de RCGAD, no qual houve dúvida diagnóstica entre dois dos diversos diagnósticos diferenciais. Destacarei as principais diferenças entre essas síndromes, visando facilitar o seu reconhecimento. **Métodos**: O relato de caso foi adquirido por meio de entrevista com a paciente, sua filha, revisão do prontuário e com os médicos responsáveis pelo caso. Para a discussão será feita uma revisão da literatura por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional como MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 63 anos, em uso de alopurinol por dois meses, compareceu ao Hospital Federal de Bonsucesso com quadro de prurido e queimação cutâneos generalizados. Estava em uso de amoxicilina devido á uma infecção do trato urinário. Como não houve melhora, foi feita a substituição por sulfametozaxol – trimetropim, porém a paciente evoluiu com grave piora do quadro cutâneo e sistêmico. **Discussão:** A Síndrome DRESS é marcada principalmente pelo acometimento sistêmico e uma intensa eosinofilia, achados incomuns nas outras farmacodermias. Já Stevens – Johnson é caracterizada por descamação e

[a] Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.
[2] Professor do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

descolamento epidérmico em ate 10% da superfície corporal e lesões mucocutâneas principalmente na boca, olhos e regiões íntimas. **Conclusão:** A base terapêutica dessas síndromes possui um importante diferencial: na DRESS os corticoides são os principais medicamentos a serem utilizados, já na Stevens-Johnson eles só podem ser usados nas 48 horas iniciais do quadro. Sendo assim são de grande importância o reconhecimento e a diferenciação precisos dessas patologias, para um correto tratamento.

## ABSTRACT

**Background:** Stevens - Johnson syndrome and DRESS Syndrome are pharmacodermatics that are part of the group of Serious Adverse Drug Reactions to Drugs (RCGAD). The prevalence of these reactions is around one in 1000 hospitalized patients and mortality rate is variable for each type of pathology. Due to their rarity, these syndromes are often difficult to diagnose, which significantly influences treatment. **Aims**: I will report a case of RCGAD, in wich there was diagnostic doubt between two of the different differential diagnoses. I will highlight the main differences between these syndromes, in order to facilitate their recognition. **Methods**: The case report was obtained through an interview with the patient, her daughter, a review of the medical records and with the doctors responsible for the case. For the discussion, a review of the literature was made through national and international medical search systems such as MedLine, PubMed, LILACS, Google Scholar and SciELO. **Case report**: A female patient, 63 years old, on allopurinol for about two months, attended the Federal Hospital of Bonsucesso with generalized cutaneous pruritus and burning. She was in use of Amoxicillin due to a urinary tract infection As there was no improvement, sulfamethoxazole trimethoprim was replaced, but the patient developed a severe worsening of the skin and systemic conditions. **Discussion**: The DRESS syndrome is marked mainly by systemic involvement and intense eosinophilia, which is uncommon in other pharmacoderms. Stevens - Johnson is characterized by scaling and epidermal detachment in up to 10% of body surface and mucocutaneous lesions mainly in the mouth, eyes and intimate regions. **Conclusion**: The therapeutic basis of these syndromes has an important differential: in DRESS, corticosteroids are the main drugs to be used, whereas in Stevens-Johnson they can only be used within the initial 48 hours of the disease. Therefore, the precise recognition and differentiation of these pathologies is of great importance for a correct treatment.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens Johnson é uma das manifestações mais severas do eritema multiforme que é definido como uma enfermidade inflamatória aguda, febril e autolimitada, com duração aproximada de duas a quatro semanas, de origem imunitária que cursa com reações mucocutâneas potencialmente fatais. A mucosa oral, lábios e conjuntiva são as principais regiões acometidas [1,2,3]. Por definição, a síndrome é caracterizada por um acometimento da pele inferior a 10% da superfície corporal, o que difere da necrose epidérmica tóxica, outra forma de reação mucocutânea, na qual há um acometimento superior a 30% [4]. Dentre os fatores desencadeantes, os medicamentos figuram como os principais agentes causais, porém, infecções virais, principalmente pelo herpes vírus, vacina anti–hepatite, reação à radioterapia e neoplasias também foram relatados como responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome em alguns pacientes [1.]

A síndrome DRESS (DrugRashWithEosinophiliaAndSystemicSymptoms) corresponde a uma severa e potencialmente fatal reação adversa a medicamentos caracterizada em sua forma completa por uma grave erupção cutânea, febre, linfadenopatia, alterações hematológicas como eosinofilia e eventualmente envolvimento de outros órgãos, com um período de latência de duas a seis semanas após o início do uso do fármaco.As drogas mais envolvidas com essa patologia são os anticonvulsivantes e as sulfonamidas, porém quando há acometimento renal a droga mais relacionada à essa complicação é o alopurinol[5]. Na grande maioria dos casos o quadro se resolve após a suspensão da droga sem deixar sequelas. A fisiopatologia desta síndrome ainda é incerta, mas acredita-se que ela ocorra devido a diversos mecanismos como defeitos no metabolismo do medicamento em indivíduos predispostos; acetilação lenta e reativação de infecções virais, sendo a mais importante a infecção pelo HHV-6 (*HumansHerpesvirus*)[6,7.]

Tanto a síndrome Stevens Johnson quanto a DRESS se encaixam no grupo das Reações Cutâneas Graves Adversas às Drogas (RCGAD), que englobam também diversas outras síndromes como a necrólise epidérmica tóxica. A prevalência das RCGAD é estimada em 1 a cada 1.000 pacientes hospitalizados, sendo que de forma fatal ocorre aproximadamente em 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos pacientes cirúrgicos[8]. A incidência anual de SSJ é estimada em 1,2 a 6 casos/milhão, sendo a distribuição igual entre gêneros nas crianças e nos adultos o sexo feminino tende a ser mais afetado. É observada também uma incidência 1.000vezes maior, ou seja, 1 caso a cada 1.000 de SSJ, em pacientes HIV positivo. Essa relação está associada ao uso dos

antirretrovirais, que também são drogas potencialmente causadoras destas síndrome[4]. Na síndrome DRESS, estima-se que sua ocorrência com os anticonvulsivantes aromáticos seja de 1 caso para cada 1000 a 10.000 pacientes expostos ao fármaco e sua taxa de mortalidade varia de 10% a 20%[9].

Devido à dificuldade diagnóstica de muitos casos e a gravidade com o qual as presentes síndromes concorrem, é de grande importância a abordagem deste tema para que possa ser esclarecido quais as principais drogas relacionadas a estas reações cutâneas e dessa maneira facilitar e adiantar o diagnóstico, reduzindo assim a incidência de casos graves e fatais. É também de grande relevância para os médicos e pacientes que Stevens Johnson, DRESS, assim como as outras RCGAD, sejam reconhecidas em qualquer cenário médico, incluindo clínicas de saúde de família, visto que se impõem ao médico da família o reconhecimento não só das patologias dermatológicas mais frequentes, como também as emergências dermatológicas potencialmente fatais[10.]

## OBJETIVOS

O objetivo primário deste trabalho é relatar o caso de uma farmacodermia diagnosticada e tratada no Hospital Geral De Bonsucesso, na cidade do Rio de Janeiro, na qual inicialmente houve dúvida diagnóstica entre duas importantes Síndromes: Stevens – Johnson eDRESS.

O objetivo secundário é elucidar as principais diferenças entre estas patologias e relatar as drogas mais relacionadas ao surgimento das síndromes, assim como facilitar o diagnóstico das farmacodermias nos mais diversos cenários e revisar todo o esquema terapêutico.

## MÉTODOS

Este trabalho usou como fonte o relato da paciente e de sua filha, revisão do prontuário e revisão da literatura. A revisão da literatura foi realizada por meio de sistemas de busca na área médica nacional e internacional como MedLine, PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. Dos 14.034 artigos obtidos, 25 foram selecionados e, destes, 16 realizados e publicados entre 2003 e 2017 estiveram empregados no presente trabalho. Houve exclusão de 9 artigos que relatavam casos ou faziam revisão de outras farmacodermias que não Steven Johnson e DRESS, que não eram em português, inglês ou espanhol e artigos com mais de 15 anos de publicação. Foram adotados os seguintes descritores: Farmacodermia, Stevens – Johnson, DRESS, Hipersensibilidade a drogas e reações cutâneas graves.

## RELATO DE CASO

M.J.A, sexo feminino, 63 anos, negra, hipertensa e diabética em uso de furosemida, espironoloctona, losartana, ácido acetilsalicílico (AAS), monocordil, anlodipina e metformina. Paciente asmática, com história prévia de câncer de mama há cerca de 18 anos, iniciou em março de 2018 o uso de alopurinol devido á elevação de ácido úrico, identificado acidentalmente em exame de rotina.

No dia 08/04 paciente procurou á UPA com quadro sugestivo de infecção do trato urinário, sendo iniciado tratamento com amoxicilina. No dia seguinte apresentou prurido generalizado, febre , piora da dor lombar e elevação de ureia e creatinina, sendo feita a substituição da amoxicilina por sulfametoxazol-trimetropim, o qual não foi suficiente para o quadro da paciente que evoluiu com piora, sendo a mesma encaminhada para o Hospital Geral de Bonsucesso (HGB) com diagnóstico de pielonefrite complicada e doença renal crônica de tratamento conservador, pelo fato deste diagnóstico último não ser conhecido pela paciente.

No HGB, foi internada no dia 13/04 e prescrito ciprofloxacino de 500 mg e hidratação venosa, resultando em uma discreta melhora do quadro clínico, mas sem alterações laboratoriais significativas. Seis dias após a sua internação houve o surgimento de placas esbranquiçadas em palato e língua, edema periorbital e rash em mucosa oral e labial. Foi dado diagnóstico de candidíase oral e prescrito nistatina para bochecho. Um dia após esse episódio clínico foi feita a substituição de ciprofloxacino por tazocin, resultando em dispneia, anasarca, diarreia, eritrodermia e descamação cutâneas generalizadas, prurido intenso, sensação de queimação na pele referida pela paciente e conjuntivite. Esse quadro foi diagnosticado como reação alérgica ao tazocin, que foi suspenso e substituído por meropenem e iniciado prednisona 60 mg. Além dessa clínica houve alteração laboratorial com piora da função renal, incluindo oligúria e leucocitose.

No dia 26/04, a eritrodermia, o prurido e a descamação se apresentaram de maneira bastante intensa em face, couro cabeludo e tronco, associado à lesão labial e de cavidade oral e feridas exsudativas e extremamente dolorosas em áreas de dobra, região genital e perianal. No laboratório, além das alterações já presentes, houve o surgimento de uma eosinofilia bastante significativa e elevação das enzimas hepáticas. Foi feito o parecer para a dermatologia que indagou dois possíveis diagnósticos : síndrome de Dress ou de Stevens–Johnson, sendo orientado a retirada do corticoide oral , o início de pulsos de metilprednisolona, nos quais a dosagem foi variável de 50 –

70mg,IV de acordo com a clínica da paciente,uma prescrição com o mínimo de medicamentos possíveis, aferição da temperatura por via oral ou retal e uso de corticoide tópico nas lesões cutâneas.

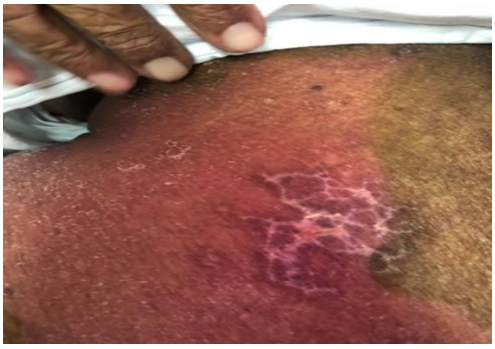


Figura 1: Eritrodermia, descamação e rash cutâneo em dorso.

A clínica de M.J.A mostrou-se bastante oscilante, de modo que três dias após o início de metilprednisolona, o quadro cutâneo mucoso evoluiu com significativa melhora, porém por volta do sexto dia de uso houve piora intensa das lesões ulceradas de área genital e perianal, com aumento das secreções, além do surgimento de uma úlcera de fundo necrótico em nádega esquerda e vesículas em nádega direita, lesões violáceas em ambos os joelhos, retorno da moniliase oral, um pico febril e anasarca. Foi iniciado fluconazol para o tratamento do quadro genital e oral e aciclovir para a herpes presente em nádega direita.

Figura 2: Úlcera de fundo necrótico em nádega.Figura 3: Descolamento epidérmico nos pés.

O laboratório se manteve com alterações de função hepática, renal e eosinofilia, sendo a partir disto, diagnosticado de maneira definitiva síndrome de DRESS, já que é característico desta o acometimento sistêmico e a eosinifilia, o que não ocorre em Stevens–Johnson, sendo o alopurinol o principal suspeito da reação, visto que dentre as drogas utilizadas pela paciente, esta é a mais associada á queda da função renal. Além disso houve um aumento significativo dos leucócitos, sendo solicitado uma série de

exames complementares para investigação de uma possível infecção secundária, visto que a paciente estava em tratamento imunossupressor.

Dentre os exames complementares, foram solicitados:

Endoscopia digestiva alta para avaliação do comprometimento gástrico e esofágico, visto que a paciente apresentou dois quadros de candidiase oral, evidenciando uma gastrite erosiva leve em antro, com coleta de material para biópsia. Esse quadro regrediu com o uso de fluconazol para o tratamento da monilíase.

Radiografia de tórax, visto que a ausculta pulmonar da paciente era rica, com sibilos, estertores e roncos, além da queixa de dispneia. Foi encontrado um infiltrado reticulo nodular difuso, sendo solicitada uma tomografia computadorizada para melhor avaliação.

. TC de tórax: áreas de atenuação, em vidro – fosco, espersas pelo parênquima, associadas a múltiplos pequenos nódulos centroacinares, configurando áreas de consolidação, sugerindo um processo inflamatório\infeccioso, característico de embolia séptica pulmonar. Foi iniciado o tratamento com meropenem e teicoplanina.

. USG Abdominal: hepatopatia crônica, vesícula biliar com calculo 1,9 cm.

. Ecocardiograma: aumento da dimensão diastólica do VE e AE, de modo bidimensional. FE 69. Espessamento e calcificação dos folhetos da valva mitral. Não visualizado trombos ou vegetações intracardiacas. A miocardite e endocardite foram descartadas.

. Urocultura: *S.aureus* sensível aoxacilina e vancomicina e *E. faecalis* resistente à vancomicina e sensível a amoxicilina. Hemocultura: *S.aureus*. A partir daqui foi iniciado clavulin, 1g, 8\8 horas, IV. Outras culturas e hemoculturas foram colhidas, com achados de outras bactérias, mas possibilitando a permanência do tratamento com meropenem e clavulin.

Dia 05/05 a paciente começou a evoluir com melhora da função renal e hepática e no dia 21 foi iniciado o desmame do corticoide com redução de dez mg a cada sete dias. As lesões muco cutâneas regrediram de maneira completa, sem deixar cicatrizes, ocorrendo apenas um descolamento epidérmico total na planta dos pés, mas já com nova derme formada. Devido á imunossupressão medicamentosa, M.J.A obteve algumas complicações, mas que foram abordadas e tratadas com sucesso, como explicado acima e no dia 04/07 a paciente teve alta hospitalar.

**Tabela 1: Exames laboratoriais**

| | 14/04 | 23/04 | 26/04 | 12/05 | 15/05 | 17/05 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hematócrito** | 34 | 32,8 | 39 | 27,4 | 26,9 | 26,1 |
| **Hemoglobina** | 11,6 | 4,2 | 10,5 | 9,4 | 8,9 | 8,6 |
| **Leucócitos** | 3800 | 13900 | 18600 | 10400 | 11300 | 17000 |
| **Eosinófilos** | | | | 11 | 2 | 0 |
| **Segmentados** | 69 | | | 60 | 72 | 87 |
| **Sódio** | 121 | 132 | | 134 | 137 | 132 |
| **Potássio** | 2,9 | 3,4 | | 4,5 | 4,9 | 4,3 |
| **Ureia** | 164 | 188 | 317 | 36 | 31 | 33 |
| **Creatinina** | 3,7 | 4,3 | 5,1 | 1,2 | 1,1 | 1,0 |
| **TGO** | | | | 21 | 27 | 22 |
| **TGP** | | | | 39 | 41 | 30 |
| **FA** | | | | 236 | 246 | 177 |
| **GGT** | | | | 437 | 411 | 429 |
| **PCR** | | | | 14,6 | 3,7 | 2,0 |

## DISCUSSÃO

### Patogênese:

A patogênese das síndromes de Stevens Johnson e de DRESS ainda é uma questão incerta, mas acredita-se que ela seja resultado de uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos que quando ativados pelas células apresentadoras de antígenos, liberariam uma grande quantidade interleucinas responsáveis pelas manifestações cutaneomucosas.[5,6] Diante desta dúvida quanto á fisiopatologia destas reações, foram propostas algumas teorias como:

1) Defeito no metabolismo do medicamento: metabolitos ativos como o haptenos induziria uma resposta imune devido ao déficit da enzima hidrolaseepóxida, responsável pela desintoxicação de metabólitos tóxicos, levando portanto ao acúmulo destes, causando uma perturbação celular e desencadeando uma resposta imune. Esse mecanismo é válido principalmente para as sulfonamidas, anticonvulsivantes e é mais comum na raça negra. A herança é do tipo autossômica dominante.[5,6]

2) Acetilação lenta em pessoas com predisposição genética e suscetibilidade dos linfócitos a metabolitos tóxicos.[6]

3) Mecanismos imunológicos como liberação de Interleucinas pelos linfócitos T

ativados, o que contribui para a eosinofilia.[6]

4) Reativação da infecção pelo herpes virus tipo 6 e Epstein BarrVirus: acredita-se que ambos os vírus também estejam associados á alguma interferência com a enzima hidrolaseepóxida, ou seja, ao acúmulo de metabolitos tóxicos[5,6]. Esse mecanismo foi relacionado apenas para a Síndrome DRESS, não sendo válido para as outras Reações Cutâneas Adversas á Medicamentos (RCAM), devido á semelhança entre essa síndrome e a mononucleose infecciosa, além do fato de algumas características dessa reação não ser propriamente específica de uma RCAM, como por exemplo o atraso entre a exposição medicamentosa e o inicio da sintomatologia.[7]

Além dessas teorias, a raça negra e história familiar de parentes de primeiro grau com alguma farmacodermia, são considerados fatores de risco.[11]

São sete os principais grupos de fármacos relacionados a estas farmacodermias: anticonvulsivantes aromáticos, antidepressivos, sulfonamidas e sulfonas, anti – inflamatórios, anti – infecciosos, inibidores da enzima de conversora de angiotensia e betabloqueadores. A dose dos medicamentos não tem relação com o surgimento das síndromes.[11]

Mas foram relatados casos associados ao uso de outros medicamentos além destes sete, como alopurinol, bloqueadores do canal de cálcio, ranitidina e dobutamina. Os casos mais consistentes com DRESS foram causados por anticonvulsivantes aromáticos, dapsona, salozosulfopiridina, alopurinol e minociclina. [12]

**Clínica e laboratório:**

Devido ao fato destas síndromes serem raras, há uma grande dificuldade diagnóstica dessa condição na grande maioria dos cenários médicos, com exceção dos dermatologistas, o que contribuiu para a sua alta mortalidade. Sendo assim é de grande importância o conhecimento das principais características clínicas e laboratoriais dessa síndrome, para que possa ser identificada e tratada de maneira mais precoce, na tentativa de reduzir sua taxa de mortalidade.[8,10]

O primeiro grande marco do quadro clínico da Síndrome de DRESS é o seu início tardio, cerca de duas a seis semanas, após o uso o medicamento causador. Esse fator temporal é um importante marco na diferenciação com as outras reações cutâneas adversas a drogas, porém, ao mesmo tempo, dificulta o diagnóstico justamente por ser de surgimento tardio.[6]

É marcado por uma erupção morbiliforme que pode tornar-se púrpurica, principalmente nos membros inferiores, eirtrodermia, edema facial periorbitário, que

pode desfigurar o paciente, sendo um sinal muito importante para o diagnóstico, mas que é observado em apenas 25% dos pacientes.[5] Há também a formação de vesículas, pústulas estéreis foliculares e não foliculares lesões purpúricas, lesões em alvo atípicas, artrite e artralgias.[6] Infiltração das glândulas salivares com xerostomia têm sido relatados com frequência.[12]

Em 90% dos casos o acometimento cutâneo se inicia pela face, tronco e membros superiores, com evolução subsequente para as extremidades inferiores. O exantema pode evoluir progressivamente e atingir toda a superfície corporal, resultando em eritrodermiadescamativa com a resolução do quadro.[7] Não é característico dessa Síndrome, o descolamento cutâneo [5], mas em alguns casos, como o apresentado nesse relato, possa ocorrer. Este quadro dificultou em grande parte o nosso diagnóstico, sendo suspeitado de Stevens – Johnson em alguns momentos.

O envolvimento das mucosas é raro, mas também pode aparecer em alguns casos, como o deste artigo, sob a forma de conjuntivite, queilite, eritema da faringe e hiperplasia das amigdalas. A paciente deste presente relato apresentou principalmente conjuntivite e queilite angular. Estas alterações podem permanecer semanas a meses após a interrupção do medicamente causador.[5,7]

Figura 4: A) Lesão crostosa em lábio; B) Lesões eritematosas e ulceradas na cavidade bucal; C) Lesão ulcerada na glande do pênis.[2]

A linfadenopatia, que pode estar presente em até 75% dos casos, é bilateral e simétrica, com gânglios medindo entre 1 e 2 cm. A afeção pode ser limitada ou generalizada acompanhada por dor nos gânglios cervicais, axilares e inguinais e desaparece gradualmente após a descontinuação do fármaco causal.[5,7]

O segundo marco dessa farmacodermia, se refere aos achados laboratoriais: a

hipereosinofilia, que pode atingir valores de até 20000 eosinófilos/mm³ e que surge apenas uma a duas semanas após o início da sintomatologia. A leucocitose habitualmente é marcada por níveis de leucócitos de ate 50000/mm³, frequentemente com linfócitos atípicos. É comum verificar leucopenia antes da leucocitose antes da instalação do quadro clínico. Apesar de não muito frequente, pode ser observado trombocitopenia e anemia. [6,7]

O terceiro e último marco aqui citado, que difere a Síndrome DRESS das outras farmacodermias é o seu acometimento sistêmico. Geralmente um determinado tipo de droga tem maior relação com certo órgão. Como exemplo, podemos citar o alopurinol, que está mais ligado aos danos renais. Essa associação foi encontrada na paciente deste relato de caso. O dano renal se manifesta com elevação de creatinina, hematúria microscópica, proteinúria e pode evoluir com nefrite intersticial (sua principal complicação) e até mesmo com insuficiência renal. [5,6] É essencial que se faça um acompanhamento laboratorial rigoroso, além da realização de uma ultrassonografia renal. O acometimento hepático é o mais comum e mais severo e o principal responsável pelos óbitos nesta doença. As alterações hepáticas se manifestam com elevação das enzimas hepáticas, que requerem monitorização seriada, até uma hepatite fulminante. Pode também acometer miocárdio, pulmão, tireoide e sistema nervoso, porém com menos frequência.[6]Acredita-se que esse processo esteja relacionado com a hipereosinofilia e é fato que não há relação com a intensidade do envolvimento cutâneo.[5]

É observado que certo fármaco tem maior associação com envolvimento de determinado órgão, dentre elas: alopurinol e rim; ampicilina e coração; fenitoína e fígado; carbamazepina com fígado e rim; minociclina com fígado, pulmão e coração. Além do alopurinol, a carmabazepina e a dapsona também foram associadas á danos renais. [6]

Dentro do espectro das reações cutâneas adversas às drogas, existem vários diagnósticos que serão definidos e classificados de acordo com a extensão do acometimento cutâneo. A Síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) é caracterizada por erosões mucosas e máculas purpúricas disseminadas, frequentemente confluentes, sinal de Nikolsky positivo (descolamento da pele quando se exerce uma pressão digital tangencial)[10] e destacamento epidérmico limitado a 10% da superfície corporal. A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é caracterizada por um destacamento epidérmico superior a 30%%. Um acometimento entre 10% e 30% é caracterizado como sendo a transição entre SSJ e NET. [4,8] No caso da paciente deste relato, a extensão das lesões cutâneas foi inferior á 10%, o que levou inicialmente ao diagnóstico de SSJ.

Essa síndrome é uma afecção inflamatória aguda, febril e autolimitada que dura cerca de quatro semanas, que afeta pele e membrana mucosa. Muitos autores consideram que a SSJ seja uma forma severa do eritema multiforme, que é uma entidade inflamatória de origem imunitária, caracterizada pelo surgimento de lesões eritematosas na pele e vesicobolhosas nas mucosas.[1] Tem início súbito com febre, mal estar, cefaleia, mialgia, artralgia e odinofagia. As lesões da Síndrome de Stevens–Johnson são do tipo erupção bolhosa que evolui com rompimento da bolha, resultando na formação de pseudomembrana, seguida por ulcerações e fissuras sangrantes. O local mais acometido é a mucosa oral, o que torna extremamente doloroso a abertura da boca, dificultando a alimentação. Além da boca, outros orifícios como narinas, vagina, ânus e conjuntiva também podem ser acometidos por erupções hemorrágicas, levando a quadros graves, como uma vaginite erosiva. O acometimento ocular é caracterizado por uma conjuntivite bilateral com adesão das pálpebras e que pode levar á formação de um simbléfaro (oclusão adesiva entre a pálpebra e o globo ocular). Dentre as principais complicações encontram-se a sepse, pneumonia, que podem levar a óbito e ceratoconjuntivite, que pode prejudicar a visão devido á lesões na córnea.[2,3]

**Diagnóstico:**

O diagnóstico da Síndrome DRESS é baseado em alguns critérios propostos por alguns estudiosos, sendo os mais utilizados e mais citados nos artigos, aqueles sugeridos por Boucquet e colaboradores e pelo grupo RegiSCAR. Mas antes é de fundamental importância, a exclusão de outras infecções graves, doenças neoplásicas, autoimunes ou do tecido conjuntivo.[6,11]

Tabela 2. Critérios diagnósticos para a síndrome de DRESS[6]

| **Bocquet et al** | **RegiSCAR** | **JSCAR** |
|---|---|---|
| Erupção cutânea relacionada a fármacos* | Erupçãocutâneaaguda* | Erupção maculopapular após três semanas do início do tratamento com algum fármaco |
| Anormalidades hematológicas*: Eosinófilos $\geq$ 1,5 x $10^9$ /L; Linfócitos atípicos | Hospitalização* | Sintomas clínicos persistentes depois da descontinuação do fármaco causal |

| | | |
|---|---|---|
| Envolvimento sistêmico*: Adenopatias ≥ dois cm de diâmetro; Hepatite com elevação de transaminases ≥ duas vezes o normal; Nefrite intersticial; Pneumonite Intersticial; Miocardite. | Suspeita de reação causada por fármacos*<br>Febre > 38ºC**<br>Crescimento de gânglios linfáticos em dois ou mais sítios** | Febre > 38ºC<br>Anormalidades hepáticas ( ALT>100 U/L) ou afecção de outros órgãos<br>Anormalidades leucocitárias: Leucocitose (> 11 x $10^9$/L); Linfócitos atípicos (> 5%); Eosinofilia (> 1,5 x $10^9$/L); |
| | Acometimento de um ou mais órgãos internos**; Anormalidades hematológicas**: linfocitose ou linfopenia, eosinofilia, trombocitopenia | Linfadenopatia<br>Reativação do Herpes Vírus - 6 |

Bocquet et al: *Os três critérios são necessários para o diagnóstico. RegiSCAR: *Critérios necessários para o diagnóstico, **três dos quatro critérios são necessários para o diagnóstico. J-SCAR: A Síndrome de DRESS clássica se define pela presença de sete critérios, a Síndrome de DRESS atípica se define pela presença dos primeiros cinco critérios. Baseada emHusain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J AmAcadDermatol 2013; 68: 1-14

Diante da suspeita da síndrome, alguns autores como Descamps e colaboradores, propuseram que fosse realizado um série de exames no momento da admissão desse paciente e durante seu acompanhamento, pelo menos duas vezes por semana. Na admissão devem ser realizados: hemograma completo, ALT, AST, bilirrubina total, GGT, fosfatase alcalina, sódio, potássio, creatinina e depuração de creatinina, proteína urinária de 24h e contagem de eosinófilos urinários, CPK, LDH, ferritina, triglicérides, cálcio e PTH, glicemia, TAP e TTPA, lipase, eletroforese de proteínas, proteína c-reativa, PCR quantitativo para HHV-6, 7, EBV e CMV, hemocultura, fator anti-nuclear. Durante o acompanhamento solicitar: hemograma completo, ALT, AST, creatinina, LDH, outros exames laboratoriais de acordo com as alterações encontradas nos exames de admissão. Acompanhamento evolutivo: PCR quantitativo para HHV-6, 7, EBV e CMV, hemograma completo, ALT, AST, fosfatase alcalina, creatinina, LDH, ferritina e triglicerídeos.[11]

A biópsia cutânea revela queratinócitos apoptoicos, vacuolização basal focal e um

infiltrado linfocitário associado a eosinofilia na superfície dérmica e perivascular. Porém é um exame inespecífico, sendo pouco significativo para o diagnóstico.[6]

Diversos métodos diagnósticos foram tentados com o objetivo de encontrar um meio mais eficaz para tal fim, entre eles foi avaliado o teste de contato epicutâneo, visando identificar uma reação de hipersensibilidade retardada dependente de um fármaco. Neste teste, o fármaco e diluído e aplicado no dorso do doente e reação é avaliada após 48 a 96 horas. Se surgir inflamação local, o teste é considerado positivo. Para que o teste seja otimizado, deve ser realizado dois a seis meses após a resolução da sintomatologia.[13] Os valores preditivos positivos e negativos deste teste, ainda não foram devidamente determinados. Foi feito um estudo, por Santiago e colaboradores, com 56 pacientes. Destes, apenas 18 apresentaram reação aos fármacos, sendo que 17 devido á antiepilépticos e um devido ao tenoxicam. Do grupo dos antiepilépticos, a carbamazepina foi responsável por 13 das 17 reações encontradas. Os testes realizados com alopurinol, foram negativos em todos os pacientes apresentados a essa droga. Concluiu-se que este teste, apesar de muito útil, seguro e de fácil realização, não é efetivo para todas as drogas, além de que o diagnóstico só é feito de maneira tardia, não sendo portanto totalmente eficaz para o diagnóstico desta Síndrome.[7,12]

Vem sendo estudado a sensibilidade e especificidade, de marcadores genéticos, como a genotipagem do HLA, poder ser usada como uma ferramenta de triagem para a identificação daquelas pessoas suscetíveis a reações de hipersensibilidade frente ao uso de determinado medicamento. Esse estudo fornece para o futuro uma forte base para a prevenção de DRESS em pacientes potencialmente suscetíveis.[12]

Na SSJ também não existe um teste diagnóstico específico, logo, de acordo com as mais diversas literaturas, deve ser levado em conta as características das lesões cutâneas, sua expansão e locais de acometimento diante da exposição de certos medicamentos.[1] O hemograma pode revelar leucocitose inespecífica ou então alguma infecção bacteriana sobreposta. Na suspeita de infecção subjacente, cultura de sangue, urina e ferida devem ser solicitadas. Os níveis séricos do fator de necrose tumoral-alfa, receptor solúvel da IL-2, da IL-6, e da proteína C reativa estão tipicamente elevados nos pacientes com SSJ; no entanto, nenhum destes testes sorológicos é usado rotineiramente para diagnosticar SSJ. [13]

Diferente da síndrome de DRESS, a biópsia de pele é um exame complementar e definitivo. A histologia revela derme com mínimo infiltrado de células inflamatórias, predomínio de linfócitos T CD4+, e necrose da epiderme. A junção derme-epiderme

mostra alteração vacuolar a bolhas subepidérmicas. O infiltrado dérmico é superficial e na maior parte perivascular e, na microscopia eletrônica, a conjuntiva revela metaplasia epitelial escamosa, rompimento vascular e reduplicação. Os testes de provocação não são indicados, considerando que a exposição ao agente pode desencadear um novo e mais grave episódio da SSJ.[14]

Por ser considerada uma emergência dermatológica de elevada morbimortalidade e de difícil diagnóstico na prática clínica diária da grande maioria dos médicos, é importante que diante da presença de lesões cutâneo- mucosas em pacientes que estejam em uso de algum medicamento, principalmente os já aqui citados, a referência hospitalar seja feita de maneira imediata. Dessa forma, impõe-se ao médico de família, clínicos gerais e especialistas das mais diversas áreas, a necessidade de reconhecer não só as patologias dermatológicas mais frequentes como doenças exantemáticas e reações alérgicas, mas também emergências dermatológicas potencialmente fatais.[10]

O acompanhamento dos doentes em ambas as Síndromes após a resolução do quadro agudo é imprescindível, tendo em conta os indícios que apontam para uma maior incidência de patologia autoimune neste período.[7]

**Diagnóstico diferencial:**

O diagnóstico diferencial tanto de DRESS quanto de Stevens–Johnson inclui as mais diversas farmacodermias, como: exantema maculopapular, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática aguda generalizada, dermatite do linfoma, a linfadenopatiaangio-imunoblástica, exantemas virais, sífilis secundária, gengivoestomatite herpética, síndrome da pele escaldada estafilocócica, doença enxerto *versus* hospedeiro, vasculites enecrólise epidérmica tóxica.[14,15] Esta última tem as mesmas lesões apresentadas na SSJ, porém o que as diferencia é a extensão da superfície corporal acometida, sendo inferior a 10% para Stevens – Johnson e maior ou igual a 30% para NET. Eosinofilia, linfócitos atípicos, linfocitose com leucopenia, danos renais e hepáticos são característicos de DRESS, não sendo encontrados nas outras farmacodermias. A pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) é outro dos diagnósticos diferenciais a colocar, mas aqui as pústulas predominam nas pregas cutâneas e não nas mucosas ou diversas superfícies corporais.[5]

**Tabela 3: Diferente características das SCAR [7]**

| | DRESS | SJS\NET | AGEP | ERITRODERMIA |
|---|---|---|---|---|
| **Instalação da erupção cutânea após exposição ao fármaco** | 2 a 6 semanas | 1 a 3 semanas | 48 horas | 1 a 3 semanas |
| **Duração da erupçãocutânea** | Váriassemanas | 1 a 3 semanas | <1 semana | Váriassemanas |
| **Febre** | +++ | +++ | +++ | +++ |
| **Manifestaçõescutâneas e mucosas** | Edema facial, exantema maculopapuloso, eritrodermiadescamativa, pústulas, vesículas e lesões em alvo atípicas | Exantema maculopapuloso, lesões em alvo atípicas, erosões mucosas vesico bolhosas, descolamentos epidérmicos | Exantema maculopapuloso, pústulas, vesículas, raras lesões em avlo atípicas | Eritema e edema em mais de 90% da superfície corporal, que progride para descamação |
| **Histopatologia do tecidocutâneo** | Infiltradolinfocítico perivascular | Necroseepidérmica | Pústulasepidérmicas | Inespecífica |
| **Adenopatias** | +++ | - | + | + |
| **Histopatologia dos gânglioslinfáticos** | Hiperplasialinfoidebenigna | - | - | Semalterações |
| **Hepatite** | +++ | ++ | ++ | - |
| **Envovlvimento de outros órgãos internos** | Nefriteintersticial, pneumonia, miocardite e tireoidite | Nefrite tubular e necrose traqueobrônquica | Possível | Possível |
| **Neutrofilia** | + | - | +++ | + |
| **Hipereosinofilia** | +++ | - | + | + |
| **Linfocitoseatípica** | + | - | - | + |
| **Mortalidade** | 10 a 20% | 5 a 50% | 5% | 5 a 15% |

**Tratamento e prognóstico:**

O ponto mais importante para o início do tratamento da Síndrome de DRESS é a suspensão imediata dos medicamentos que possam estar envolvidos, porém não é raro

que alguns sintomas persistam por um tempo mesmo após a suspensão dos fármacos. A terapia medicamentosa consiste basicamente no uso de corticoides tópicos e sistêmicos. A terapia de escolha é a prednisona na dose de 0,5-1,5 mg/kg/dia, por quatro a oito semanas, com redução gradual ao longo de três a seis meses, para evitar recaída após a estabilização clínica e laboratorial. [12]Em caso de refratariedade deve-se optar pela realização dos pulsos de metilprednisolona, 3mg/kg, EV, por três dias. As lesões cutâneas respondem bem aos corticoides tópicos, ficando o uso oral para os casos em que há acometimento de vários órgãos. A imunoglobulina IV e também podem ser utilizadas junto dos corticoides em casos mais graves.[5,6]

O prognóstico de DRESS conta com uma mortalidade em torno de 10% a 20%, sendo a lesão hepática a principal responsável por essa taxa. Cinco fatores devem ser observados nos primeiros trinta dias do quadro, sendo três no momento da admissão e dois no momento máximo da enfermidade, pois eles foram considerados determinantes do prognóstico. São eles, respectivamente: FC> 90; Leucocitose >12000; FR>20; coagulopatia; sangramento do tubo digestivo. [6]

O tratamento da Síndrome de Stevens–Jhonson, também tem como ponto fundamental, a suspensão imediata do fármaco agressor. As opções terapêuticas são bastante limitadas e ainda controversas. O uso de corticoesteróides, embora frequente, não demonstrou resposta satisfatória em alguns casos. Eles devem ser administrados somente nas primeiras 48 horas de início do quadro, não sendo benéfico após esse período, por retardar a epitelização, aumentar o catabolismo proteico e o risco de infecções.[15] Tanto pra SSJ quanto para NET, a terapêutica é bastante semelhante á de pacientes queimados. Todos devem ser submetidos á biópsia cutânea, para confirmação diagnóstica, e em casos de lesões extensas, observados em UTI, isolamento e ambiente aquecido. Devido á dificuldade de alimentação, de ingestão de líquidos e á grande perda proteica e calórica, a reposição de fluidos deve ser feita por via endovenosa e a alimentação por sonda nasogástrica.[1,8]

Não existe consenso quanto aos cuidados com a pele, mas no geral é recomendado que se façam compressas com soro fisiológico nos locais feridos, uso de antissépticos e se necessário debridamento cirúrgico. Para as lesões da mucosa oral é recomendado que se realize um bochecho com água boricada (ação antisséptica), três vezes ao dia, neomicina creme 0,5% , prednisona 20 mg e betametasona 0,1%.[1] O dano ocular exige um exame diário por um oftalmologista, além da lavagem com solução fisiológica e instilação de colírio a cada duas horas. Além disso medidas como mudança

de posição para evitar úlceras de pressão e medicamentos para dor e ansiedade também devem ser realizados.[13,16]

Em caso de redução brusca da temperatura, queda do estado geral ou aumento das bactérias de uma mesma cepa cultivadas na pele, está indicado o início dos antibióticos, devem-se levar em conta que nos primeiros dias há um predomínio de *Staphylococcus aureus* e posteriormente de gram negativos e *Candida albicans*.[8]

A N- acetilcisteína e a pentoxifilina vem cada vez mais sendo utilizadas, visto que possuem importantes propriedades. A primeira, usada por quatro a sete dias, é capaz de repor as capacidades antioxidantes do organismo e inibir reações imunitárias mediadas por citocinas, e a segunda, na dose de 400 a 800 mg, de oito em oito horas, por sete a 14 dias, para diminuir os níveis do fator de necrose tumoral alfa e prevenir a evolução do quadro.Como em ambas as síndromes pode haver a ocorrência de prurido intenso, é recomendado o uso de anti–histamínicos tópicos de primeira geração como hidroxizina.[1,4]

Devido ao fato de que a base patogênica dessas síndromes partem de um mesmo espectro e a clínica ser bastante semelhante, vem sendo estudados alguns casos onde há a possibilidade de coexistência de duas farmacodermias em uma mesma paciente.[16] Porém este assunto ainda é bastante controverso e motivo de discussão em vários foros de dermatologia. A paciente deste presente relato apresentou lesões mucocutâneas principalmente em boca, olhos e vagina e descolamento epidérmico, achado bastante característicos de Stevens Johnson. Porém com a evolução do quadro, houve dano renal, hepático e intensa eosinifilia o que favoreceu o diagnóstico de DRESS, mostrando uma certa associação das principais manifestações de cada síndrome.

## CONCLUSÃO

Diante dos dados epidemiológicos aqui relatados, fica evidente que as síndromes aqui descritas são relativamente raras e de morbimortalidade potencialmente significativas. Deve-se, portanto, atentar para a grande importância do reconhecimento precoce e da capacidade de diferenciação entre as síndromes através de suas características clínicas e laboratoriais, por todos os médicos das mais diversas áreas, visto que são consideradas emergências dermatológicas, necessitando de rápido tratamento hospitalar e que apesar da base fisiopatológica ser a mesma, o manejo terapêutico possui significativas diferenças, já que na Síndrome de DRESS, a base terapêutica é a corticoterapia e em Stevens–Johnson, os corticoides são eficazes apenas

nas 48 horas iniciais do quadro.

## REFERÊNCIAS


1. Albuquerque ACL, Soares MSM, Costa LJ, Carvalho SHG, Silva DF. Eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson: relato de casos. Rev Saúde Ciên. 2011; 2(1): 47-54.
2. Falcão PGCB, Santos TS, Avelar RL, Antunes AA, Pita Neto IC, Dourado E. Síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de antimicrobiano. ROG. 2008; 56(3): 337-340.
3. Emerick MFB, Rodrigues MMT, Pedrosa DMAS, NovaesI MRCG, Gottems LBD. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. RevBrasEnferm. 2014; 67(6): 898-904.
4. Meira Júnior JD, SouzaI JT, ToniolloI CF, StolF HO. Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de StevensJohnson: emergência em dermatologia pediátrica. Diagn Tratamento. 2015; 20(1): 8-13.
5. Lobo I, ferreira M, velho G, sanches M, Selores M. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (Síndrome RESS). Acta Med Port. 2008; 21: 367-372.
6. Garza JO, Garza SSO, Villarreal JDM, Moreno LEB, González GAG, Candian JO. Reacción por drogas coneosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. RevMed Chile. 2015; 143: 577-583.
7. Garcia, JP. Drugreactionwitheosiniphiliaandsystemicsymptoms: uma toxidermia alarmante e potencialmente fatal. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2014; 22: 1- 44 [Acesso em: 17 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/30499/1/TESE%20-%20DRESS.pdf>.
8. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson &necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). AnbrasDermatol. 2004; 79(4): 471-488.
9. Oliveira FL, Silveira LKCB. Síndrome Dress: emergência e desafio diagnóstico. RBM RevBras Med. 70(3): 10-13. [Acesso em: 17 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5329.
10. Rocha D, Rafael A, Sousa S. Síndroma de Stevens-Johnson: a importância do reconhecimento pelo médico de família. RevPortMed Geral Fam. 2017; 33: 284-8
11. Marín JA, Ortega MA, Sánchez IP, Pacheco JA. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. Biomédica. 2017; 37: 150-7.
12. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. AnBrasDermatol. 2012; 87(3): 435-49.
13. Bulisani ACP; Sanches GD; Guimarães HP; Lopes RD; Vendrame LS; Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. RBTI. 2006; 18(3): 292-297.

14. CHOUDHARY S, McLEOD M, TORCHIA D, ROMANELLI P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. The J ClinAesthDermatol. 2013; 6(6): 31-37.
15. Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, Bandyopadhyay D, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. Indian J DermatolVenereolLeprol. 2017; 83(30): 312-316. [Acesso em: 13 de agosto de 2018]. Disponível em: http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=3;spage=312;epage=316;aulast=Mohanty.
16. Reales CH, Pérez yAP, Fernández RS. Toxicodermias graves: ¿existenlas formas combinadas? ActasDermosifiliogr. 2016; 107(1): 23-33.

# REARRANJO COMPLEXO DO CROMOSSOMO 8 – RELATO DE CASO E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

## *COMPLEX REARRANGEMENT OF CHROMOSOME 8 – A CASE REPORT AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION*

***Caio F. Tardim[a]; Isaías S. de Paiva[b]***

Descritores: Rearranjo Complexo, Cromossomo 8, Malformações congênitas.
Keywords: Complex rearrangement, Chromosome 8, Congenital malformations.

**RESUMO**

**Introdução:** O rearranjo do cromossomo 8 é um caso raro na literatura e pouco conhecido pelos clínicos devido à baixa incidência na população. Aproximadamente 23 casos de rearranjo complexo do cromossomo (RCC) envolvendo o cromossomo 8 com outros cromossomos foram descritos e somente um relato de RCC em 8p (braço curto do cromossomo 8). O fenótipo varia de normal a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, dismorfias (microcefalia e polidactilia) e riscos de abortos espontâneos. **Objetivo:** relatar um paciente com rearranjo complexo do cromossomo 8. **Métodos:** Estudo descritivo constando de relato de caso. **Resultados:** Paciente do caso, com de 1 ano de idade, encaminhado aos 34 dias de vida por cardiopatia congênita (CIA e CIV), micrognatia e camptodactilia. Filho de pais não consanguíneos. Mãe com 36 anos na gestação. Gesta V. Para II. Aborto III. Parto cesáreo, no termo, sem asfixia e adequado para Idade Gestacional. Evolução com atraso do DNPM e hipotonia. **Discussão e considerações finais:** O probando apresenta atraso do DNPM, hipotonia, surdez neurossensorial, cardiopatia congênita, fenótipo Marfanóide, dismorfias faciais e corporais com camptodactilia . Array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization* – Hibridização Genômica Comparativa baseada em microarray) identificou rearranjo complexo do cromossomo 08 com deleções e duplicações, justificando o fenótipo. O RCC deste paciente é único e não descrito na literatura.

[a] Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.
[b] Prof. do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

## ABSTRACT

**Introduction**: The rearrangement of chromosome 8 is a rare case in the literature and known by clinicians because of the low incidence in the population. Approximately 23 cases of complex rearrangement chromosome (CRC) involving chromosome 8 with other chromosomes were described and only a single report of CRC in 8p (short arm chromosome). The phenotype varies from normal to delayed neuropsychomotor development (NPMD), intellectual deficiency, dysmorphia (microcephaly and polydactyly) and risks of miscarriages. **Objective:** to report a patient with complex rearrangement of chromosome 8. **Methods:** A descriptive study with a case report. **Results:** Case pacient, 1 year old, referred at 34 days of life due to congenital heart disease (CIA and CIV), micrognathia and camptodactyly. Son of non-consanguineous parents. Mother, with 36 years in gestation. Gesta V. Parity II. Abortion III. Cesarean delivery, at term, without suffocation and suitable for gestational age. Delayed evolution of NPMD and hypotonia. **Discussion and final considerations:** The proband presents with delayed NPMD, hypotonia, sensorineural deafness, congenital heart disease, Marfanoid phenotype, facial and body dysmorphism with camptodactyly. Array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization)* identified complex rearrangement of chromosome 08 with deletions and duplications, justifying the phenotype. The RCC of this patient is unique and not described in the literature.

## INTRODUÇÃO

Rearranjos cromossômicos complexos (RCC) são mutações bastante raras que envolvem a troca de material genético de dois ou mais cromossomos, ou mesmo envolvendo um único cromossomo, que resultam de translocações, deleções, inserção e inversão, podendo ser de origem familiar ou um evento *de novo* (1, 2).

Os RCCs englobam vários tipos de eventos e em geral podem ser divididos em rearranjos balanceados e não-balanceados. Rearranjos balanceados mudam a ordem dos genes cromossômicos, porém não há duplicação nem deleção de segmentos cromossomos. Há dois tipos de rearranjos balanceados, as translocações e as inversões. Nos rearranjos não-balanceados, há alteração na dosagem gênica com perda ou ganho de número de cópias. Nas não-balanceadas pode ocorrer deleção, duplicação, cromossomos em anel, isocromossomos, cromossomos dicêntricos e cromossomos marcadores. Enquanto translocações balanceadas recíprocas entre dois cromossomos são comuns acontecendo em cada 1 a 600 pessoas, os RCCs são infrequentes (2). Os

RCCs são raros em humanos e apresentam alto risco de produzir gametas desbalanceados (1).

RCCs compatíveis com a vida são raros em seres humanos. Relatos de mães saudáveis com RCC que envolvem o cromossomo 8 implicam em deleções cromossômicas parciais em seus filhos e fenótipos até mesmo associados a síndromes já conhecidas na literatura e outras patologias (3). Outros casos analisados resultaram em pacientes fenotipicamente normais, mas que apresentaram falhas na reprodução ou abortos espontâneos (2, 4). Ou seja, um RCC balanceado pode ser desconhecido por pacientes que não apresentam fenótipos associado. O estudo dos pontos de quebra do RCC revela a sua complexidade e pode fornecer informações sobre o mecanismo de reparo que contribuiu para a sua formação correlacionando o tipo do rearranjo e fenótipo associado (5).

O diagnóstico dos RCCs é feito por Array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization* – Hibridização Genômica Comparativa baseada em microarray)(4). Na análise de RCC a aplicação do Array-CGH tem permitido não somente detectar alterações submicroscópicas nos pontos de quebra, mas também alterações distantes a ele inclusive em cromossomos que não participaram diretamente do rearranjo.

Os RCCs são condições genéticas raras e o modo como ele ocorre pode determinar fenótipos individualizados, sendo rara a ocorrência de dois casos exatamente iguais. Assim, o estudo do tipo de rearranjo, dos pontos de quebra e dos genes envolvidos com número de cópias alterados (deletados, duplicados ou triplicados) em cada caso, deve ser cuidadosamente avaliado e publicado pelo potencial de acréscimo ao conhecimento (6).

Aproximadamente 255 casos de RCCs envolvendo três ou mais cromossomos foram relatados até 2017(2). RCCs envolvendo o cromossomo 8 com outros cromossomos autossômicos foram descritos em 23 relatos (1-3, 6-22). Relatos de RCC exclusivamente do cromossomo 8 foi descrito em apenas um relato e mesmo assim limitado ao braço curto (8p) (5).

No Ambulatório de Genética da UNIFESO, um lactente está em acompanhamento com diagnóstico citogenético e por Array-CGH de rearranjo complexo do cromossomo 8, consistindo em um RCC não descrito previamente.

## FUNDAMENTOS

Rearranjos cromossômicos complexos (RCC) são condições genéticas muito

raras e se caracterizam pela troca de material genético entre dois ou mais cromossomos, ou mesmo envolvendo um único cromossomo, que resultam de translocações, deleções, inserção e inversão, podendo ser de origem familiar ou um evento *de novo* (1, 2). RCCs são alterações estruturais que envolvem dois ou mais cromossomos em pelo menos três pontos de quebras. Aparentemente os RCCs balanceados variam de três trocas simples entre três cromossomos, até translocações complexas envolvendo vários cromossomos e múltiplos intervalos (3).

As translocações balanceadas recíprocas entre dois cromossomos são comuns acontecendo em cada 1 a 600 pessoas, enquanto os RCCs são condições muito raras(3). Não encontramos na literatura dados epidemiológicos sobre sua real prevalência.

Os RCCs podem ser balanceados e desbalanceados. Nos rearranjos não-balanceados, há alteração na dosagem gênica com perda ou ganho de número de cópias e pode ocorrer deleção, duplicação, cromossomos em anel, isocromossomos, cromossomos dicênctricos e cromossomos marcadores (1). Os indivíduos com RCCs considerados balanceados geralmente são fenotipicamente normais, mas podem apresentar infertilidade, abortos recorrentes ou anomalias congênitas em recém-nascidos como consequência de falha meiótica ou de segregação desequilibrada dos cromossomos na gametogênese (1, 2, 7, 8). A maioria dos portadores de RCCs femininos fenotipicamente normais são investigadas devido a abortos recorrentes ou após o nascimento de uma criança anormal (1).

A transmissão familiar de RCCs é mais frequentemente observado em mulheres do que em homens (1, 2, 6). Os RCCs familiares tendem a ter menos cromossomos envolvidos e menos pontos de quebra do que os RCCs de novo (6).

Aproximadamente 70% dos RCC são detectados em indivíduos fenotipicamente normais, 25% em pacientes com anomalias congênitas e/ou deficiência intelectual e de 5% a 10% são detectados durante o diagnóstico pré-natal (2). A descrição fenotípica de fetos portadores de RCCs investigados por meio de técnicas citogenéticas moleculares como FISH e array CGH pode contribuir para melhorar e personalizar o aconselhamento genético no diagnóstico pré-natal (9). Os RCCs são freqüentemente observados também em células tumorais, especialmente em malignidades hematológicas (9).

O diagnóstico dos RCCs é feito por uma combinação de diferentes técnicas citogenéticas e moleculares. O estudo citogenético é complementado com hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (23) e/ou Array-CGH (4). A FISH constitui uma técnica

eficiente na caracterização dos rearranjos (3, 6). O Array-CGH proporciona vantagens por detectar a maioria dos desequilíbrios cromossómicos microscópicos e sub-microscópicos, fornecendo informações do tamanho e posição de seguimentos cromossomicos duplicados ou deletados (1).

O cromossomo humano 8 tem tamanho de 146 Mb e representa entre 4,5 a 5% do genoma e contém cerca de 700 genes. A Figura 1 mostra o ideograma do cromossomo 8. O braço curto do cromossomo 8 (8p) humano é propenso a rearranjos recorrentes, com eventos de inversão, duplicação e deleção. A propensão a esses rearranjos recorrentes deve-se à arquitetura genômica característica contendo repetições de baixo número de cópias (LCRs – do inglês *Low Copy Repeats*) e polimorfismos comuns de inversão entre os agrupamentos de genes do receptor olfativo (OR)(24). Cada um desses rearranjos recorrentes está associado a diferentes manifestações clínicas (5). Estudos posteriores mostraram que 8p contém outras LCRs distais aos agrupamentos do gene *OR*. Essas repetições foram denominadas MYOM2-REP com base em sua proximidade com o gene MYOM2. Essas repetições, em associação com as repetições de OR podem ser a causa de rearranjos com eventos de duplicação e triplicação (25).

Em familiares com RCCs são relatados 48% de abortos espontâneos, 18% de fenótipos alterados em descendentes e 50% dos descendentes também foram portadores de CCRs. A transmissão familiar de RCCs é mais bem demonstrada em mulheres do que em homens, porque estes são geralmente inférteis. A infertilidade masculina como causa cromossômica já é bem estabelecida. Em homens que sofrem de azoospermia não obstrutiva existe o risco de 15% de esse quadro advir de anormalidades cromossômicas, como aneuploidias e também de rearranjos estruturais raros como os RCCs (26). Em homens a segregação meiótica anormal pode induzir uma espermatogênese tambémanormal (1).

Aproximadamente 255 casos de RCCs envolvendo três ou mais cromossomos foram relatados até 2017 (2). RCCs envolvendo o cromossomo 8 com outros cromossomos autossômicos foram descritos em 23 relatos (1-3, 6-22). O fenótipo varia de normal a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual (DI), dismorfias (microcefalia e polidactilia) e riscos de abortos espontâneos (1, 2). O RCC exclusivamente do cromossomo 8 e limitado ao braço curto (8p) foi relatado em apenas um artigo (5).

Os estudos que relatam RCCs envolvendo o cromossomo 8 com outros

cromossomos serão comentados a seguir.

Viaggiet al.(1) descrevem um RCC envolvendo os cromossomos 1, 4 e 8, caracterizadopor uma inserção de um segmento do cromossomo 1 em 8q, uma translocação entre os cromossomos 4 e 8, e uma deleção de 12 Mb envolvendo bandas de 8q23.1 a 8q24.11. O fenótipo do probando consistia demicrocefalia, dismorfias faciais (fissuras palpebrais retas, ponte nasal plana, nariz bulboso, filtro longo, queixo pontudo, orelhas retroposicionadas), polidactilia pré-axial, duplicação da falange distal do segundo quirodáctilo, pé torto congênito e aplasia tibial na perna direita. Estudos de imagem mostraram Comunicação Interatrial, dilatação pélvica renal bilateral e dilatação dos ventrículos laterais.

Trpchevska et al.(2) descreveram um RCC envolvendo os cromossomos 1, 8 e 11 com três pontos de quebra em 1p31, 8q13 e 11q23,detectado em uma paciente fenotipicamente normal que apresentava abortos de repetição.

Guilherme et al.(3) relataram um criança com RCC com nove pontos de quebra envolvendo os cromossomos 3, 6, 8 e 14 e ainda uma deleção de 0,6 Mb em 14q24.1, que evoluiu com atraso do crescimento e do desenvolvimento, características dismórficas, anomalias do sistema nervoso central (paquigiria, hipoplasia do corpo caloso e cerebelo), redução acentuada na ossificação da abóbada craniana, esclerose da base do crânio e cardiopatia.

BATISTA et al.(6) descreveram um RCC envolvendo os cromossomos 7, 8 e 13 que foi detectado em uma mulher fenotipicamente normal e no seu filho que apresentava deficiência intelectual, baixa estatura, microcefalia, dismorfias faciais (fronte ampla, fissuras palpebrais curtas, ponte nasal alta, hipoplasia de face média, micrognatia).

Karmous-Benailly et al.(7) descreveram um RCC envolvendo os cromossomos 8, 10, 11 e 16 em paciente com malformação congênita e atraso no desenvolvimento. A mãe, saudável, portava o RCC envolvendo os quatro cromossomos com seis pontos de quebra, três translocações e uma inserção. O filho tinha um RCC com deleção intersticial de 10p12.3 a 10p14.

Os outros 18 estudos relatam também RCC do cromossomo 8 com outros cromossomos. O fenótipo varia de normal a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual (DI), dismorfias (microcefalia e polidactilia) e riscos de abortos espontâneos (1, 2).

O único artigo que aborda um rearranjo exclusivo do cromossomo 8 foi descrito por COOKE et al.(5) que relataram uma criança de 4 anos de idade com um RCC de 8p.

A probanda nasceu no termo, Pequena para Idade Gestacional (PIG), e apresentou complicações perinatais com evento de trombose cerebral. Evoluiu com atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, crises convulsivas complexas parciais e infecções respiratórias recorrentes. Estudo de imagem do SNC mostrou atrofia cortical leve e variante de Dandy-Walker. O fenótipo parcial consistia de fissuras palpebrais oblíquas ascendentes, pregas epicânticas, columela baixa com hipoplasia de alae nasal, filtro labial liso, lábio superior fino, palato alto arqueado e clinodactilia bilateral. O RCC do probando consistia de uma deleção distal de 6,3 Mb abrangendo a região 8p23.1-pter, um segmento normal de 5,3 Mb em 8p23.1, seguido por duplicação de 12 Mb em 8p23.1-8p21.

A síndrome de recombinação do cromossomo 8, também conhecida como síndrome do Vale de São Luiz (*San Luis Valley sundrome*) relatada na literatura, está relacionada ao cromossomo 8, mas não configura um RCC. PICKLER et al.(27) analisaram 12 pacientes, destacando o manejo da deficiência intelectual, das cardiopatias e problemas ortopédicos para melhorar a qualidade de vida. Recombinação desbalanceada do cromossomo 8 com duplicação parcial 8q, herdada da mãe que tinha inversão pericêntrica(8)(p23.1q22.1), foi relatada em uma menina hispânica com múltiplas anomalias congênitas, incluindo Tetralogia de Fallot e dismorfias menores (28). Em pacientes com recombinação do cromossomo 8, a Tetralogia de Fallot constitui cerca de 40%, as cardiopatias conotruncais cerca de 55% (29).

A síndrome Tricorrinofalangetipo tipo II (TRPS II) (OMIM #150230) também conhecida como síndrome de Langer-Giedion (30) é uma síndrome de genes contíguos em 8q24.1 e por isto será considerada. É causada por perda de cópias funcionais dos genes TRPS1[a] e EXT1[b]. A síndrome TRPS II combina as características clínicas da síndrome Tricorrinofalangeal tipo I (OMIM #190350) e múltiplas exostoses tipo I (OMIM #133700), que são causadas por mutações nos genes TRPS1 e EXT1, respectivamente. É uma condição caracterizada por malformações ósseas e articulares, exostoses[c] múltiplas dos ossos longos, microcefalia, dismorfias faciais distintivas, deficiência intelectual e anormalidades da pele, cabelo, dentes, glândulas sudoríparas e unhas. O fenótipo facial é caracterizado por face pequena, nariz bulboso com *notching* da alae

[a] Gene TRPS1 (OMIM *604386) – *Zinc Finger Treanscription Factor TRPS1,* em 8q23.3.
[b] Gene EXT1 (OMIM *608177) – Exostosin Glycosyltransferase 1, em 8q24.11.
[c] Exostose: crescimento ósseo benigno que ocorre durante a fase de crescimento ativo do osso. Origina-se de uma célula da placa de crescimento que se implanta em local inadequado e cresce lateralmente.

nasal, fissuras palpebrais oblíquas para cima, sobrancelhas largas e esparsas, filtro nasolabial longo, único e proeminente, macrostomia, lábios finos, micrognatia, e orelhas grandes e em abano e crescimento anormal dos dentes. O cabelo é geralmente crespo, fino e esparso e em alguns casos nenhum pelo no corpo pode ser encontrado. Anormalidades osteoarticulares incluem cifoescoliose, escápula alada desvio ulnar das falanges terminais dos quirodáctilos, acompanhadas pela intumescência das articulações intralangianas. A pele redundante é um achado característico da infância, podendo estar presente desde o nascimento e regride com a idade. Nos estudos radiológicos, observam-se epífises em formato de cone que tornam-se evidentes de 3 a 4 anos de idade (2, 8, 31). A exostose múltipla ocorre mais frequentemente na infância e envolve geralmente os ossos longos, podendo ocorrer também em escápulas, costelas e ossos pélvicos. A deficiência intelectual ocorre em 70% dos casos.

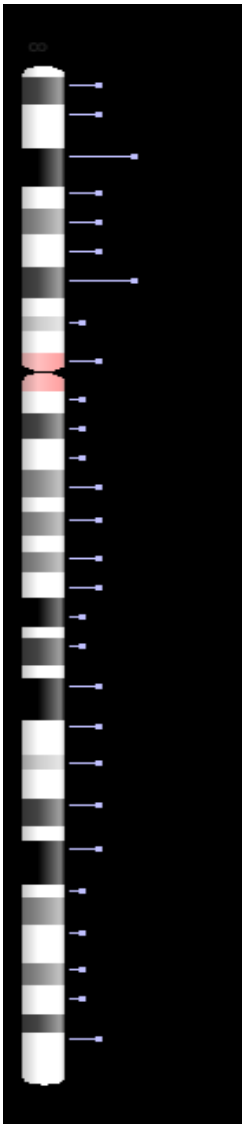


Figura 1- Ideograma do cromossomo 8. Fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/gdp

## OBJETIVOS

**Primário:** Relatar uma criança com diagnóstico de RCC do cromossomo 8.

**Secundário:** Discutir a relação genótipo-fenótipo.

## MÉTODOS

Estudo descritivo constando de relato de caso. Os dados para a descrição do caso foram obtidos através de consulta ao prontuário do probando no ***Ambulatório de Genética da UNIFESO*** e através de entrevista com os pais e com o médico assistente. Adicionalmente foram obtidos dados por entrevista com os pais e médico assistente e fotos do probando e imagem de exames complementares para ilustrar o caso.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em bibliotecas virtuais online, utilizando o termo *"Complex rearrangement of chromosome 8".*

No site do PubMed, usando o termo "*Complex rearrangement of chromosome 8*" foramoriginados 127 referências. Rearranjos complexos envolvendo o cromossomo 8 foram encontrados em 21 artigos. Os títulos destes artigos foram lidos. Foi encontrado apenas um artigo que envolvia o cromossomo 8 exclusivamente e outros 23 artigos que envolviam o cromossomo 8 e outros cromossomos autossômicos. Os artigos abordando RCC do cromossomo 8 associado a câncer não foram considerados.

No site do BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), utilizando o mesmo termo foram originados 336 referências. Após exclusão dos artigos coincidentes foram selecionados 5 e obtido o texto completo. No final o autor teve acesso a 73 artigos completos. Em alguns artigos as referências citadas foram consideradas.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi realizado em concordância ao determinado pela resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os pais do probando. O Projeto foi submetido à plataforma Brasil com CAAE: 04475818.9.0000.5247 e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIFESO. Há risco de quebra do sigilo, porém será evitado de acordo com o TCLE. O benefício do estudo se dá por conta da extrema raridade do quadro descrito, sendo até agora, único no mundo.

## RELATO DO CASO

Paciente do caso com 1 ano de idade, branco, natural e procedente de Teresópolis/RJ. Referido ao ambulatório de Genética pela Pediatria aos 34 dias de vida por cardiopatia congênita (CIA e CIV), micrognatia e camptodactilia.

É o segundo filho de pais jovens, aparentemente saudáveis, não consaguíneos.

Pai, 38 anos, policial militar. Mãe, professora, 37 anos. Pais não consanguíneos, aparentemente saudáveis. Uma tia paterna falecida aos 9 anos por câncer no cérebro. Uma irmã falecida aos 36 anos por câncer de intestino. Avó paterna teve câncer de intestino.

Mãe, com 36 anos na gestação. Gesta V. Para II. Aborto III. Gestação planejada, desejada. Pré-natal completo, com exames de rotina normais. Movimentação fetal normal. Uso materno de Salmeterol 25 mcg e Fluticasona 50 mcg (Seretide®) nasal por rinite alérgica. Nasceu de parto cesáreo, no termo (39 semanas). Pesou 2,7 Kg. Mediu 51 cm, PC 33 cm, sendo classificado como Adequado para Idade Gestacional. Apgar 9/10 no primeiro e 5º minutos respectivamente. Sem intercorrências perinatais. Triagem metabólica neonatal.

Nesta idade não havia obtido nenhum marco do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Não fixava o olhar e não tinha sorriso social. Fixação do olhar e sorriso social aos 7 meses, sustentação cervical e mudança de decúbito ventral para dorsal aos 8 meses.

Alimentação com formula (Nan® confort). Antecedentes de conjuntivite e hiperbilirrubinemia neonatal, sem nível de fototerapia.

Exame físico no primeiro mês de vida. Estatura no percentil 23. Peso no percentil < 3 (*Zscore* -2,57). Perímetro cefálico no percentil 3 (*Zscore*-1,79). Lactente hipoativo, postura em padrão flexor próprio do recém-nascido (PFPRN), alternando com semiflexão de membros, hipotonia. Hipocorado, hidratado, anictérico, acianótico. Fenótipo marfanóide, magro, alongado. FR = 70 rpm. FC = 140 bpm. **Exame Morfológico:** estatura normal, fenótipo alongado (marfanóide). Braquicefalia e plagiocefalia. Face assimétrica, quadrada, estreitamento bifrontal, sobrancelhas finas com hipotriquia, "puffy eyes", nariz com base elevada e fina, dorso alargado, pirâmide nasal alargada e columela espessa, orelhas levemente baixo implantadas, bochechas salientes, filtro apagado, microstomia, lábios finos com atenuação do arco do cupido, micrognatia importante; pescoço alongado, tórax fino e alongado; camptodactilia (3° 4° e 5° quirodáctilos bilateralmente); hálux alargado e abduzido.

A impressão inicial foi sugestiva Aracnodactilia contratural de Beals (OMIM #121050) (32) e síndrome de Weaver (OMIM #277590) (33). Aos 7 meses, realizou cirurgia para correção de CIA, CIV e PCA, sem intercorrências. Em uso de Captopril, Espironolactona, Furosemida e Sildenafil. Aos 12 meses, internação em CTI pediátrico, devido à broncoespasmo severo com insuficiência respiratória.

Evolução com grave atraso global do DNPM e hipotonia. Realiza fisioterapia respiratória e motora, terapia oral e fonoaudióloga. Faz acompanhamento médico com Pediatria, Cardiologia, Neuropediatra e Pneumologia.

Potencial Evocado de Tronco Encefálico sugestivo de surdez neurossensorial. Ecocardiografia CIA e CIV. USG-Transfontanela e de Abdômen normais. Mapeamento da retina normal. Cariótipo: 46, XY, add(8)(p23) [20]. Cariótipo Mãe: 46, XX [100]. Cariótipo Pai: 46, XY [100].

Array-CGH detectou RCC exclusivo do cromossomo 8 com seis alterações, sendo quatro resultando em aumento no número de cópias e duas deleções. Uma deleção de 6,84 Mb em 8p23.3p23.1 com o segmento que inclui 3 genes que já foram associados a doenças. Uma deleção de 549 Kb em 8q11.21, que não inclui genes associados à doença. Uma duplicação de 6,98 Mb em 8p23.1p21.3, que inclui 8 genes já associados à doença. Ganho de 2 cópias adicionais de segmento cromossômico de 8,2 Mb em 8p12p11.1, resultando em 4 cópias que inclui 15 genes já associados à doença. Uma duplicação de segmento de 2,8 Mb em 8q24,23, que não apresenta genes já associados à doença. Uma duplicação de segmento de 6,0 Mb em 8q24.3, que inclui genes já associados à doença. Estas alterações em único cromossomo indicam a ocorrência de rearranjo complexo do cromossomo 8, envolvendo ao menos 7 quebras, sem envolvimento de outro cromossomo. O quadro 1 descreve em maiores detalhes as anormalidades estruturais do RCC do cromossomo 8.

**Quadro 1. Resumo do resultado de Array-CGH do probando.**

- Uma **deleção** de 6,84 Mb em 8p23.3p23.1 (158,048-6,999,114); o segmento inclui três genes que já foram associados a doenças, de acordo com o banco de dados OMIM: CLNB(*607837), ARHGEF10(*608136) e MCPH1 (*607117); Uma **deleção** de 549kb em 8q11.21 (49,886,201-50,434,967), que não inclui genes já associados a doenças;
- Uma **duplicação** de segmento de 6,98MB em 8p23.1p21.3 (12,532,773-19,516,691), que inclui 8 genes já associados a doenças, de acordo com o banco de dados OMIM: DLC1 (*604258), TUSC3 (*601385), MSR1 (*153622), FGF20 (*605558), VPS37A (*609927), PDGFRL (*604548), ASAH1 (*613468) e NAT2 (*612182);
- **Ganho de duas copias** adicionais de segmento cromossômico de 8,2Mb em 8p12p11.1 (35,574,104-43,824,035), resultando em quatro cópias do segmento que inclui 15 genes já associados a doenças, de acordo com o banco de dados OMIM: ERLIN2 (*611605), ADRB3 (*601665), STAR (*600617), DDHD2 (*615003), NSD3 (*607083), FGFR1 (*136350), ADAM9 (*602713), ANK1 (*612641), KAT6A (*601408), IKBKB (*603258), SLC20A2 (*158378), THAP1 (*609520), RNF170 (*614649), POMK (*615247) E HGSNAT (*610453);
- Uma **duplicação** do segmento de 2,8Mb em 8q24,23 (136,901,020-139, 787,794), que não apresenta genes já associados a doenças, de acordo com o banco de dados OMIM.
- Uma **duplicação** de segmento de 6Mb em 8q24.3 (140,269,531-146,295,771), que inclui genes que já foram associados a doenças, de acordo com o banco de dados OMIM: RECQL4 (*603780), SLC39A4 (*607059), SLC52A2 (*607882), DGAT1 (*604900), CYC1 (*123980), OPLAH (*61443), PLEC (*601282), PUF60 (*604819), FAM83H (*611927), GPIHBP1 (*612757), CYP11B2 (*124080), CYP11B1 (*610613), SLURP1 (*606119), TRAPPC9 (*611966) E KCNK9 (*605874).

A Tabela I relaciona o nome do gene, o *locus* e a função de cada gene com CNV alterado de acordo com o resultado do Array-CGH. Três genes (CLNB, ARHGEF10 e MCPH1) em cópia única, associados a doença e repercussão no fenótipo por haploinsufiência, 23 genes em cópia tripla e 15 genes em cópia quádrupla (Tabela 1).

**Figura 2:** Foto panorâmica (esquerda), face (superior direita), membros (inferior direita). Observar fenótipo alongado, assimetria facial, estreitamento bifrontal, base nasal elevada, filtro apagado, microstomia, lábios finos, micrognatia, pescoço alongado, camptodactilia (3º, 4º e 5º quirodáctilos) e hálux alargado.

**Quadro 2 – Genes (*locus* e função) deletados e duplicados no RCC do probando, de acordo com OMIM (https://www.omim.org/).**

| **Genes em cópia única (Deleção)** | | | |
|---|---|---|---|
| ***Gene*** | ***Locus*** | ***Função*** | ***Doenças relacionadas*** |
| ***CLN8* (*607837)(34)**<br>**Ceroidlipofuscinosis neuronal 8** | 8p23.3 | É uma proteína residente em Retículo Endoplasmático (ER) que recicla entre ER e o aparelho de Golgi. | Lipofuscinoseceróide neuronal<br>Epilepsia progressiva com retardo mental |
| ***ARHGEF10* (*608136)(35)**<br>**RhoGuanine Nucleotide Exchange Factor 10** | 8p23.3 | Fatores de troca de nucleotídeos de guanina Rho | Velocidade de condução nervosa diminuída |
| ***MCPH1* (*607117)(36). Microcephalin BRCT-Repeat inhibitor of tert expression 1** | 8p23.1 | Codifica um regulador da condensação cromossômica | Uma forma de microcefalia primária |
| **Genes em cópia tripla (Duplicação)** | | | |
| ***DLC1* (*604258)(37). Deleted in Liver Cancer 1** | 8p22 | Supressor do câncer de fígado, próstata, pulmão, colo. | Supressortumoral |
| ***TUSC3* (*601385)(38). Tumor supressor candidate 3** | 8p22 | Sstema de transporte de íons de Mg da membrana plasmática | Deficiência Intelectual |
| ***MSR1* (*153622)(39). MacrophageScavenger Receptor** | 8p22 | Receptor de eliminação de macrófagos | Esôfago de Barret. Adenocarcinoma esofágico |
| ***FGF20* (*605558)(40)**<br>**Fibroblastgrowthfactor 20** | 8p22 | Fator de crescimento de fibroblastos | Morfogênese, diferenciação celular, angiogêne-se, remodelação tecidual, inflamação, oncogênese |
| ***VPS37A* (*609927)(41). Vacuolar ProteinSorting 37** | 8p22 | Atua na ubiquitinação | Paraplegia espástica |
| ***PDGFRL* (*604548)(42)**<br>**Platelet-Derived growth factor receptor-like** | 8p22 | Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas | Câncer Hepatocelular e Câncer Colorretal |
| ***ASAH1* (*613468)(43)**<br>**N-acylsphingosineamidohydrolase 1** | 8p22 | É responsável pela degradação da ceramida em esfingosina e ácidos graxos livres nos lisossomos | **Doença de Farber.** Atrofia muscular espinhal com epilepsia mioclônica progressiva |
| ***NAT2* (*612182)(44). N-acetyltransferase 2** | 8p22 | Codifica a proteína NAT polimórfica | Acetilação lenta |
| ***RECQL4* (*603780)(45). RECQ protein-like** | 8q24.3 | Expressa predominante no timo e nos testículos | Síndrome de Baller-Gerold. Síndrome de Rapadilino. Síndrome de Rothmund-Thomson |
| ***SLC39A4*(*607059)(46). Solute carrier family 39, memb 4** | 8q24.3 | Transportador de Zinco | Acrodermatite enteropática |
| ***SLC52A2* (*607882)(47)**<br>**Solutecarrierfamily 52, member 2** | 8q24.3 | Transportador de Riboflavina. | Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere |
| ***DGAT1* (*604900)(48). Diacylglycerol O-acyltransferase 1** | 8q24.3 | Exerce um papel central no metabolismo dos lipídeos | Diarreia, Enteropatia perdedora de proteínas |
| ***CYC1* (*123980)(49).**<br>**Cytochorome C1** | 8q24.3 | Subunidade do complexo citocromo bc1 da cadeia de transferência de elétrons mitocondrial | Deficiência do complexo mitocondrial III |
| ***OPLAH* (*614243)(50). 5-oxoprolinase (ATP-Hydrolizing)** | 8q24.3 | Hidrolização do ATP | Deficiência de 5-oxoprolinase |
| ***PLEC* (*601282)(51). Plectin** | 8q24.3 | Provável resistência mecânica às células e tecidos, agindo como elemento de reticulação do citoesqueleto | Epidermólisebolhosa |
| ***PUF60* (*604819)(52) Poly-U-Binding Splicing Factor, 60-KD** | 8q24.3 | Codifica um fator de splicing | Síndrome de Verheij |
| ***FAM83H* (*611927)(53). Family with sequence similarity 83, member H** | 8q24.3 | Expresso em ameloblastos e odontoblastos | Amelogênese imperfeita |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***GPIHBP1* (*612757)(54). Glycosyl phosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1** | 8q24.3 | É uma proteína de células endoteliais capilares | Hiperlipoproteinemia |
| ***CYP11B2* (*124080)(55). Cytochrome P450, Subfamily XIB, Polypeptide 2** | 8q24.3 | Codificaesteróide que atua na mitocôndria do córtex adrenal para sintetizar a Aldosterona | Hipoaldosteronismo congênito |
| ***CYP11B1* (*610613)(56). Cytochrome P450, Subfamily XIB, Polypeptide 1** | 8q24.3 | Codifica um esteróide que funciona principalmente nas mitocôndrias da zona fasciculada do córtex adrenal | Hiperplasia adrenal |
| ***SLURP1* (*606119)(57). Secreted LY6/PLAUR Domain-containning protein 1** | 8q24.3 | | Doença de Meleda |
| ***TRAPPC9* (*611966)(58). Trafficking protein particle complex** | 8q24.3 | Encontrado em neurônios do córtex cerebral, hipocampo e substância cinzenta profunda | Deficiência Intelectual |
| ***KCNK9* (*605874)(59). Potassium Channel, Subfamily K, member 9** | 8q24.3 | Regula o potencial de membrana em vários tipos de células. | Síndrome de Birk-Barel |
| **Genes em quatro cópias (Tetrassomia)** | | | |
| ***ERLIN2* (*611605)(60). Endoplasmic reticulum lipid raft-associated protein 2** | 8p11.23 | Localizado especificamente ao retículo endoplasmático e envelope nuclear | Paraplegia espástica |
| ***ADRB3* (*601665)(61). Beta-3-adrenergic receptor** | 8p11.23 | Receptor Beta-3-adrenérgico | Obesidade |
| ***STAR* (*600617)(62). Steroidogenic acute regulatory protein** | 8p11.23 | Proteína reguladora aguda esteroidogênica | Hiperplasia adrenal congênita lipoide |
| ***DDHD2* (*615003)(63). DDHD Domain-containing protein 2** | 8p11.23 | Codifica uma fosfolipase que hidrolisa as ligações ésteres dos fosfolipídios | Expressão em todos os tecidos humanos – mais no cérebro, coração, pulmão, ovário e testículo. |
| ***NSD3* (*607083)(64). Nuclear receptor-binding set domain protein 3** | 8p11.23 | Receptor nuclear | Leucemiamielóideaguda |
| ***FGFR1* (*136350)(65). Fibroblast growth factor receptor 1** | 8p11.23 | Receptor do fator de crescimento de fibroblastos | Distúrbios mieloproliferativos |
| ***ADAM9* (*602713)(66) A disintegrinandmetalloproteinasedomain 9** | 8p11.22 | Uma desintegrina e metaloproteinase | Mieloma |
| ***ANK1* (*612641)(67). Ankyrin 1** | 8p11.21 | Anquirina | Esferocitose |
| ***KAT6A* (*601408)(68). Lysineacetyltransferase 6[a]** | 8p11.21 | Regula a atividade transcricional e expressão gênica | Deficiência Intelectual |
| ***IKBKB* (*603258)(69). Inhibitor of kappa light chain gene enhancer in B cells, kinase of, beta** | 8p11.21 | Inibidor do aumento do gene da cadeia leve de kappa em células B | Imunodeficiência |
| ***SLC20A2* (*158378)(47). Solutecarrierfamily 20 (Phosphatetransporter), member 2** | 8p11.21 | Transportador de fosfato | Calcificação de gânglios da base |
| ***THAP1* (*609520)(70). THAP domain-containing protein 1** | 8p11.21 | Proliferação de células endoteliais e pró-apoptóticos | Distonia |
| ***RNF170* (*614649)(71). Ringfingerprotein 170** | 8p11.21 | Ligase de ubiquitina E3 na membrana do RE | Ataxia |
| ***POMK* (*615247)(72). Protein-o-mannosekinase** | 8p11.21 | Glicosilação | Distrofia muscular |
| ***HGSNAT* (*610453)(73). Heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase** | 8p11.2-p11.1 | Codifica uma enzima que catalisa a acetilação dos resíduos terminais de glucosamina | Mucopolissacaridose, Rentinitepigmentosa |

## DISCUSSÃO

Rearranjos cromossômicos complexos (RCC) são anormalidades cromossômicas raras que envolvem a troca de material genético de dois ou mais cromossomos ou mesmo um único por translocações, deleções, inserções e inversões, podendo ser de origem familiar ou um evento *de novo* (1, 2). RCCs compatíveis com a vida são raros em seres humanos (3). Os RCCs podem ser detectados em indivíduos fenotipicamente normais ou em pacientes com anomalias congênitas e/ou deficiência intelectual (2). O fenótipo destes RCCs depende das alterações nos CNVs (*Copy Number Variation*) do tipo e função dos genes expressos em cópia única (haploinsuficiência), dupla, tripla ou quádrupla.

O braço curto do cromossomo 8 (8p) humano é propenso a rearranjos recorrentes por eventos de inversão, duplicação e deleção, devido a sua arquitetura genômica característica contendo repetições de baixo número de cópias (LCRs – do inglês *LowCopyRepeats*) (24).

O probando apresenta grave atraso do DNPM, hipotonia, surdez neurossensorial, cardiopatia congênita (CIA e CIV), fenótipo Marfanóide, dismorfias faciais e corporais com camptodactilia. A suspeita clínica inicial foi de síndromes de Beals (32) e Weaver (33).

Como já referido, RCCs envolvendo o cromossomo 8 com outros cromossomos autossômicos foram descritos em 20 relatos (1-3, 6-22). O fenótipo varia de normal a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiencia intelectual, dismorfias (microcefalia e polidactilia) e riscos de abortos espontâneos (1, 2). O fenótipo do probando não foi comparado com estes por não apresentar analogias, considerando que o envolvimento de outros cromossomos interfere intensamente no fenótipo, inviabilizando esta correlação.

RCC exclusivamente do cromossomo 8 foi relatado em apenas um artigo por (5), mas este caso também tem limitação porque o rearranjo é exclusivo de 8p. O fenótipo consistia de crise convulsiva, atraso no desenvolvimento e dismorfias faciais menores sem malformações congênitas maiores. Os autores consideraram o fenótipo brando e destacaram a convulsão como a principal característica de apresentação. Entretanto, há relato de evento trombótico no período perinatal que poderia também estar implicado com a etiologia das crises convulsas. A probanda tinha um rearranjo 8p único com uma duplicação e uma deleção. O fenótipo brando é explicado pelos autores devido ao menor tamanho da duplicação ou efeitos de posição.

A comparação do fenótipo de DCF com o relato de COOKE et al.(5) observa-se em comum apenas o atraso do DNPM que é muito grave em DCF. A crise convulsiva, a principal manifestação neste relado, não ocorreu com DCF e este apresentava malformações congênitas maiores, ausentes no outro. Acreditamos que estas diferenças sejam decorrentes do tipo de rearranjo, que no caso de COOKE et al.(5) limitava-se a 8p e envolvia apenas uma duplicação e uma deleção, ao contrário de DCF que tem um RCC envolvendo todo o cromossomo 8. Este RCC compreendia seis alterações no cromossomo 8, sendo quatro resultando em aumento no número de cópias e duas deleções, envolvendo grandes segmentos cromossômicos e o resultado é a alteração do número de cópias de genes (CNVs), que determina o fenótipo. No probando, 41 genes foram evolvidos, sendo três genes (CLNB, ARHGEF10 e MCPH1) em cópia única, associados a doença e repercussão no fenótipo por haploinsufiência, 23 genes em cópia tripla e 15 genes em cópia quádrupla (Tabela 1), todos associados a doença.

O RCC do probando é muito grave e complexo, envolvendo um grande número de genes associado a doença que seria esperado incompatibilidade com a vida. Analisando a função desses 41 genes, acreditamos que o fenótipo do probando esteja relacionado ao CNV dos seguintes genes: *ARHGEF10, TUSC3, FGF20, TRAPPC9, DDHD2KAT6A eRNF170*. Alguns desses genes são supressores tumorais ou relacionados ao desenvolvimento de neoplasias que teoricamente não teria influência no probando.

Acreditamos que RCC semelhante ao apresentado pelo probando nunca foi descrito na literatura. A relação da alteração do CNV desses 41 genes tem potencial para contribuir sobre a função desses genes e sua repercussão no fenótipo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O probando apresenta um RCC exclusivo do cromossomo 8, consistindo de seis alterações, sendo quatro resultantes em aumento no número de cópias e duas deleções, envolvendo 41 genes. O fenótipo consiste em grave atraso do DNPM, hipotonia, surdez neurossensorial, cardiopatia congênita, dismorfias faciais e camptodactilia devido à alteração do número de cópias (CNVs) desses 41 genes. Este RCC nunca foi descrito na literatura e o estudo desses 41 genes tem potencial para contribuir sobre as suas funções e sua repercussão no fenótipo.

## REFERÊNCIAS

1.Viaggi CD, Cavani S, Pierluigi M, Antona V, Piro E, Corsello G, et al. Characterization

of a complex rearrangement involving chromosomes 1, 4 and 8 by FISH and array-CGH. J Appl Genet. 2012;53(3):285-8.
2.Trpchevska N, Dimova I, Arabadji T, Milachich T, Angelova S, Dimitrova M, et al. A family study of complex chromosome rearrangement involving chromosomes 1, 8, and 11 and its reproductive consequences. J Assist Reprod Genet. 2017;34(5):659-69.
3.Guilherme RS, Cernach MC, Sfakianakis TE, Takeno SS, Nardozza LM, et al. A complex chromosome rearrangement involving four chromosomes, nine breakpoints and a cryptic 0.6-Mb deletion in a boy with cerebellar hypoplasia and defects in skull ossification. Cytogenet Genome Res. 2013;141(4):317-23.
4.Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. Hum Mol Genet. 2003;12 Spec No 2:R145-52.
5.Cooke SL, Northup JK, Champaige NL, Zinser W, Edwards PA, Lockhart LH, et al. Molecular cytogenetic characterization of a unique and complex de novo 8p rearrangement. Am J Med Genet A. 2008;146A(9):1166-72.
6.Batista DA, Pai GS, Stetten G. Molecular analysis of a complex chromosomal rearrangement and a review of familial cases. Am J Med Genet. 1994;53(3):255-63.
7.Karmous-Benailly H, Giuliano F, Massol C, Bloch C, De Ricaud D, Lambert JC, et al. Unbalanced inherited complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 10, 11 and 16 in a patient with congenital malformations and delayed development. Eur J Med Genet. 2006;49(5):431-8.
8.Kotzot D, Holland H, Köhler M, Froster UG. A complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 11, and 12 analyzed by conventional cytogenetic investigations, fluorescence in situ hybridisation, and spectral karyotyping. Ann Genet. 2001;44(3):135-8.
9.Tian C, Li D, Liu P, Jiao L, Gao X, Qiao J. A de novo complex chromosome rearrangement associated with multisystematic abnormalities, a case report. Mol Cytogenet. 2017;10:32.
10.Berend SA, Bodamer OA, Shapira SK, Shaffer LG, Bacino CA. Familial complex chromosomal rearrangement resulting in a recombinant chromosome. Am J Med Genet. 2002;109(4):311-7.
11.Zahed L, Der Kaloustian V, Batanian JR. Familial complex chromosome rearrangement giving rise to balanced and unbalanced recombination products. Am J Med Genet. 1998;79(1):30-4.
12.Liao YP, Wang CJ, Liang M, Hu XM, Wu Q. Analysis of genetic characteristics and reproductive risks of balanced complex chromosome rearrangement carriers in China. Yi Chuan. 2017;39(5):396-412.
13.García-Santiago FA, Martínez-Glez V, Santos F, García-Miñaur S, Mansilla E, Meneses AG, et al. Analysis of invdupdel(8p) rearrangement: Clinical, cytogenetic and molecular characterization. Am J Med Genet A. 2015;167A(5):1018-25.
14.Chen YJ, Zhang WW, Wu YH, Sun XM, Bao H, Hu CJ. [Characteristics of complex chromosomal rearrangement in Chinese male carriers and its impact on male fertility]. Zhonghua Nan Ke Xue. 2014;20(12):1120-5.
15.Schwartz S, Beisel JH, Panny SR, Cohen MM. A complex rearrangement, including a deleted 8q, in a case of Langer-Giedion syndrome. Clin Genet. 1985;27(2):175-82.
16.Goumy C, Mihaescu M, Tchirkov A, Giollant M, Benier C, Francannet C, et al. De novo

balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosome 8, 11 and 16 in a boy with mild developmental delay and psychotic disorder. Genet Couns. 2006;17(3):371-9.
17.Karaman B, Rosti RO, Yilmaz K, Oztürk H, Kayserili H, Başaran S. A de novo complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 2, 8 and 13 in a dysmorphic case with polysyndactyly. Turk J Pediatr. 2009;51(6):613-6.
18.Zwaigenbaum L, Sonnenberg LK, Heshka T, Eastwood S, Xu J. A girl with pervasive developmental disorder and complex chromosome rearrangement involving 8p and 10p. J Autism Dev Disord. 2005;35(3):393-9.
19.Cai T, Yu P, Tagle DA, Lu D, Chen Y, Xia J. A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7;9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility. Hum Reprod. 2001;16(1):59-62.
20.Felbor U, Knötgen N, Schams G, Buwe A, Steinlein C, Schmid M. Mosaicism for an ectopic NOR at 8pter and a complex rearrangement of chromosome 8 in a patient with severe psychomotor retardation. Cytogenet Genome Res. 2004;106(1):55-60.
21.Pope K, Samanich J, Ramesh KH, Cannizzaro L, Pan Q, Babcock M. Dextrocardia, atrial septal defect, severe developmental delay, facial anomalies, and supernumerary ribs in a child with a complex unbalanced 8;22 translocation including partial 8p duplication. Am J Med Genet A. 2012;158A(3):641-7.
22.Vanneste E, Melotte C, Voet T, Robberecht C, Debrock S, Pexsters A, et al. PGD for a complex chromosomal rearrangement by array comparative genomic hybridization. Hum Reprod. 2011;26(4):941-9.
23.Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(9):2934-8.
24.Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, et al. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. Am J Hum Genet. 2001;68(4):874-83.
25.Giorda R, Ciccone R, Gimelli G, Pramparo T, Beri S, Bonaglia MC, et al. Two classes of low-copy repeats comediate a new recurrent rearrangement consisting of duplication at 8p23.1 and triplication at 8p23.2. Hum Mutat. 2007;28(5):459-68.
26.Salahshourifar I, Gilani MA, Vosough A, Tavakolzadeh T, Tahsili M, Mansori Z, et al. De novo complex chromosomal rearrangement of 46, XY, t (3; 16; 8) (p26; q13; q21.2) in a non-obstructive azoospermic male. J Appl Genet. 2007;48(1):93-4.
27.Pickler L, Wilson R, Tsai AC. Revisiting recombinant 8 syndrome. Am J Med Genet A. 2011;155A(8):1923-9.
28.Fujimoto A, Wilson MG, Towner JW. Familial inversion of chromosome No. 8: an affected child and a carrier fetus. Humangenetik. 1975;27(1):67-73.
29.Gelb BD, Towbin JA, McCabe ER, Sujansky E. San Luis Valley recombinant chromosome 8 and tetralogy of Fallot: a review of chromosome 8 anomalies and congenital heart disease. Am J Med Genet. 1991;40(4):471-6.
30.Hall BD, Langer LO, Giedion A, Smith DW, Cohen MM, Beals RK, et al. Langer-Giedion syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser. 1974;10(12):147-64.
31.Zaletajev DV, Marincheva GS. Langer-Giedion syndrome, in a child with complex structural aberration of chromosome 8. Hum Genet. 1983;63(2):178-82.
32.Hecht F, Beals RK. "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly

originally described by Marfan in 1896. Pediatrics. 1972;49(4):574-9.
33.Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. J Pediatr. 1974;84(4):547-52.
34.Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, Messer A, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. Nat Genet. 1999;23(2):233-6.
35.Verhoeven K, De Jonghe P, Van de Putte T, Nelis E, Zwijsen A, Verpoorten N, et al. Slowed conduction and thin myelination of peripheral nerves associated with mutant rho Guanine-nucleotide exchange factor 10. Am J Hum Genet. 2003;73(4):926-32.
36.Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, Adu J, Toomes C, Carr IM, et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. Am J Hum Genet. 2002;71(1):136-42.
37.Yuan BZ, Miller MJ, Keck CL, Zimonjic DB, Thorgeirsson SS, Popescu NC. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a gene frequently deleted in human liver cancer (DLC-1) homologous to rat RhoGAP. Cancer Res. 1998;58(10):2196-9.
38.MacGrogan D, Levy A, Bova GS, Isaacs WB, Bookstein R. Structure and methylation-associated silencing of a gene within a homozygously deleted region of human chromosome band 8p22. Genomics. 1996;35(1):55-65.
39.Emi M, Asaoka H, Matsumoto A, Itakura H, Kurihara Y, Wada Y, et al. Structure, organization, and chromosomal mapping of the human macrophage scavenger receptor gene. J Biol Chem. 1993;268(3):2120-5.
40.Kirikoshi H, Sagara N, Saitoh T, Tanaka K, Sekihara H, Shiokawa K, et al. Molecular cloning and characterization of human FGF-20 on chromosome 8p21.3-p22. Biochem Biophys Res Commun. 2000;274(2):337-43.
41.Zivony-Elboum Y, Westbroek W, Kfir N, Savitzki D, Shoval Y, Bloom A, et al. A founder mutation in Vps37A causes autosomal recessive complex hereditary spastic paraparesis. J Med Genet. 2012;49(7):462-72.
42.Fujiwara Y, Ohata H, Kuroki T, Koyama K, Tsuchiya E, Monden M, et al. Isolation of a candidate tumor suppressor gene on chromosome 8p21.3-p22 that is homologous to an extracellular domain of the PDGF receptor beta gene. Oncogene. 1995;10(5):891-5.
43.Li CM, Park JH, He X, Levy B, Chen F, Arai K, et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis, and expression. Genomics. 1999;62(2):223-31.
44.Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA. Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. DNA Cell Biol. 1990;9(3):193-203.
45.Kitao S, Ohsugi I, Ichikawa K, Goto M, Furuichi Y, Shimamoto A. Cloning of two new human helicase genes of the RecQ family: biological significance of multiple species in higher eukaryotes. Genomics. 1998;54(3):443-52.
46.Küry S, Dréno B, Bézieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. Nat Genet. 2002;31(3):239-40.
47.Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet.

2012;44(3):254-6.
48.Cheng D, Meegalla RL, He B, Cromley DA, Billheimer JT, Young PR. Human acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase is a tetrameric protein. Biochem J. 2001;359(Pt 3):707-14.
49.Duncan AM, Ozawa T, Suzuki H, Rozen R. Assignment of the gene for the cytochrome c1 subunit of the mitochondrial cytochrome bc1 complex (CYC1) to human chromosome 8q24.3. Genomics. 1994;19(2):400-1.
50.Watanabe T, Abe K, Ishikawa H, Iijima Y. Bovine 5-oxo-L-prolinase: simple assay method, purification, cDNA cloning, and detection of mRNA in the coronary artery. Biol Pharm Bull. 2004;27(3):288-94.
51.Liu CG, Maercker C, Castañon MJ, Hauptmann R, Wiche G. Human plectin: organization of the gene, sequence analysis, and chromosome localization (8q24). Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(9):4278-83.
52.Dauber A, Golzio C, Guenot C, Jodelka FM, Kibaek M, Kjaergaard S, et al. SCRIB and PUF60 are primary drivers of the multisystemic phenotypes of the 8q24.3 copy-number variant. Am J Hum Genet. 2013;93(5):798-811.
53.Kim JW, Lee SK, Lee ZH, Park JC, Lee KE, Lee MH, et al. FAM83H mutations in families with autosomal-dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. Am J Hum Genet. 2008;82(2):489-94.
54.Ioka RX, Kang MJ, Kamiyama S, Kim DH, Magoori K, Kamataki A, et al. Expression cloning and characterization of a novel glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein, GPI-HBP1. J Biol Chem. 2003;278(9):7344-9.
55.Taymans SE, Pack S, Pak E, Torpy DJ, Zhuang Z, Stratakis CA. Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to chromosome 8q24.3. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(3):1033-6.
56.Kayes-Wandover KM, White PC. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(7):2519-25.
57.Chimienti F, Hogg RC, Plantard L, Lehmann C, Brakch N, Fischer J, et al. Identification of SLURP-1 as an epidermal neuromodulator explains the clinical phenotype of Mal de Meleda. Hum Mol Genet. 2003;12(22):3017-24.
58.Mochida GH, Mahajnah M, Hill AD, Basel-Vanagaite L, Gleason D, Hill RS, et al. A truncating mutation of TRAPPC9 is associated with autosomal-recessive intellectual disability and postnatal microcephaly. Am J Hum Genet. 2009;85(6):897-902.
59.Kim Y, Bang H, Kim D. TASK-3, a new member of the tandem pore K(+) channel family. J Biol Chem. 2000;275(13):9340-7.
60.Ikegawa S, Isomura M, Koshizuka Y, Nakamura Y. Cloning and characterization of a novel gene (C8orf2), a human representative of a novel gene family with homology to C. elegans C42.C1.9. Cytogenet Cell Genet. 1999;85(3-4):227-31.
61.Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. Science. 1989;245(4922):1118-21.
62.Chua SC, Szabo P, Vitek A, Grzeschik KH, John M, White PC. Cloning of cDNA encoding steroid 11 beta-hydroxylase (P450c11). Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(20):7193-7.
63.Kikuno R, Nagase T, Ishikawa K, Hirosawa M, Miyajima N, Tanaka A, et al. Prediction

of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. DNA Res. 1999;6(3):197-205.
64.Angrand PO, Apiou F, Stewart AF, Dutrillaux B, Losson R, Chambon P. NSD3, a new SET domain-containing gene, maps to 8p12 and is amplified in human breast cancer cell lines. Genomics. 2001;74(1):79-88.
65.Wang LY, Edenson SP, Yu YL, Senderowicz L, Turck CW. A natural kinase-deficient variant of fibroblast growth factor receptor 1. Biochemistry. 1996;35(31):10134-42.
66.Weskamp G, Krätzschmar J, Reid MS, Blobel CP. MDC9, a widely expressed cellular disintegrin containing cytoplasmic SH3 ligand domains. J Cell Biol. 1996;132(4):717-26.
67.Lux SE, John KM, Bennett V. Analysis of cDNA for human erythrocyte ankyrin indicates a repeated structure with homology to tissue-differentiation and cell-cycle control proteins. Nature. 1990;344(6261):36-42.
68.Tham E, Lindstrand A, Santani A, Malmgren H, Nesbitt A, Dubbs HA, et al. Dominant mutations in KAT6A cause intellectual disability with recognizable syndromic features. Am J Hum Genet. 2015;96(3):507-13.
69.Hu MC, Wang Y. IkappaB kinase-alpha and -beta genes are coexpressed in adult and embryonic tissues but localized to different human chromosomes. Gene. 1998;222(1):31-40.
70.Roussigne M, Cayrol C, Clouaire T, Amalric F, Girard JP. THAP1 is a nuclear proapoptotic factor that links prostate-apoptosis-response-4 (Par-4) to PML nuclear bodies. Oncogene. 2003;22(16):2432-42.
71.Lu JP, Wang Y, Sliter DA, Pearce MM, Wojcikiewicz RJ. RNF170 protein, an endoplasmic reticulum membrane ubiquitin ligase, mediates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor ubiquitination and degradation. J Biol Chem. 2011;286(27):24426-33.
72.von Renesse A, Petkova MV, Lützkendorf S, Heinemeyer J, Gill E, Hübner C, et al. POMK mutation in a family with congenital muscular dystrophy with merosin deficiency, hypomyelination, mild hearing deficit and intellectual disability. J Med Genet. 2014;51(4):275-82.
73.Fan X, Zhang H, Zhang S, Bagshaw RD, Tropak MB, Callahan JW, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). Am J Hum Genet. 2006;79(4):738-44.

# REPERCUSSÕES DE PATOLOGIAS TIREOIDIANAS NA GESTAÇÃO

*REPERCUSSIONS OF THYROID PATHOLOGIES DURING PREGNANCY*

***Luiza Viza Fonseca[1]; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Hipertireoidismo; Hipotireoidismo; Complicações da gestação
Keywords – Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Pregnancy Complications

**RESUMO**

**Introdução** – Mesmo que tenha uma baixa prevalência na população rastreada, as patologias tireoidianas apresentam um grau de gravidade durante a gestação que deve ser valorizado. A pré-eclâmpsia, o abortamento e a prematuridade têm no hipo e no hipertireoidismo uma causalidade importante. Em nosso país, a glândula é negligenciada durante o pré-natal e, este trabalho procura resgatar esta importância. Cabe ressaltar, que não nos ocupamos das patologias imunológicas, pois estas merecem um trabalho a parte. **Objetivo** – Procurar entre ensaios clínicos recentes a possibilidade de novos protocolos e/ou propostas terapêuticas que possam exercer impacto positivo na rotina obstétrica. **Método** – Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores: hipotireoidismo, hipertireoidismo, prematuridade, complicações na gravidez e gestação de alto risco. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 10 anos. **Resultados** – A revisão mostrou que poucas novidades foram acrescentadas aos protocolos vigentes, e aceitou como ponto final o consenso americano publicado este ano. **Conclusões** – O hipotireoidismo subclínico deve ser valorizado em sua forma terapêutica; o acréscimo de iodo ao sal ainda é a melhor forma preventiva do hipotireoidismo; a levotiroxina e o propiltiuracil são as melhores opções para o tratamento, respectivamente, do hipo e do hipertireoidismo; o TSH é a melhor forma de acompanhamento destas pacientes.

**ABSTRACT**

**Introduction -** although it has a low prevalence in the population traced, the thyroid pathologies present a degree of gravity during gestation, which should be valued. Pre-eclampsia, abortion, and prematurity have an important causality in hypo and hyperthyroidism. In our country the gland is neglected during prenatal care, this work

[1] Aluna de Graduação em Medicina da UNIFESO – luizavfonseca@gmail.com
[2] Professor Titular em Medicina da UNIFESO

seeks to rescue this importance. It should be noted that we do not deal with immunological pathologies, because they deserve a separate job. **Aims** - To seek among recent clinical trials the possibility of new protocols and / or therapeutic proposals that may have a positive impact on the obstetric routine. **Method** - search in the main search sites in Medicine, using as descriptors hypothyroidism, hyperthyroidism, prematurity, complications in pregnancy, high risk gestation. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years. **Results** - the review showed that few new additions were added to the current protocols, and accepted as an end point the American consensus published this year. **Conclusions** - sub-clinical hypothyroidism should be evaluated in its therapeutic form; the addition of iodine to salt is still a better preventive way of hypothyroidism; levothyroxine and propylthiouracil are the best for the treatment, respectively, of hypo and dohyperthyroidism; TSH is the best way to follow up these patients.

## INTRODUÇÃO

No período da gravidez, as mudanças fisiológicas na gestação acabam interferindo no funcionamento da tireoide. Além disso, a patologias tireoidianas maternas podem ter efeitos adversos relevantes no desenvolvimento fetal. Avaliar e tratar mulheres com estas doenças no período da gestação requer observação cuidadosa para garantir resultados favoráveis durante esse momento. [1]

Como dito anteriormente, as alterações fisiológicas afetam os níveis dos hormônios tireoidianos na gravidez. A produção aumentada de estrogênio materno resulta em elevação dos níveis da Globulina Carreadora da Tireoide (TBG) que consequentemente, leva a um aumento nos níveis de Tiroxina total (T4) em 50%. Com esse aumento, mais T4 será ligada e dessa forma, tem-se menores níveis livres desse hormônio circulando na gestante. [1]

Alterações dos níveis hormonais da tireoide nesse período também se relacionam com o aumento dos níveis circulantes de gonadotrofina coriônica (hCG). Em altas concentrações, a hCG liga-se ao receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), levando à produção do hormônio tireoidiano. [1,2]

Assim, durante a fase da gravidez precoce, a quantidade aumentada de HCG relaciona-se com uma redução recíproca da quantidade de TSH. Diante disso, quando o HCG atinge seu pico em aproximadamente 10 semanas, os níveis de TSH tem seu nadir concomitante. [1]

De 10 a 20 semanas de gestação, os níveis de hCG diminuem progressivamente,

correspondendo a aumentos recíprocos nas concentrações circulantes de TSH. Considerando as alterações nos níveis circulantes de hormônios tireoidianos durante esse período, os níveis específicos de cada estágio de gestação para T4, T4 livre estimado e TSH devem ser usados na interpretação dos níveis dos hormônios tireoidianos durante a gravidez. [1,2]

Prematuridade e doenças como hipertensão, diabetes e com menor frequência, cardiopatias, nefropatias e lúpus, são as principais preocupações dos obstetras quando se referem às gestações de alto risco. As patologias tireoidianas, por sua vez, são muitas vezes esquecidas, nem mesmo sendo rastreadas em um pré-natal cuidadoso. Desse modo, esse trabalho tenta resgatar a importância de tais, e acautelar aos profissionais de saúde sobre como, nos dias atuais, conduzir e lidar com esses transtornos endocrinológicos. [3]

Os distúrbios tireoidianos são comuns em mulheres adultas em fase reprodutiva e se devem, principalmente, à deficiência de iodo, que ainda ocorre em extensas áreas do planeta, ou a alterações imunológicas, em áreas suficientes deste elemento. Tendo em vista as profundas alterações hormonais e imunológicas que ocorrem neste período, bem como a dependência fetal dos hormônios tireoidianos e do iodo maternos, as repercussões da disfunção da tireoide são ainda maiores durante a gestação. [3]

A gravidez está associada com a necessidade aumentada de secreção hormonal pela tireoide desde as primeiras semanas após a concepção. Para que esta maior demanda ocorra, a gestação induz uma série de alterações fisiológicas que afetam a função deste órgão e, portanto, os testes de avaliação da função glandular. [3]

Em mulheres grávidas com função tireoidiana normal e que vivem em áreas suficientes de iodo, o desafio em ajustar a liberação hormonal dessa glândula para um novo estado de equilíbrio até o fim da gestação ocorre, geralmente, sem dificuldades. Entretanto, em mulheres com capacidade funcional da tireoide prejudicada por doença de base ou por insuficiência iódica, esse equilíbrio não acontece. [3]

O manejo de disfunções tireoidianas durante a gestação requer considerações especiais, pois, tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo podem levar a complicações maternas e fetais. Outro ponto importante é que com certa frequência, nódulos tireoidianos são detectados em gestantes, o que pode levar a necessidade de diagnóstico diferencial entre benignos e malignos ainda durante a prenhez. [3]

Como citado anteriormente, a fase gestacional tem um impacto profundo na glândula tireoide e sua função. Nesse período, essa glândula aumenta em 10% em

países onde a reposição de iodo é feita, e de 20% a 40% em áreas de deficiência desse elemento. A produção dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), aumenta em quase 50%. Estas mudanças fisiológicas acontecem em mulheres saudáveis. No entanto, outras alterações tireoidianas podem ocorrer em mulheres grávidas devido a processos patológicos. [2]

Por motivos como esses, a função da tireoide é frequentemente avaliada na gravidez. Entretanto, uma avaliação precisa dessa função materna e fetal é difícil durante esse período, e a interpretação dos testes laboratoriais difere da mulher não grávida, já que a gonadotrofina coriônica (hCG) estimula a secreção do hormônio tireoidiano, com consequente diminuição das concentrações de tirotropina materna (TSH), especialmente no início da gravidez. Porém, os limites de anormalidade são controversos. Além disso, se tratando de doença tireoidiana auto-imune, até 18% de todas as mulheres grávidas apresentam o anticorpo da peroxidase (TPOAb) ou o anticorpo de tireoglobulina (TgAb) positivos. Cada vez mais, os dados sugerem que a positividade da TPOAb modula negativamente o impacto do estado da tireoide materna (especialmente hipotireoidismo) na gravidez e no desenvolvimento do feto. [2]

Os distúrbios da tireoide na gestação relacionam-se a efeitos obstétricos e fetais. Como complicações no campo obstétrico, temos principalmente abortamento, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, e parto prematuro. Já as complicações fetais incluem prematuridade, baixo peso ao nascer e morte perinatal. Há um aumento na incidência de internações em Unidades Terciárias e síndrome de angústia respiratória. Hipotireoidismo materno no primeiro trimestre pode ser prejudicial para o desenvolvimento do cérebro fetal e levar ao seu retardo e cretinismo, englobando comprometimento mental, de crescimento físico e prejuízo no desenvolvimento, com impacto negativo na maioria dos sistemas e órgãos. [4]

O conhecimento sobre a fisiopatologia das patologias tireoidianas na gestação vem avançando, e no artigo de Korevaar et al. [5] fica demonstrado que a autoimunidade tireoidiana é um importante fator de risco para doença tireoidiana gestacional, além de outros fatores identificados, como idade materna, índice de massa corporal (IMC) e paridade. Sendo a gonadotrofina coriônica (hCG) um importante determinante da função dessa glândula na gestação, a positividade do anticorpo para tireoperoxidase prejudica a resposta da tireoide à estimulação com hCG, o que pode sugerir que esse é o mecanismo pelo qual a autoimunidade tireoidiana atua como fator de risco.

Para comprovar esta hipótese, os autores realizaram coorte prospectivo onde

dosaram a gonadotrofina coriônica humana, a tirotropina (TSH) e a tiroxina livre (FT4) em 5.435 gestantes. Os resultados mostraram que concentrações mais altas de hCG foram associadas a um maior risco de hipertireoidismo subclínico e evidentemente, concentrações menores de hCG foram associadas a um maior risco de hipotiroxinemia. Em contraste, concentrações de hCG não foram associados com hipotireoidismo subclínico. Análises posteriores mostraram que em mulheres com hipotiroxinemia, altas concentrações de hCG ainda suprimiam o TSH. No entanto, em mulheres com hipotireoidismo subclínico, altas concentrações de hCG não foram associadas com maior T4L. Em continuidade com os resultados, maiores valores de índice de massa corpórea, sexo fetal masculino e paridade materna > 2 foram associados a uma menor resposta da tireoide à estimulação com hCG. [5]

Podemos resumir na sequência a seguir apresentada por Halcomb [6] as causas das doenças tireoidianas e seus principais sinais e sintomas. Causas de hipertireoidismo: doença de Graves (autoimune), adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, tireoidite subaguda silenciosa (pós-parto e linfocítica), excesso de ingesta de iodo, excesso de ingesta de hormônio tireoidiano; Sinais e sintomas: perda de peso, nervosismo, exoftalmia, garganta seca, tremores, edema pré-tibial, sudorese, onicólise (irregular separação da placa ungueal do leito ungueal distal), angina, taquicardia, fibrilação atrial, hipotensão, peristalse exacerbada, diarreia, infertilidade, abortamento (maior no primeiro trimestre). Causas de hipotireoidismo: tireoidite de Hashimoto, amiloidose ou esclerodermia, iodo radioativo após ablação de tireoide, radiação externa, tireoidectomia parcial ou total, defeito na síntese do hormônio tireoidiano, déficit ingesta de iodo e medicações como lítio e glicocorticoides; Sinais e sintomas: ganho de peso, depressão, insônia, fadiga, dificuldade de concentração, língua aumentada, dificuldade auditiva, secura, dificuldade de deglutição, fraqueza muscular, câimbras, mialgia, hiporreflexia, ataxia, pele seca, perda de pelos, pele amarelada, mixedema, bradicardia, hipertensão, aumento do colesterol e triglicerídeos, derrame pleural, ascite, constipação, infertilidade, irregularidades menstruais, hemorragias.

O tratamento para as afecções de tireoide são classicamente definidas por Halcomb [7] desde 2002. Os pacientes com hipotireoidismo necessitam da levotiroxina, um hormônio tireoidiano sintético. Sua dosagem é baseada na idade, peso, e estado cardíaco, com posologia variável. Importante que seja ingerida em horário constante para que o nível do hormônio não sofra variações, e sua administração é vitalícia.

O hipertireoidismo, por sua vez, envolve medicamento antitireoidismo, terapia de

ablação ou cirurgia. A cirurgia caiu em desuso devido a possíveis sérias complicações como paralisia do nervo recorrente, hemorragia e hipoparatireoidismo. A terapia por ablação é realizada com iodo radioativo e a dosagem varia com as dosagens hormonais e o estado clínico do paciente, porém, este tratamento é contraindicado durante a gravidez e amamentação. [7]

As principais drogas antitireoidianas são o metimazol (Tapazol) e propiltiouracil (PTU), mas infelizmente, as recidivas são frequentes. Essas drogas diminuem as chances de efeitos cardíacos como taquicardia, palpitações, fibrilação atrial, fadiga e fraqueza. [7]

Uma forma de alteração tireoidiana que pode interferir na gestação é a doença auto-imune (DAT) que mostra predominância na mulher, com maior incidência nos anos após o parto. O microquimerismo fetal tem sido sugerido para desempenhar um papel na patogênese da DAT. Contudo, apenas a presença de células microciméricas fetais no sangue e na glândula tireoide dessas pacientes foi comprovada, mas não o papel ativo real na modificação imunológica. O microquimerismo fetal é prejudicial para a glândula tireoide, iniciando uma reação *Graft versus Host (GvHR)* ou sendo o alvo de uma reação hospedeiro *versus* enxerto (HvGR). [8]

Lepez et al, [8] exploram esta hipótese sobre o papel do microquimerismo fetal na AIT, com enfoque principal na causalidade maior da prematuridade, e concluíram que a hipótese tinha confirmação. Entretanto, não abordaremos estas tireoideopatias nesta revisão, pois entendemos que merecem um trabalho a parte.

Rodriguez & Zeron [9] afirmam que a doença autoimune da tireoide (AIT) é uma doença multifatorial com predisposição genética. Compararam o RNA mensageiro (mRNA) entre pessoas saudáveis e pacientes com hipotireoidismo e com seus familiares afetados. Com um estudo transversal, prospectivo e descritivo concluíram que não há diferença clara na expressão do mRNA, e que os genes ideais para uma triagem sistemática para os familiares AIT ainda estão para ser encontrados.

Apenas como ilustração da questão autoimune, relatamos o caso de Ayyagari [10], que apresenta um caso de hipotireoidismo de longa data associado a desenvolvimento da doença de Graves no pós-parto e com recém-nascido apresentando hipotireoidismo congênito transitório: Uma mulher de 27 anos com hipotireoidismo nos últimos três anos e diabetes mellitus gestacional sem intercorrências. Testes da função tireoidiana do recém-nascido apresentaram hipotireoidismo congênito que foi transitório e foi resolvido aos três meses de idade. O diagnóstico do recém-nascido é hipotireoidismo congênito

transitório, provavelmente devido ao bloqueio do receptor do hormônio estimulante da tireoide. A mãe, que apresentou hipotireoidismo nos últimos três anos era estável com eutireoidismo e estava em uso de levotiroxina (100 ug por dia). Sete meses após o parto, ela apresentava atraso na pálpebra e proptose do olho esquerdo. Seus TFTs revelaram tireotoxicose e foram aconselhados a interromper o tratamento com LT4. As imagens das orbitas na ressonância magnética estavam normais e os seus TBAbs estavam elevados a 4,65 IU / L (<1,22). Os anticorpos antimicrossomais e os anticorpos antitireoidianos peroxidases negativos. Com a suspensão do tratamento, a orbitopatia foi resolvida por seis semanas e a mãe permanece eutireóidea sem LT4 em um período de seguimento de oito meses. (10)

A partir dessa questão ilustrada, o estudo demonstra que o monitoramento de perto e doença auto-imune da tireoide (DAIT) na gravidez e no pós-parto é necessário devido à troca imune neste período e pode indicar a necessidade de terapia com LT4. Além disso, a suspeita de hipotireoidismo congênito transitório devido ao TRAb (anticorpo anti receptor de TAH) deve ser alta em neonatos nascidos de mães com DAIT. (10)

Nos últimos 15 anos, o conhecimento da fisiologia tireoidiana gestacional, as definições, a estratificação de risco e consequências clínicas da doença tireoidiana gestacional, expandiram-se rapidamente. Isto é ilustrado, por exemplo, pelo número de artigos no PubMed que quase dobraram nos últimos 15 anos (de 166 acessos em 2001 para 316 em 2016), além de incluir 1700 novos acessos desde a publicação pela Associação Americana de Tiroide (2011) das diretrizes (303-356 acessos por ano). Este fato demonstra uma procura constante de atualização sobre o tema obstétrico e endocrinológico. (11)

## OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Fazer uma revisão sobre possíveis novas formas diagnósticas e terapêuticas nas patologias tireoidianas durante a gestação.

## OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Na possibilidade de encontrarmos modificações mais recentes nesta rotina obstétrica, incorporá-la ao Protocolo da Maternidade do Hospital de Clínicas de Teresópolis.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área

médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 10 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: hipotireoidismo; hipertireoidismo; gestação de alto risco; tireoide e gravidez.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem a explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados.

## RESULTADOS

Há muito tempo que a literatura vem apresentando farto material relacionado com o diagnóstico subclínico do hipotireoidismo. Andrade et al. [12], estudaram 75 gestantes, voluntárias, residentes na cidade de Itabuna, Bahia. O protocolo constou os seguintes critérios de inclusão: gestante sem história prévia de doença tireoidiana e diabetes mellitus, com menos que 40 anos, em qualquer idade gestacional. Nestas pacientes foi feita avaliação laboratorial com dosagem de TSH, T4 livre, anticorpos anti-TPO, perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides); avaliação ultrassonográfica da tireóide. Os resultados mostraram TSH elevado com T4 livre normal em três gestantes (4,0%). A positividade de anticorpos anti-TPO foi de 8,0%. Foram encontradas 5,4% de alterações ultrassonográficas tireoidianas. Os autores concluíram por uma prevalência de 4,0% de hipotireoidismo subclínico na amostra, e com base neste resultado os autores consideram de grande importância a inclusão da avaliação tireoidiana na rotina do exame pré-natal.

Este é somente um exemplo nacional que já em 2005 indicava a rotina da avaliação laboratorial da tireoide no pré-natal. [12]

Uma amostra bem interessante pelas informações contidas nos resultados, foi publicada por Saraladevi et al. [4] que partindo da ideia que as patologias da tireoide constituem um dos distúrbios endócrinos mais comuns na gravidez, realizaram estudo clínico prospectivo em grávidas durante o primeiro trimestre. Os resultados mostraram a prevalência de distúrbio tireoidiano de 11,6% ( IC 95% - 9,64 a 13,54), e concordaram com outras partes da Ásia. O hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo foi de 6,4% e 2,8%, respectivamente. Já o hipertireoidismo subclínico e aberto foi de 1,8% e 0,6%, respectivamente.

As principais complicações perinatais observadas no hipotireoidismo subclínico foram: 9,3% de pré-eclâmpsia, 1,56% de descolamento prematuro de placenta, 7,81% de parto prematuro, 4,68% de abortamento, 6,25% de crescimento restrito, 4,68% de baixo peso ao nascer e 1,56% de morte perinatal. Quando os autores analisaram o grupo

de hipotireoidismo clínico estas cifras aumentaram para 14,2%, 3,57%, 10,71%, 7,14%, 10,71%, 1071% e 3,57%, respectivamente. Portanto, o diagnóstico precoce certamente colabora para proteção da gestação. [4]

Em relação ao hipertireoidismo podemos citar artigo de Parkers et al. [13] que diz que a afecção materna manifesta, não controlada ou mal controlada, está associada a taxas mais altas de pré-eclâmpsia e, menos comumente, insuficiência cardíaca materna. A "tempestade" tireoidiana, um aumento agudo da função da glândula, com risco de vida pela tireotoxicose, embora não comum na gravidez, pode ser precipitada pelo estresse do trabalho de parto, cesariana ou infecção. Como complicações fetais, o hipertireoidismo mostrou causar abortamento espontâneo, parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e natimortos. Tais complicações podem ser reduzidas com o controle precoce do hipertireoidismo manifesto, que desse modo, demonstrou ser extremamente necessário.

As complicações que o descontrole da tireoide pode causar à gestação são ratificadas, no artigo de Stagnaro-Stein et al. [14] que aborda a questão do lúpus eritematoso difuso ( LES ). As hipóteses do estudo são que mulheres grávidas com LES terão uma alta prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado. Além disso, o trabalho demonstra que há uma alta prevalência de trabalho de parto prematuro quando associada ao hipotireoidismo, muito maior que em mulheres com LES e que não possuem alterações tireoidianas. Este foi um estudo retrospectivo do *Hopkins Lupus Cohort,* e 63 grávidas com LES foram testadas em seus anticorpos hormonais e tireoidianos testados em soros congelados. Cerca de 13% das mulheres tomavam hormônio tireoidiano antes de engravidar, 11% foram diagnosticadas com hipotireoidismo durante a gravidez, e 14% desenvolveram trabalho de parto prematuro. A prevalência de parto prematuro foi de 67% em mulheres lúpicas com doença da tireoide e de 18% em mulheres livres de doença da tireoide ($p = 0,002$). Portanto, esta é mais uma preocupação na gestação em portadoras de doenças do colágeno.

Um importante fator interveniente nas patologias tireoidianas na gestação é o meio ambiente. Um exmplo emblemático para este fato, é artigo de Orvat et al. [15] que estudaram esta variável na Sérvia em momentos de guerra e objetivaram precisar a tendênica de utilização de drogas no tratamento da tireóide durante a gravidez. A radiação de urânio empobrecido e poluição com bifenilos policlorados resultantes de bombardeios nos territórios Sérvios, bem como o estresse adicional a longo prazo pode ter afetado a função dessa glândula. Mulheres que deram à luz no Departamento de

Ginecologia em 1989, 1999, 2007 e 2011 foram entrevistadas durante um mês sobre doenças da tireóide na gravidez, e também sobre as drogas utilizadas por elas. Os resultados mostraram que nenhuma mulher grávida foi notificada com distúrbio da tiróide em 1989 e 1999, enquanto em 2007 quatro mulheres foram diagnosticadas com uma disfunção nessa glândula. Em 2011, quatorze de 18 mulheres com disfunção tireoidiana estavam em uso de levotiroxina e na maioria dos casos, o hipotireoidismo foi diagnosticado como auto-imune. A conclusão dos autores sugere a necessidade de realizar análises mais detalhadas da correlação entre a frequência da disfunção da glândula tireoide e os efeitos da poluição ambiental na Sérvia.

Outro enfoque bem atual sobre a repercussão do hipotireoidismo sobre o feto está explicitado no trabalho de Hu et al. [16], que, parte da hipótese que tanto a hipotiroxinemia perinatal como a deficiência de ferro estão associadas a neurodesenvolvimento fetal. O ferro é um componente importante da peroxidase tireoidiana, uma enzima chave na síntese do hormônio tireoidiano. Os autores criaram dois grupos de cobaias e mostraram que a anemia materna levava ao hipotireoidismo materno e a alterações no desenvolvimento do cérebro fetal dos animais. Mesmo a deficiência leve de ferro pré-gestacional, diminuiu o nível de triiodotironina total no cérebro neonatal em algumas cobaias, levando a redução da expressão de RNAm de alguns hormônios tireoidianos. Além disso, houve retardo nas habilidades sensório-motoras. O estudo demonstrou então, que a hipotiroxinemia associada à deficiência de ferro perinatal é suficiente para prejudicar o desenvolvimento precoce cerebral, ainda que esse elemento esteja em níveis normais no cérebro neonatal. Concluiu-se dessa forma, que é de importante valia monitorar o nível de hormônio tireoidiano em mulheres com deficiência perinatal de ferro.

## DISCUSSÃO

Começamos nosso capítulo de discussão exemplificando, com artigo de Kanková et al. [17], como o desequilibrio da função tireoidiana tem importante repercussão durante a gestação. As doenças autoimunes da tireóide (DAIT) pertencem a fatores de risco bem definidos para desfechos adversos na gravidez. Estes autores investigaram se existia alguma ligação entre a toxoplasmose latente e DAIT materna durante a gravidez.

Foi realizado um estudo transversal em 1248 gestantes consecutivas durante as 9-12ª semanas de gestação, onde avaliaram o hormônio tireotrófico (TSH), anticorpos contra tireoperoxidase (TPOAb) e tiroxina livre (FT4) com quimioluminescência, enquanto o Toxoplasma foi detectado pelo teste de fixação do complemento (CFT) e anti-Toxoplasma IgG (ELISA). Os resultados mostraram que 22,5% das mulheres foram

positivas para toxoplasmose latente e 14,7% foram positivas para AITD. As mulheres com toxoplasmose latente apresentaram TPOAb altamente elevada (p = 0,004), e esta toxoplasmose latente foi também associada a queda nos níveis séricos de TSH (p = 0,049). Nesse estudo, foi encontrada também uma correlação entre o T4L e o índice de positividade para anticorpos IgG anti-Toxoplasma (p = 0,033), que foi ainda mais acentuado nas mulheres positivas para TPOAb positivas para Toxoplasma, (p = 0,014). [17]

As principais conclusões foram que a toxoplasmose latente está associada a um leve aumento na produção de hormônio tireoidiano na gravidez, e que alterações associadas ao Toxoplasma observadas nos parâmetros da DAIT são leves e não parecem ser clinicamente relevantes. No entanto, eles poderiam fornecer novas pistas para a patogênese das doenças autoimunes da tireoide. [17]

Com a finalidade de mostrar que as formas de conduzir as tireoideopatias durante a gestação ainda é contoversa, Koren et al [18] realizaram inquérito entre profissionais de saúde. O estudo envolveu obstetras e endocrinologistas de Israel, e o tema foi como diagnosticar e tratar o hipotireoidismo subclínico (HSC) e nódulos tireoidianos durante a gravidez.

Um questionário eletrônico foi enviado por e-mail para todos os membros da Sociedade Israelita de Endocrinologia e de Obstetrícia e Ginecologia, e incluiram dados demográficos e cenários clínicos com perguntas sobre o rastreio e gestão de mulheres grávidas com HSC, hipotiroxinemia e nódulo tireoidiano palpável. Foram recebidas 90 respostas de endocrinologistas e 42 respostas de obstetras. Entre os endocrinologistas, 39% repetiriam o teste de hormônio estimulante da tireóide (TSH) de 2,9 mU / L com tiroxina livre normal e tratariam com tiroxina se o segundo resultado foi acima de 2,5 mU / l. Entre obstetras, 73% acompanhariam a paciente com HSC no início da gravidez e apenas 22% começariam tiroxina após um primeiro resultado de TSH acima de 2,5 mU / L. [18]

No que diz respeito ao rastreio, 57% endocrinologistas e 71% obstetras recomendariam triagem para disfunção tireoidiana para todas as mulheres no início da gravidez. Entre os endocrinologistas, 54% pediriam um ultrassom para um nódulo tireoidiano palpável e faria uma aspiração por agulha fina apenas para lesões suspeitas. Os autores concluem que esta abordagem necessita de protocolos bem definidos e que possam ser seguidos por todos. [18]

Uma questão muito importante que cabe no capítulo dessa discussão é apontada

no artigo de Yamamoto & Donovan [19] que responde questões pré-concepcionais para pacientes sabidamente portadoras de doenças tireoidianas. Podemos sistematizar a seguir estas demandas: Mulheres em pré-concepção e nível hormonal (TSH) <1,2 mUI / L geralmente não devem aumentar a levotiroxina, devendo manter a dose de levotiroxina pré-concepcional, mantendo-o em torno deste valor, com ajustes se indicado por monitorização do TSH; Evitar ingerir levotiroxina junto com ferro ou suplementos contendo cálcio, pois interferem com absorção do hormônio tireoidiano (intervalo de quatro horas); As taxas de concepção e de nascimento não são influenciadas por disfunção tireoidiana menor como o hipotireoidismo subclínico, por exemplo; Ensaio clínico randomizado da terapia com levotiroxina em mulheres com anticorpos anti-peroxidase não mostrou diferença no aborto espontâneo ou nas taxas de parto prematuro; Mulheres com doença ativa de Graves ou adenoma tóxico devem retardar a gravidez até que a função tireoidiana seja reestabelecida. O risco materno-fetal e os benefícios da terapêutica disponível (drogas antitireoidianas, iodo radioativo, tireoidectomia) deve ser discutido se a gravidez for planejada. Mulheres que recebem iodo radioativo devem ser liberadas da radiação seis meses antes de conceber; Propiltiouracil é a droga preferida no tratamento antes da concepção em pacientes com hipertireoidismo. Ainda que existam estudos que o associem com pequeno aumento das más formações congênitas, essa droga é recomendada para mulheres que necessitam de tratamento para o hipertireoidismo e recusam iodo radioativo ou tireoidectomia. A embriopatia secundária à utilização de metimazol no primeiro trimestre está bem estabelecida em vários estudos.

Este capítulo termina com o último consenso americano sobre patologias da tireoide durante a gestação publicado por Korevaar [11] em 2017. Devido às alterações específicas da gestação na fisiologia tireoideana e a interação materno-placentária-fetal o cuidado da tireoide durante a gravidez é complicado.

A edição de julho de 2017 inclui as Diretrizes da *American Thyroid Association* para o Diagnóstico e Tratamento da Doença da Tiróide durante gravidez e pós-parto, um novo documento de orientação que inclui 97 recomendações com base em 621 referências, constituindo-se em um grande aumento desde 2011 (76 baseadas em 321 referências). Essa é uma importante colaboração completa da literatura realizada por especialistas no campo que permitirá aos médicos uma atualização eficiente da literatura atual. [11]

A incorporação de novas evidências nas antigas diretrizes levaram a várias novas

e/ou diferentes recomendações que terão impacto no atendimento clínico. Quando as evidências disponíveis são fortes, as recomendações permitem que os médicos adotem decisões mais específicas para seus pacientes (incorporação estratificação de risco). Ao mesmo tempo, quando as evidências forem de fraco impacto, recomendações de tratamento são feitos com cautela (por exemplo, uma levotiroxina de baixa dosagem inicial para doença tireoidiana leve). [11]

Uma das mudanças mais influentes nas diretrizes atuais é a nova recomendação sobre a definição de um intervalo de referência para o TSH. Sempre foi recomendado que cada instituição determinasse seu próprio ponto de corte. O limite de TSH de 2,5 ou 3,0 mUI / L foi recomendado para o primeiro e segundo/terceiro trimestres, respectivamente. Apesar muitos centros começarem a usar esses pontos de corte fixos, estudos relataram que seu uso levou a uma proporção muito alta de hipertirotropinemia (7,4 a 27,8%), e na maioria dos casos, os limites superiores de TSH baseados na população estavam bem acima de 2,5 e 3,0 mUI / L . [11]

Além de uma base populacional ou corte fixo para TSH, a disponibilidade de estudos recentes sobre intervalos de referência facilitam uma nova abordagem, que é adotar intervalos de referência de TSH específicos para a gravidez, que foram obtidos usando um ensaio similar de TSH e de uma população similar. Se a adoção de uma referência específica do ensaio intervalo não for possível, recomenda-se a utilização de um limite superior do TSH de 4,0 mUI / L. [11]

Isso está de acordo com limites de TSH de grandes estudos populacionais em iodo insuficiência em certas áreas do mundo. Além disso, também é consistente com os resultados de um recente estudo americano, demonstrando que a levotiroxina pode reduzir o risco de aborto em mulheres com TSH entre 4,1 e 10 mUI / L, enquanto a levotiroxina pode aumentar o risco de resultados adversos se o TSH é de 2,5 a 4,0 mUI / L. [11]

Outro novo aspecto das diretrizes atuais é a recomendação que a terapia com levotiroxina pode ser considerada para mulheres com concentrações de TSH> 2,5 mIU / L se a tiróide anticorpos peroxidase (TPOAb) forem positivos. Esta recomendação baseia-se em recentes estudos que identificaram maior risco de gravidez adversa em mulheres positivas para TPOAb com concentração de TSH alta. Tal consideração de tratamento é marcada como uma recomendação fraca uma vez que os estudos ainda são escassos e precisam ser replicados. [11]

No entanto, também há boas evidências circunstanciais que apoiam esta

recomendação, já que as mulheres positivas para TPOAb apresentaram resposta anormal a estimulação da gonadotropina coriônica humana (hCG), e dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que tratamento com levotiroxina em mulheres positivas para TPOAb é benéfico. [11]

Existem também estudos importantes demonstrando que há uma associação entre metimazol (MMI) ou propiltiouracil (PTU) e efeitos teratogênicos adversos. As recomendações para o hipertireoidismo de Graves, em 2011, era o PTU durante primeiro trimestre. No entanto, novos estudos já identificaram associação do uso de PTU com maior risco de anomalias fetais. Como sua associação é com malformações pouco graves, ainda é a abordagem preferida, sendo que sua utilização foi agora alargada as primeiras 16 semanas. [11]

Ainda sobre o hipertireoidismo, no artigo Bartholo et al. [20] fica demonstrado que o PTU deve ser utilizado no primeiro trimestre de gestação devido aos efeitos do MMI em nivel embrionário. Entretanto, o PTU deverá ser substituído pelo MMI após esse período devido sua hepatotoxicidade materna e fetal.

A partir da avaliação bibliográfica apresentada nas novas diretrizes, trona-se claro que ainda há insuficiente evidência para recomendar o rastreamento universal. A falta de evidências adequadas sobre como identificar mulheres em risco de forma otimizada (ou seja, usando pontos de corte fixos ou de população ou usando um perfil de risco) e a escassez de dados sobre os benefícios e/ou danos do tratamento com levotiroxina são os dois mais importantes elementos em falta. Para essas duas lacunas de conhecimento, evidências recém-disponíveis agora sugerem que algumas das recomendações, padrões de prática e desenhos de estudo que precedem essas novas diretrizes podem ter sido prematuros e muito progressivos. Em retrospecto, parece provável que muitos médicos que seguiram rigorosamente os critérios diagnósticos, estabelecidos pelas diretrizes anteriores, diagnosticaram precocemente e exessivamente o hipotireoidismo subclínico, levando a um tratamento precoce e exagerado. Da mesma forma, ensaios clínicos randomizados foram montados no passado sem o conhecimento adequado do tamanho do efeito esperado no desfecho de interesse ou dosagem do tratamento. Segundo o autor, infelizmente, a prevalência combinada de hipotireoidismo subclínico e hipotiroxinemia excede a prevalência de hipotireoidismo manifesto por um fator > 20. Essa relação, combinada com as atuais lacunas de conhecimento no campo, torna o rastreamento universal propenso a causar danos em vez de beneficiar a população como um todo. O autor acredita que a discussão

deva se concentrar na criação de um teste de triagem clínica binária para o hipotireoidismo evidente, até que evidências adequadas apóiem ou refutem a implementação da triagem para a disfunção tireoidiana. Cabe aos médicos e pesquisadores da área preencher lacunas de dados relevantes com estudos sólidos, fornecendo assim as ferramentas necessárias para refinar as recomendações no futuro. [11]

Esta nova diretriz, publicada este ano por Alexander et al. [2] aborda várias questões e respostas que resumimos nos paragrafós a seguir.

Os testes de função tireoidiana mudam durante a gravidez de modo que a gravidez normal está associada a um aumento de excreção de iodo, um aumento nas proteínas de ligação à tiroxina e aumento na produção de hormônios tireoidianos. Assim, o uso de referências específicas por trimestre e baseadas na população estudada, continua sendo a melhor maneira de lidar com esse problema. [2]

Segundo estudos com grávidas nos Estados Unidos e na Europa, os valores de referência para concentrações séricas de TSH em cada trimestre de gravidez incluem um limite superior de TSH de 2,5 mU / L no primeiro trimestre e 3,0 mU /L no segundo e terceiro trimestres. Quando possível, devemos criar valores de referência de cada trimestre baseados na população local. A determinação do intervalo de referência deve incluir apenas mulheres grávidas sem doença tireoidiana conhecida, ingestão ótima de iodo e status negativo de TPOAb. [2]

Sobre o método ideal para avaliar concentração sérica de T4 durante a gravidez, a diretriz diz que a precisão da medição de FT4 no soro pelo método indireto de radioimunoensaio analógico é influenciada pela gravidez e também varia significativamente de acordo com o fabricante. Se medido em mulheres grávidas, os intervalos de referência específicos do método do ensaio e do trimestre específico da gravidez devem ser aplicados. [2]

O impacto da deficiencia grave de iodo grave deficiência na mãe, feto e criança ocorre de modo que a deficiência de iodo na dieta materna resulta em síntese de hormônios tireoidianos materna e fetal prejudicada. Valores baixos do hormônio tireoidiano estimulam o aumento da produção de TSH hipofisário, e o aumento do TSH leva ao crescimento da tireoide, resultando em bócio materno e fetal. Em áreas de deficiência severa de iodo, os nódulos da tireóide podem estar presentes em até 30% das mulheres grávidas. Deficiência severa de iodo em mulheres grávidas tem sido associada a taxas crescentes de perda de gestação, natimortos e aumento de idade

perinatal e infantil mortalidade. Os níveis normais do hormônio tireoidiano são essenciais para a migração, mielinização e outras mudanças estruturais o cérebro fetal. Tal fato também está demonstrado no trabalho de Hu et al [16]. A iodização universal do sal é a maneira mais econômica de melhorar esta deficiência. [2]

A disfunção tireoidiana é associada à infertilidade em mulheres de modo que, apesar dos dados imperfeitos, a maioria das evidências parece apoiar uma associação entre disfunção tireoidiana e aumento do risco de infertilidade. O tratamento da disfunção é geralmente seguro e pode exercer um efeito positivo na fertilidade. Assim, é prudente tratar os disturbios da tireoide em mulheres inférteis, com o objetivo de normalizar a função da glândula. [2]

Sobre o hipotireoidismo subclínico e sua associação à infertilidade em mulheres, diferentes definições de hipotireoidismo subclínico tem sido usadas em diferentes estudos. Examinando esta questão, os resultados foram inconsistentes. No entanto, o tratamento com levotiroxina mostrou resultados positivos. [2]

Não existem evidências que comprovam a ideia de que o tratamento do hipotireoidismo leva a maiores taxas de abortamento. [2]

As recomendações para o tratamento de hipotireoidismo clínico na gestação são definitivas. [2]

As mulheres com hipotireoidismo ou risco de hipotireoidismo devem ser monitoradas durante a gravidez através do TSH mensal. [2]

A levotiroxina deve ser ajustada no pós-parto da seguinte maneira: Nas mulheres que começaram a utilizar a medicação durante a gravidez para autoimunidade tiroidiana na ausência elevação do TSH, a levotiroxina pode ser interrompida no parto, com avaliação do TSH sérico em 6 semanas depois. [2]

## CONCLUSÕES

A melhor forma de prevenir o hipotireoidismo é adição de iodo ao sal ingerido.

O rastreamento universal da função tireoidiana deve ser incentivado utilizando-se o hormônio estimulante da tireoide.

A levotiroxina é a droga de escolha para o hipotireoidismo clínico e subclínico na gestação. Deve ser ajustada de acordo com a dosagem de TSH.

Para o hipertireoidismo devemos usar preferencialmente o propiltiuracil nos primeiros três meses e após esse período, deve ser substituído pelo metimazol.

As complicações mais prevalentes decorrentes da doença tireoidiana na gestação são a pré-eclâmpsia, o abortamento, o parto prematuro e o crescimento restrito. No

hipotireoidismo, em especial, são mais comuns o desenvolvimento intelectual debilitado e o abortamento espontâneo, já no hipertireoidismo, são mais frequentes o CIUR e RN natimortos.

## REFERÊNCIAS


1. Rivkees AS, Mandel SJ. Thyroid Disease in Pregnancy. Hormone Reserch In Paediatrics. 2011;76(suppl 1):91–96.
2. Alexander CD, Pearce EM, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. THYROID. 2017;27(3):315-389.
3. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52(7):1084-1095.
4. Saraladevi R, Nirmala Kumari T, Shreen B, Usha Rani V. Prevalence of thyroid disorder in pregnancy and pregnancy outcome. IAIM. 2016;3(3):1-11.
5. Korevaar TIM, Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe VWV, Steegers EAP et al. Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors. THYROID. 2017;27(3):440-450.
6. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 1: Thyroid dysfunction can mimic signs and symptoms of aging. Find out how to recognize problems early. Nursing. 2003;33(8):32cc1-4.
7. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 2: Learn about treatment and how to help your patient manage symptoms. Nursing. 2003;33(9):32cc1-4.
8. Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cellsin autoimmune thyroid diseases harmful, beneficial or innocent for the thyroid gland?. Chimerism. 2013;4(3):111–118.
9. Rodriguez GC, Zeron HM. Familial autoimmune thyroid disease and *PTPN-22.* Med Glas (Zenica). 2015;12(2):151-156.
10. Ayyagari M. A rare presentation of autoimmune thyroid disease in mother and neonate postpartum. Thyroid Res Pract. 2017;14(2):86-88.
11. Korevaar TIM. Evidence-Based Tightrope Walking: The 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. TYROID. 2017;27(3): 309-311.
12. Andrade LJO, Cruz T, Daltro C, França CS, Nascimento AOS. Detecção do Hipotireoidismo Subclínico em Gestantes Com Diferentes Idades Gestacionais. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(6):923-929.
13. Parkers IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy Gynecol Endocrinol. 2012;28(12):993–998.
14. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder LS, Petris M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lúpus erythematosus: increased preterm delivery. Lupus. 2011;20:690–699.
15. Horvat O, Tomic Z, Mijatovic Y, Sabo A. Drug utilization in treatment of thyroid disorder during pregnancy in Serbia. Med Pregl. 2016;69(1-2):11-15.
16. Hu X, Wang R, Shan Z, Dong Y, Zheng H Jesse FF et al. Perinatal Iron Deficiency-

Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain. THYROID. 2016; 26(7):891-900
17. Kanikova S, Zkova LP, Flegr J, Calda P, Springer D, Potlukova E. Effects of Latent Toxoplasmosis on Autoimmune Thyroid Diseases in Pregnancy. PLOS NE. 2014;9(10):1-7
18. Koren R, Wiener Y, Or K, Benbassat CA, Koren S. Thyroid Disease in Pregnancy: A Clinical Survey among Endocrinologists, Gynecologists, and Obstetricians in Israel. IMAJ. 2018;20:167–171.
19. Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. CMAJ. 2017;189(28):E940
20. Bartholo B, Monteiro D, Trajano A. Hipertireoidismo na gestação, Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2014;13(3):73-80.

# TRANSTORNO BIPOLAR DE HUMOR E SUAS CONSEQUÊNCIAS AO LONGO DA VIDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁGICA

*BIPOLAR MOOD DISORDER AND ITS CONSEQUENCES THROUGHOUT LIFE: A SISTEMATIC REVIEW*

***Matheus O. Duarte[1]; Luis Marcelo V. Ferreira[2]***

Descritores: Transtorno Bipolar; Psicofarmacologia; Antipsicóticos; Tratamento
Keywords: Bipolar Disorder; Psychopharmacology; Antipsychotic Agents; Treatment

**RESUMO**

**Introdução:** O transtorno bipolar de humor (TAB) é um distúrbio de humor grave alternando episódios de mania, hipomania e depressivos. O TAB divide-se em tipo I (mania), com algum episódio depressivo ou não, e tipo II (pelo menos um episódio depressivo associado a um de hipomania). Sua prevalência é estimada em cerca de 1% da população mundial. Início entre 20 a 30 anos de idade. Mulheres são mais acometidas por sintomas depressivos e os homens por maníacos. O lítio é a base do tratamento do TAB embora o valproato e olanzapina sejam eficazes. **Objetivos:** Abordar tratamento a longo prazo do TAB e suas consequências nos últimos anos. **Métodos:** Revisão sistemática de artigos em inglês pelos descritores das plataformas Pubmed e Scielo. Literatura Medicina interna de Harrison, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde De Psiquiatria Transtorno Bipolar tipo I. **Resultados:** A principal medicação e primeira linha para o tratamento do TAB é o lítio. Sendo eficaz contra a mania e depressão, com diminuição de suicídio e mortalidade. Caso ineficaz adiciona-se o antipsicótico olanzapina. A longo prazo o lítio afeta a função renal. **Conclusão:** A terapia medicamentosa é a base do tratamento do TAB. O lítio é usado de primeira linha, apesar de seus efeitos colaterais. Seu uso a longo prazo tem repercussões na função renal e ganho de peso, sendo mais preocupante o risco de suicídio com a súbita interrupção. Quetiapina é uma boa opção. Se o lítio for ineficaz, deve-se associar a olanzapina.

**ABSTRACT**

**Background:** Bipolar mood disorder is a serious mood disorder with alternating episodes

[1] Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO
[2] Orientador e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

of mania, hypomania and depressives. BD is defined as type I (mania), with some depressive episode or not, and type II (at least one depressive episode associated with one of hypomania). Its prevalence is estimated at about 1% of the world population. Beginning between 20 and 30 years of age. Women are more affected by depressive symptoms and men by manic. Lithium is the basis for TAB treatment, although valproate and olanzapine are also effective. **Aims:** Address long-term treatment of BD and its consequences in recent years. **Methods:** Systematic review of articles in English by descriptors of Pubmed and Scielo platforms. Harrison's Internal Medicine, Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of the Ministry of Health of Psychiatry Type 1 Bipolar Disorder. **Results:** The main medication and first line for the treatment of BD is lithium. Being effective against mania and depression, with decreased suicide and mortality. In case of ineffective, the antipsychotic olanzapine is added. Long-term lithium affects renal function. **Conclusions:** Drug therapy is the basis of BD treatment. Lithium is used first-line, despite its side effects. Its long-term use has repercussions on renal function and weight gain, and the risk of suicide with the sudden interruption is more worrying. Quetiapine is a good option. If lithium is ineffective, olanzapine should be.

## INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença mental que tem sido conhecida desde a época antiga e tem sua origem no conceito de “mania”. É um distúrbio de humor grave, de natureza crônica, caracterizada pelo aparecimento constante ou irregular de episódios alternativos de mania/hipomania com episódios depressivos.[1]

O TAB é um transtorno de humor caracterizado por alternar episódios de depressão, mania e hipomania. É uma patologia crônica que acarreta grande sofrimento, afetando a vida dos doentes em diversas áreas, como por exemplo no trabalho, no lazer e na relação interpessoal, impactando de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. Indivíduos com TAB utilizam com maior frequência os serviços de saúde ao longo da vida se comparados a pacientes sem doenças psiquiátricas. A mania é um componente fundamental para o diagnóstico do TAB. Suas características principais são: exaltar o humor, acelerar o pensamento com fuga de ideias e aumento da agitação motora. Características associadas são: aumento significativo de energia (com diminuição do sono), taquilalia, irritabilidade, estado paranoico, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade e a cronicidade dos sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania.[2]

Os episódios depressivos do TAB, em contraste direto com os episódios de mania,

são geralmente caracterizados por um lentificar ou diminuir quase todos os aspectos de emoção e comportamento. A gravidade dos sintomas pode variar consideravelmente – de uma discreta lentificação motora e mental, com praticamente nenhuma mudança cognitiva, até quadros agudos, com delírios e alucinações. A história anterior de um ou mais episódios maníacos ou hipomaníacos que define o quadro depressivo como depressão bipolar. A característica que define TAB do tipo I é a mania, podendo ou não haver algum episódio depressivo, já no TAB do tipo II a caractestíca é de pelo menos um episódio depressivo associado a um de hipomania,[2] sendo o episódio de hipomania superior a quatro dias. O transtorno bipolar tipo II é mais frequente do que o tipo I.[1]

O transtorno bipolar tem sido e ainda é uma condição relativamente negligenciada.[3]

A prevalência do TAB é estimada em cerca de 1% da população mundial.[1]Nos EUA representam cerca de 1,5% da população. O começo se dá por volta dos 20 aos 30 anos de idade, porém alguns pacientes relatam sintomas pré-mórbidos na infância ou início da adolescência. As mulheres são mais acometidas a ter sintomas depressivos, enquanto os homens mais episódios maníacos.[4]

O TAB, em grande parte devido ao seu curso crônico e recorrente, representa um encargo significativo para o paciente, a família e para a sociedade e seu tratamento é essencial para evitar as principais complicações da doença. É preciso também ter em mente que a complicação mais grave de transtorno bipolar é suicídio. Entre 25-50% desses pacientes tentam suicídio, com prevalência de 32,4% e 36,3% para o transtorno bipolar tipo I e tipo II, respectivamente.[1]

Os estudos de herança genética familiar sugerem que o TAB tenha uma origem genética. Essa hipótese foi constatada em estudos de pessoas adotivas e de gêmeos monozigóticos. A herança do TAB é bastante complexa, envolve diversos genes, além de não apresentar uniformidade.[5]

Um médico deve assumir a responsabilidade pelo diagnóstico, exame físico, investigações e explicação do plano de saúde de gestão, estabelecer e manter uma aliança terapêutica. Comunicar de forma clara e honestamente o que pensa. Aproveitar o tempo para ouvir o que está incomodando o paciente. Embora respeitando as preferências do paciente, educação sobre a doença após um episódio agudo deve incluir informações sobre os potenciais benefícios e riscos da medicação e enfatizar a necessidade de continuar nele a longo prazo.[3]

A primeira prioridade quando se lida com um paciente com transtorno bipolar é a

avaliação dos riscos para o paciente ou outros, e se há uma necessidade de hospitalização imediata, mesmo involuntário. É importante proporcionar um ambiente tranquilo com estímulos reduzidos para pacientes em um episódio maníaco ou hipomania aguda. Tanto o paciente e a família devem ser avisados que todas as decisões importantes, incluindo questões familiares, questões profissionais e as finanças deve ser adiada até que a resolução da sintomatologia aguda.[6]

O lítio é a base do tratamento do TAB, quando associado com o antipsicótico olanzapina se torna ainda mais eficaz na fase aguda da doença. A resposta ao carbonato de lítio é de 70 a 80% na fase aguda, com o real efeito benéfico aparecendo 1 a 2 semanas após o início do tratamento. O lítio é um cátion simples, que rapidamente é absorvido pelo trato gastrointestinal e que não liga às proteínas do plasma ou dos tecidos.[4]

Os efeitos adversos graves do lítio são incomuns, mas se mostram corriqueiro as queixas menores, como desconforto intestinal, náuseas, diarreia, poliúria, ganho de peso, erupções na pele e edema. O medicamento exerce um efeito antitireoidiano, interferindo na produção e liberação de hormônios tireoidianos. Os efeitos adversos mais preocupantes são tremor, diminuição da concentração e memória, disartria e incoordenação.[4]

Na fase aguda o lítio deve ser iniciado com uma dose de 300 mg 2 ou 3 vezes ao dia, sendo aumentada para 300mg a cada 2 a 3 dias até alcançar um nível sanguíneo de 0/8 a 1,2 mEq/L. Como o efeito terapêutico da medicação pode não aparecer até 7 a 10 dias de tratamento, o uso concomitante de lorazepam ou clonazepam pode ter benefícios para controlar a agitação. Os pacientes que usam lítio devem ser monitorados, visto que os níveis sanguíneos necessários para alcançar o efeito benéfico são próximos dos associados a toxicidade.[4]

A recorrência do TAB exige tratamento de manutenção. Na fase de manutenção o paciente precisa manter um nível sanguíneo de lítio de 0,8 mEq/L, sendo assim importante para alcançar a profilaxia ideal, mostrando-se ser capaz de reduzir o risco de suicídio. A adesão ao tratamento é normalmente um problema, requerendo incentivo dos familiares. São importantes os esforços para identificar e mudar os fatores psicossociais desencadeantes, deve-se também enfatizar a importância de um estilo de vida regular. É possível que haja a perda da eficácia dos fármacos com certo tempo de uso. Nessas situações, um agente alternativo ou a terapia combinada normalmente são aplicáveis.[4]

A primeira prioridade quando se lida com um paciente com transtorno bipolar é a

avaliação dos riscos para o paciente ou outros, e se há uma necessidade de hospitalização imediata, mesmo involuntário. É importante proporcionar um ambiente tranquilo com estímulos reduzidos para pacientes em um episódio maníaco ou hipomania aguda.[6]

## OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo abordar o tratamento a longo prazo do transtorno afetivo bipolar apresentada nos últimos anos no mundo, e assim mostrar as melhores terapias e suas repercussões na saúde da população alvo.

## MÉTODOS

Este estudo baseou-se em uma revisão sistemática, se fazendo valer de dados secundários para elaboração do artigo em questão. Os artigos relevantes foram selecionados através de uma pesquisa de base de dados eletrônicos como PUBMED e Scielo, de acordo com os descritores como termos de pesquisas: Transtorno Bipolar; Psicofarmacologia; Antipsicóticos; Tratamento

Além disso, o livro Medicina Interna do Harrison foi pesquisado para aprofundar os conhecimentos sobre o assunto, assim como Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde De Psiquiatria Transtorno Bipolar tipo 1.

## RESULTADOS

A principal medicação para o tratamento do TAB mostrou ser o lítio. Sendo eficaz para a proteção contra a mania e depressão, especialmente no tratamento agudo em longo prazo do transtorno bipolar, e diminuição tanto do suicídio quanto da mortalidade no transtorno de humor bipolar.[7]

A atualização da diretriz National Institute for Health and Care Excellence(NICE) recomenda ao lítio como uma droga de primeira linha no tratamento farmacológico em longo prazo para a doença bipolar, enquanto em relação às outras alternativas, a orientação continua da seguinte forma: Se lítio é ineficaz, considerar a adição de valproato ou se lítio é mal tolerado, ou não é adequado, considerar valproato ou olanzapina em vez ou, caso tenha sido eficaz durante um episódio de mania ou depressão bipolar, a quetiapina. Assim, apesar destas considerações, NICE diretriz recomenda lítio como a primeira opção.[8]

Outras drogas são utilizadas para o tratamento do TAB, como o valproato. Estudos realizados revelam que em uma monoterapia de lítio e uma monoterapia de valproato, bem como uma terapia de combinação consistindo de valproato e lítio reduzem o risco

de ocorrência de novos episódios maníacos. A terapia de combinação era superior à monoterapia com valproato. Existe também uma superioridade na monoterapia de lítio em comparação com a monoterapia de valproato. Entre a terapia de combinação e monoterapia lítio, não foram encontradas diferenças significativas. A interrupção de lítio começou após perceberem que a terapia utilizando esse medicamento é muitas vezes um problema. Em particular, é considerável que o lítio tem risco de recaída com um correspondente risco de suicídio rebote de acordo com a súbita interrupção da terapia. Portanto, a terapia utilizando lítio deve ser afunilada lentamente.[9]

Especialmente no início do tratamento com os sais de lítio poliúria, polidipsia, náuseas e um tremor fina não são incomuns. Os pacientes também se queixam de ganho de peso, especialmente nos primeiros anos de uma bateria de lítio. A terapia a longo prazo com o lítio pode também afetar a função renal e depois de muitos anos de administração, a condição renal.[9]

A ocorrência frequente de estados mistos (até 70% dos pacientes maníacos mostrar simultaneamente sintomas de depressão) sublinha que o transtorno bipolar não é uma forma pura.[10]

O uso a longo prazo de antidepressivos no distúrbio bipolar é controverso. Em particular, as diretrizes norte-americanas recomendam a interrupção de um antidepressivo dentro de 8 a 20 semanas após a remissão de um episódio depressivo. Observa-se um aumento na frequência de fase e nos riscos para induzir uma virada para a mania.[9]

## DISCUSSÃO

Entre as muitas opções para o tratamento de longo prazo do transtorno bipolar, o lítio é a droga mais antiga. Após seu uso inicial pelo neurologista dinamarquês Lange no século XIX e sua posterior descoberta pelo psiquiatra australiano Cade em 1949, a eficácia do lítio foi finalmente estabelecida por Schou e seus colegas dinamarqueses na década de 1960 que levaram à sua inscrição na Europa e nos EUA, bem como em muitos outros países na década de 1970. Desde então, várias outras drogas tornaram-se disponíveis como alternativas, das quais os anticonvulsivantes carbamazepina, valproato e lamotrigina e vários antipsicóticos atípicos também foram registrados para o tratamento a longo prazo do transtorno bipolar. Posteriormente, todos os medicamentos registrados também encontraram seu lugar nas diretrizes.[8]

Lítio continua a ser o tratamento de primeira linha mais eficaz da desordem bipolar, a prevenir as recorrências de episódios maníacos e depressivos. Desde a

introdução do lítio para psiquiatria moderna, muitas propriedades de lítio originais foram descobertas. Como exemplos, atividade antiviral, imunomoduladora e efeitos neuroprotetores de lítio têm sido descritos desde 1980.[11]

O Lítio continua a ser um agente profilático a longo prazo eficaz para a doença bipolar no ambiente local. Independentemente da utilização de lítio como mono terapia ou em terapia combinada mostrou que está medicação reduziu significativamente a frequência e o tempo gasto em recaídas.[12]

O transtorno bipolar é uma doença crônica, recidivante de transtorno de humor, muitas vezes grave, caracterizada por episódios de humor elevado e deprimido. A prevalência de transtorno do espectro bipolar foi estimada em 2,4% em todo o mundo, com grandes variações países-específicas. Orientações para a prática clínica e livros de texto concordam que o tratamento farmacológico é uma pedra angular no tratamento a longo prazo da doença e incluem atualmente recomendações para mais de 40 diferentes medicações.[13]

Ao escolher uma droga para o tratamento em longo prazo, deve-se olhar para a eficácia e segurança não só durante os primeiros anos, mas também depois. A utilização de lítio ao longo de mais de 10 anos está associada com o risco de disfunção renal e a utilização dos antipsicóticos atípicos com síndrome metabólica e um risco aumentado de mortalidade devido a problemas cardiovasculares. A segurança do lítio é, pelo menos, em equilíbrio com a da maioria dos antipsicóticos atípicos. No entanto, seria interessante ver estudos em pacientes com transtorno bipolar olhando para a mortalidade durante o tratamento com lítio e os antipsicóticos por mais de 10 anos, como já foi feito com a clozapina versus outros antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia. No entanto, há evidências apoiando a recomendação do lítio, dada a sua base de dados a partir de testes e a sua segurança relativa, deve ser o único tratamento de primeira linha.[8]

A quetiapina mostrou ser eficaz para o TAB, especialmente TAB tipo I. Em 2011, o maior estudo a longo prazo sobre a eficácia de lítio foi publicado. Neste estudo duplo-cego, os pacientes bipolares tipo I que tinham respondido e tinha tolerados quetiapina foram randomizados para continuar com quetiapina ou para mudar para o lítio ou placebo. Os resultados mostraram que tanto a quetiapina e lítio fez evitar episódios de humor, episódios maníacos e episódios depressivos. A quetiapina foi também mais eficaz do que o lítio na prevenção de qualquer estado de espírito.[8]

Os feitos adversos da terapia a longa prazo não são incomuns. O envolvimento glomerular é o mais importante evento adverso orgânica relacionados com o tratamento

de lítio. Esta disfunção e sua magnitude permanece muito mais controversa em termos de prevalência entre os usuários de lítio se avaliar as provas apresentadas na maioria dos estudos clínicos, especialmente porque há poucos estudos bem desenhados, como estudos a longo prazo randomizado e controlado por placebo.[7]

O lítio é um tratamento padrão para a doença bipolar, também indicado em associação com antidepressivos para a depressão unipolar. Outros estudos revelam que o uso de lítio a curto prazo tem apenas ligeiros efeitos secundários e que os efeitos colaterais mais graves (em órgãos alvo) não são comuns e podem ser evitados através da monitorização periódica em indivíduos que necessitam do tratamento crônico.[7]

Em longo prazo são encontradas significativas alterações na função renal e outras medidas metabólicas em associação com o tratamento muito prolongado com carbonato de lítio dado para evitar a recorrência da doença bipolar. Estudos realizados adicionam à evidência que o tratamento crônico do TAB utilizando lítio está associado com uma diminuição da função renal, como expresso pela redução significativa da taxa de filtração glomerular ao longo do tempo. Encontramos decréscimos moderados na taxa de filtração glomerular após exposição prolongada ao lítio (pelo menos 6-10 anos) e o avanço da idade, juntamente com o aumento da creatinina sérica e pequenos aumentos nos níveis de glicose e IMC. Maiores diminuições na TFG entre as mulheres do que nos homens também foram encontradas.[14]

Apesar da eficácia comprovada, a carbamazepina, um anticonvulsivo não está listado em várias orientações como tratamento de primeira linha. Razões para isto incluem o perfil de efeitos secundários desfavoráveis e o elevado potencial para interações medicamentosas por indução de enzima hepática. Os efeitos colaterais mais comuns incluem ataxia, náuseas, visão dupla, agitação, dor de cabeça e tonturas. Efeitos colaterais graves e potencialmente fatais incluem a síndrome Steve Johnson e agranulocitose. A aprovação para a carbamazepina é especificada. Deste modo, só é permitido quando uma terapia com lítio prova ser pouco eficazes na prevenção de recaídas.[9]

Apesar da falta de evidência de uso a longo prazo o uso dos antidepressivos no transtorno bipolar desempenha um papel importante. Um estudo recente na Espanha mostrou que aproximadamente 40% dos casos de um antidepressivo era parte de uma terapia a longo prazo. Tendo em conta que os antidepressivos não devem ser utilizados rotineiramente no tratamento a longo prazo da doença bipolar. As apostas são casos individuais, por exemplo. Como em pacientes com episódios predominantemente

depressivos, sem ciclagem rápida.[9]

Em relação aos sintomas depressivos, estudos sobre a utilização de lítio a longo prazo, mostra que a terapia utilizando esse medicamento mostra superioridade em relação ao placebo na prevenção de episódios maníacos, e uma tendência a favor da eficácia para a prevenção de episódios depressivos.[9]

O lítio inclusive, pode induzir o hipotireoidismo e também aumentar o risco do hiperparatiroidismo. Além disso, o lítio é a causa mais comum de diabetes insipidus induzida por drogas.[9]

Em uma população japonesa foi feito estudos de pacientes com depressão bipolar. Que concluiu que o uso a longo prazo de olanzapina está associado com aumento de peso e medidas metabólicas em jejum, e também com sintomas depressivos melhorados com evasão de mania. Os médicos devem considerar cuidadosamente os benefícios e riscos da terapia de longo prazo com a olanzapina. Elevações na glicemia de jejum também foram descritas com o uso a longo prazo de olanzapina. Em uma meta-análise, a variação média da linha de base para ponto final em glicose em jejum ao longo de 24 semanas de tratamento em adultos foi 3,95 mg/dL e o desvio do normal para a glicose em jejum elevado ocorreu em 8,9% dos pacientes. No presente estudo, o peso aumentou durante os primeiros 5 meses de tratamento, mas esse padrão não foi visto em seguida. Também mostrou um ganho de 3,5 kg de peso em mais de 42-48 semanas de tratamento.[15]

Em conclusão, tratamento a longo prazo com olanzapina em pacientes japoneses com depressão melhorou os sintomas depressivos bipolares, mas foi associado aumentos de peso e alterações metabólicas, em particular, semelhantes aos observados em estudos anteriores de longo prazo de olanzapina. Os clínicos devem pesar cuidadosamente os benefícios e riscos da terapia olanzapina ao determinar o tratamento apropriado para um paciente individual.[15]

A ocorrência frequente de estados mistos (até 70% dos pacientes maníacos mostrar simultaneamente sintomas de depressão) sublinha que o transtorno bipolar não é uma forma pura.[10]

Sintomas maníacos em estados mistos bipolares apareceu sensível ao tratamento com vários antipsicóticos atípicos, a melhor evidência mostrou ser a olanzapina. Para sintomas depressivos, adicionar ziprasidona a um tratamento como usual pode ser benéfico; no entanto, a base de dados é muito mais limitada para o tratamento de sintomas maníacos. Além da olanzapina, a quetiapina, valproato e lítio também devem

ser considerados para a prevenção de recorrência.[10]

Aas evidências sugerem que a olanzapina como a única opção de tratamento ou utilizado em combinação aparece como a medicação que abrange a maioria dos cenários de tratamento e subgrupos em pacientes mistos, embora a um custo maior de tolerabilidade a longo prazo e segurança. Em geral, pode-se especular que, de modo semelhante a ciclos rápidos, a terapia de combinação pode ser mais eficaz do que a monoterapia, para o tratamento de estados mistos, e pode ser preferível, pelo menos em casos graves.[10]

Um estudo indicou que o valproato foi eficaz no tratamento de sintomas depressivos que ocorreram concomitantemente em pacientes com mania. Outro estudo, comparando lítio e valproato no tratamento agudo e continuação de sintomas maníacos sugere que o valproato atua mais rapidamente nos sintomas depressivos do que lítio, embora a eficácia global não foi diferente no final do estudo após 12 semanas.[10]

O ganho de peso é, provavelmente, o efeito colateral mais proeminente no tratamento a longo prazo e pode afetar a adesão à medicação. O valproato também está associado com a maior taxa de malformações congênitas. Além disso, os atrasos no desenvolvimento duradouros em crianças de mães que tomaram valproato durante a gravidez tem sido descrito.[10]

Normalmente, o valproato é bem tolerado, mas pode dar origem a problemas potencialmente fatais. Efeitos secundários agudos, dependentes da dose mais frequentes incluem sintomas neurológicos, tais como tremores e sedação leve, trombocitopenia ou leucopenia e aumento assintomático de transaminases do fígado. Estes efeitos secundários são geralmente benignos e totalmente reversível após a suspensão do valproato. Perda de cabelo ou mudança de textura do cabelo pode ocorrer. Dos eventos adversos graves e potencialmente com risco de vida, insuficiência hepática ocorre em aproximadamente 1 em 50.000 pacientes que utilizam valproato e não é dose-dependente. Pancreatite hemorrágica aguda com valproato tem sido observada em alguns casos e ocorre mais provavelmente nos primeiros 3 meses de tratamento.[10]

Apesar da falta de estudos empíricos sobre a eficácia no tratamento de longo prazo da doença bipolar, a experiência clínica justifica o uso de terapias complementares, tais como a terapia ocupacional, arte e música terapia e técnicas de relaxamento para pacientes com TAB.[9]

Algumas diretrizes não focam na evidência de psicoterapias e psicoeducação no tratamento do transtorno bipolar. O papel dos fatores psicológicos, de personalidade e

fatores sociais na condução depressão e agitação é bem compreendido, e sabe-se que as abordagens psicológicas são necessárias. O importante papel destas técnicas para melhorar o cumprimento e resiliência contra a instabilidade de humor também estão bem documentados. Elas são integradoras e um componente estabelecido no tratamento, acompanhando a medicação.[10]

## CONCLUSÃO

A terapia medicamentosa é a base do tratamento do transtorno afetivo bipolar. Apesar do lítio ser a droga mais antiga utilizada para tratamento do TAB, ela ainda é a droga de primeira linha. Nesse tipo de terapia o carbonato de lítio é a droga mais eficaz, mesmo considerando seus potenciais efeitos colaterais. Foram relatados que pacientes que utilizam lítio em longo prazo podem ter repercussões na função renal assim como no ganho de peso e podem até induzir o hipotireoidismo e hiperparatireoidismo. Porém o fato mais preocupante é o risco de suicídio que esse medicamento pode oferecer com a súbita interrupção da terapia.

Quetiapina é uma boa opção. Estudos revelam que essa droga pode até ser mais eficaz que o lítio em algumas situações, como no TAB tipo I.

Algumas diretrizes revelam que se o tratamento utilizando lítio não for eficaz, pode associar esse medicamento ao valproato ou a olanzapina, porém o valproato se mostrou ser superior quando se trata apenas de sintomas depressivos. O ganho de peso é o efeito colateral mais comum dessa droga, mas problemas mais graves como sintomas neurológicos e insuficiência hepática também podem ocorrer.

Quando se trata de estados mistos bipolares, a olanzapina é uma boa alternativa. Quando administrado em longo prazo esse antipsicótico está associado com ganho de peso e aumento das medidas metabólicas em jejum.

A participação das psicoterapias no tratamento do transtorno bipolar é de suma importância. Abordar a questão psicológica em combinação com a terapia medicamentosa mostrou ser eficaz no manejo do paciente psiquiátrico.

## REFERÊNCIAS

1. Muñoz FL, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. Internacional Journal of Molecular Science. Published: 23 July 2018

**2.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016. http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-

de-mar--o-de-2016.pdf
3- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, Coghill DR et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology, 2016. Sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
3. Braunwald, Eugene et al. Medicina Interna de Harrison (Voll.). 18ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. LONGO, Dan L. Medicina interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2013. 2 v. ISBN 978-85-8055-122-8 (obra compl.).
4. Alda M. Transtorno bipolar. Brazilian Journal of Pshychiatry. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.21 s.2 São Paulo Oct. 1999.
5. Fountoulakis K N, Grunze H, Vieta E, Young A, yatham L, Blier P, Kasper S et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology(CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Published by Oxford University Press on behalf of CINP. International Journal of Neuropsychopharmacology (2017) 20(2): 180–195. Advance Access Publication: December 10, 2016. http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
6. Aprahamian I, Sousa RT, Valiengo LCL, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Lithium safety and tolerability in mood disorders: a critical review. Rev Psiq Clín. 2014;41(1):9-14
7. Nolen WA. More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment ? International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3:1
8. Berger M, Musil R, Seemuller F. Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen Long-term Treatment of Bipolar Disorder. Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen… Fortschr Neurol Psychiatr 2014; 82: 346–360.
9. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, Yatham L et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and longterm treatment of mixed states in bipolar disorder. THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY, 2018 VOL. 19, NO. 1, 2–58.
10. Ferensztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Michalak M, Rybakowski JK. The effect of long-term lithium treatment of bipolar disorder on stem cells circulating in peripheral blood. The World Journal of Biological Psychiatry, 2016.
11. Shan GW, Makmor-Bakry M, Omar MS. LONG TERM USE OF LITHIUM AND FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT RESPONSE AMONG PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER. Psychiatria Danubina, 2016; Vol. 28, No. 2, pp 146-153
12. Eiring O, Nylenna M, Nytroen K. Patient-Important Outcomes in the Long-Term Treatment of Bipolar Disorder: A Mixed-Methods Approach Investigating Relative Preferences and a Proposed Taxonomy. Springer International Publishing Switzerland 2015.
13. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, Bauer M, Bocchetta A, Bolzani L, Calkin CV et al. Long‐term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. International Journal of Bipolar Disorders (2017) 5:27
14. Katagiri H, Tohen M, McDonnel DP, Fujikoshi S, Case M, Kanba S, Takahashi M, Gomez JC. Safety and efficacy of olanzapine in the long-term treatment of Japanese

patients with bipolar disorder, depression: An integrated analysis. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014; 68: 498–505

# O CATETER VENOSO TOTALMENTE IMPLANTADO NO TRATAMENTO DO PACIENTE ONCOLOGICO

*VENOUS CATHETER FULLY IMPLANTED IN THE TREATMENT OF THE ONCOLOGICAL PATIENT*

***Roberto L. F. da Rocha Filho[1]; Rodrigo Jabot[2];***

Descritores: Cateter venoso totalmente implantado, controle de infecções, oncologia, cuidados da enfermagem
Key Words: Central Venous catheterization, Nurse Care, Oncology, Infection Control.

**RESUMO**

**Introdução:** O acesso venoso central foi desenvolvido por Harvey, onde foi possível a infusão de substancias em um sistema venoso e posteriormente Sir Christopher Wren realizou a primeira infusão via cateter venoso em um ser humano. Por volta de 1970 foram desenvolvidos os cateteres totalmente implantáveis, assim revolucionando o tratamento dos doentes, pois possibilita a infusão de substâncias, nutrição parenteral, coleta de sangue para exames, realização de quimioterapias. **Objetivo:** Este artigo tem como objetivo demonstrar as vantagens e desvantagens do uso de cateteres totalmente implantáveis em relação ao seu uso em paciente oncológico, além de exemplificar sua técnica de implantação e demonstrar as vantagens da implantação percutânea avaliando seus benefícios. **Métodos:** O estudo baseia-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados MEDLINE (Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), para responder a pergunta chave do estudo foram selecionados descritores e critérios de inclusão, onde foram selecionados dez artigos. **Resultados:** O estudo partiu da necessidade de instruir aos profissionais encarregados pela utilização dos dispositivos o manejo direcionando o ensino para as melhores formar de confecção do curativo, heparinização , não recomendação da confecção em sítio femoral e para o pensamento crítico quanto as condições dos cateteres. **Conclusões:** Foi evidenciada uma boa aceitação dos pacientes ao uso do port-a-cath, um menor risco infecioso e a importância da experiência a partir do profissional responsável com o uso do dispositivo.

**ABSTRACT**

**Introduction**: Central venous access was developed by Harvey where it was possible to

[1] Aluno do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Orgãos.
[2] Orientador e Professor do Centro Universitário Serra dos Orgãos.

infuse substances into a venous system and later Sir Christopher Wren performed the first infusion via a venous catheter in a human. By 1970 the fully implantable catheters were developed, thus revolutionizing the treatment of patients, as it allows the infusion of substances, parenteral nutrition, blood collection for examinations, and the performance of chemotherapies. **Objective**: This article aims to demonstrate the advantages and disadvantages of using fully implantable catheters in relation to its use in cancer patients, as well as to exemplify its implantation technique and to demonstrate the advantages of percutaneous implantation evaluating its benefits. **Methods**: The study is based on an integrative literature review of MEDLINE (Literature Analysis and Retrieval System Online) and LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) databases to answer the key question of the study descriptors and inclusion criteria were selected, where ten articles were selected. **Results**: The study was based on the need to instruct the professionals in charge of the use of the devices, directing the teaching to the best training in the preparation of the dressing, heparinization, not recommending the preparation in the femoral site and for the critical thinking about the conditions of the catheters. **Conclusions**: There was a good acceptance of the patients to the use of port-a-cath, a lower infectious risk and the importance of the experience from the professional responsible with the use of the device.

## INTRODUÇÃO

### História

O uso cateter venoso teve inicio a partir dos estudos de Harvey, no século XVII, quando em 1616, a partir de estudos com animais, descreveu o sistema circulatório de mamíferos. A partir dessa descoberta vários estudiosos tentaram realizar a infusão de substâncias em seres vivos, tendo como destaque Sir Christofer Wren, que realizou a primeira infusão de uma substancia em seres vivos, administrando ópio, cerveja e vinho em cães, utilizando uma pena de ganso e uma bexiga suína.[01,02]

Somente em 1952 o cirurgião militar francês, Roberte Aubaniac, descreveu a técnica por punção de veia subclávia, permitindo a infusão de grandes volumes de fluídos para tratar pacientes com choque hipovolêmico. A técnica era definida por uma punção lateral e inferiormente em direção à fossa adjacente ao esterno. [03]

Em 1952, Seldinger, demonstrou a inserção intravascular de cateteres utilizando o fio guia, esta técnica é utilizada de maneira disseminada nos tempos hoje. [04]

Em 1973, Broviac criou um cateter de silicone disposto exteriorizado na parede anterior do tórax posteriormente a uma tunelização subcutânea até o sítio de punção. O

dispositivo recebia um anel de poliéster que gerava um processo inflamatório local, que proporcionava uma melhor fixação ao tecido subcutâneo sendo esse o primeiro projeto de cateter venoso totalmente implantado (CVTI).[05]

Em torno de 1982, Niederhuber demonstrou os resultados de pesquisas com 30 dispositivos totalmente implantáveis para o tratamento de pacientes oncológicos, 20 desses com a extremidade em posição venosa central e o restante com implante arterial. Os cateteres totalmente implantados são utilizados em larga escala, principalmente no tratamento oncológico, sendo esse o objetivo do nosso estudo. [06]

O presente estudo surgiu com base na observação das complicações referidas com o uso de cateteres de curta duração e as dificuldades reveladas por pacientes observados no Hospital Geral de Bonsucesso com relação ao incomodo em seu estilo de vida e frequente realização de punções para efetuar procedimentos, assim este trabalho busca demonstrar os riscos e benefícios da utilização do cateter totalmente implantável, além de atentar para alguns cuidados quanto ao uso do dispositivo analisando as publicações mais recentes para auxiliar os profissionais que necessitem realizar procedimentos do tipo em seus pacientes.

## OBJETIVOS

Analisar a produção brasileira e americana nos últimos nove anos sobre a utilização do cateter venoso totalmente implantado no tratamento do paciente oncológico.

## METODO

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados MEDLINE (Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), destacando os estudos realizados entre 2009 e 2018.

Para os estudos em questão realiza-se a seguinte pergunta: quais as vantagens, indicações e risco de infecção do uso do cateter venoso central totalmente implantado no paciente oncológico.

Os descritores utilizados foram Decs “Cateterismo Venoso Central” OR “Central Venous catheterization”, “Cuidados de Enfermagem” OR “Nursing care”, “Controle de Infecções” OR “Infection Control” com a utilização do operador booleano (AND).

Os critérios de inclusão são: publicações com datas a partir de 2009 até o ano de 2018, nos idiomas português, inglês, espanhol, leitura de resumos, revisões

sistemáticas, ensaio clínico randomizado, grupo de coorte, estudos de caso controle. Foram excluídas publicações em teses, dissertações, resumos, artigos publicados e os que não abordaram o tema do estudo.

Foram realizadas pesquisas onde encontramos 26 artigos científicos, o que corresponde à soma da expressão e busca de descritores em português e inglês, quase que a totalidade dos artigos selecionados na base de dados MEDLINE. Após a leitura dos estudos, foram selecionados 10 artigos onde a maioria era de origem nacional (6) e em português (7).

Para a leitura foram incluídos apenas os estudos que respeitavam os critérios de inclusão e que correspondesse a mesma temática estudada.

## RESULTADOS

O estudo se iniciou com a pesquisa dos descritores; controle de infecções, cateterismo venoso central, cuidados da enfermagem e quimioterapia onde 872 artigos foram pesquisados nas bases de dados Lilacs e Medline, onde encontramos somente 256 se encaixavam com texto completo, idioma e período estabelecido, após a leitura do resumo somente 48 artigos mostraram-se adequados. Somente 16 artigos estavam se enquadrando nos critérios de inclusão e ao fim 10 estudos demonstraram correlação com a finalidade desta pesquisa.

No momento da leitura foram avaliados os objetivos da pesquisa, nível de evidência, os principais achados, tipo de estudo e instrumentos.

| Autores | Objetivo da pesquisa | Nível de evidência | Tipo de estudo & instrumentos | Principais achados | Conclusões dos autor(es) |
|---|---|---|---|---|---|
| Honório (2011) | Validar as proposta de procedimentos operacionais padrão (POPs) quanto à punção, heparinização e curativo do cateter totalmente implantado. | Nível III | Pesquisa analítica quantitativa. | Reformulação da redação; acréscimo de ações pelos profissionais médicos e enfermeiras quanto à punção, heparinização e curativo do cateter totalmente implantado para os procedimentos operacionais padrões, tornando-o mais claro e abrangente; a ordem dos | Constatou-se a necessidade de outros estudos que direcionem os profissionais, principalmente, quanto à heparinização dos cateteres e à troca do primeiro curativo após punção, no sentido de uniformizar condutas embasadas em evidências científicas |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | procedimentos; e o material para a adequação do procedimento operacional padrão. | seguras. |
| Vasques (2009) [8] | Identificar os cuidados de enfermagem descritos na literatura sobre o manuseio de cateteres centrais em pacientes com câncer. | Nível IV | Revisão integrativa da literatura. | Conhecimento direcionado para o tempo de permanência do cateter, complicações inerentes ao uso, manuseio do dispositivo, percepção do paciente em relação ao cateter e informações ao paciente. | Demonstrar a complexidade da assistência de enfermagem no manuseio desses dispositivos e auxiliar, os profissionais que não atuam em oncologia, na aplicação de conhecimentos na prática clínica. |
| Mendonça (2011) [9] | Discutir o papel da equipe de enfermagem sob a perspectiva da prevenção e controle de infecções na corrente sanguínea relacionadas ao cateter. | Nível IV | Revisão sistemática de literatura. | Medidas preventivas relacionadas aos procedimentos com acesso vascular vêm sendo negligenciadas na prática por todos os profissionais envolvidos, com destaque para a equipe de enfermagem. | Apesar da existência de diretrizes, esforços devem ser direcionados para a formação profissional e programas de educação permanente, com foco no pensamento crítico e posicionamento ético para transformação da realidade. |
| Nunes (2012) [10] | Identificar as intervenções de enfermagem associadas ao controle da infecção relacionada com a manipulação do cateter central e compreender de que modo os enfermeiros na sua prática | Nível IV | Revisão sistemática de literatura. | As intervenções de enfermagem associadas à manipulação do cateter venoso central que mais se destacam para a prevenção e controle da infecção relaciona-se com a mudança dos sistemas e prolongamentos associados à | Concluiu-se que, apesar de existirem orientações e recomendações disponíveis, existem diferentes abordagens no controle de infecção relacionada ao cateter central e a prática atual não |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | podem dar resposta às mesmas. | | | perfusão de soros, alimentação parentérica, sangue e derivados entre outras perfusões; realização e frequência do curativo do local de inserção, e barreiras de proteção utilizadas perante a manipulação do cateter central. | tem sido formalmente pesquisada. Assim, uma maior aderência às orientações e recomendações poderia contribuir na padronização de melhores práticas, além de facilitar a prática baseada na evidência. |
| Schiffer (2013)[11] | Desenvolver um Guideline baseado em evidências sobre cateter venoso central (CVC) para pacientes com câncer, abordando o tipo de cateter, local de inserção e colocação, bem como profilaxia e manejo da relação infecção-cateter e trombose. | Nível IV | Revisão sistemática de literatura. | Nota-se que muitos dos ensaios apresentaram um pequeno número de pacientes, e houve considerável heterogeneidade no projeto experimental, tipos de cateteres utilizados, técnicas de colocação e métodos de avaliação de pontos finais, mesmo entre os ensaios que abordam a mesma questão. Além disso, as práticas clínicas mudaram ao longo dos anos, e o Painel se concentrou em ensaios mais recentes sempre que possível. No entanto, A quali-dade geral das evidências foram classificadas como satisfatórias. (como evidências científicas em parte pela consistência entre meta- | Mais pesquisas são necessárias e não existem evidências suficientes para recomendar um tipo de CVC ou local de inserção; Cateter femoral deve ser evitado devido ao aumento dos riscos de infecção e preocupações com a trombose, exceto em determinadas situações de emergência. O CVC deve ser colocado por profissionais bem treinados e um pacote de cuidados clínicos para CVC é recomendado. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | análises e diretrizes compiladas por outros grupos.) | |
| Souza(2014)[12] | Identificar fatores na assistência de enfermagem que predispõe as complicações em cateteres totalmente implantados. | Nível IV | Revisão sistemática de literatura. | Foram abordadas complicações relacionadas ao implante do dispositivo e complicações tardias; manejo do dispositivo como curativos, heparenização, manutenção dos cuidados através da manipulação do cateter totalmente implantado e a relevância do conhecimento técnico-científico e do enfermeiro que manipula esse dispositivo, visando melhorar a segurança na assistência. | Faz-se necessária capacitação permanente de profissionais e aplicações de protocolos e revisão periódica dos mesmos para a melhora da assistência prestada pela equipe que o manipula, sendo necessária uma qualificação para o enfermeiro que pretende ou atua nessa área, prestando uma assistência de qualidade, a fim de evitar o risco profissional e do paciente. |
| Souza (2013) [13] | Identificar as condutas de manipulação de catéteres venosos centrais de longa permanência, assim como medidas de prevenção e tratamento das complicações relacionadas ao mesmo. | Nível III | Estudo do tipo survey, que consiste num processo de investigação orientada e tem por objetivo levantar, explorar e analisar dados para criação, formalização ou renovação de áreas do conhecimento. Foi realizado por meio de questionário eletrônico, autoaplicável com perguntas | A obstrução e infecção dos cateteres totalmente implantados foram as complicações mais apontadas pelos profissionais enfermeiros durante a pesquisa. | Verificar a existência ou não de uniformidade das condutas para acesso venoso central. A uniformização de condutas contribui para melhoria da qualidade dos serviços prestados, bem como garante a segurança da assistência aos pacientes com câncer portadores de cateter venoso central. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | abertas e fechadas. | | |
| Granic(2016)[14] | Abordagem multidisciplinar do tratamento de pacientes com doenças malignas e necessitam de cateteres de port-a-cath a fim de administrar com segurança quimioterapia e outras terapias infusionais. | Nível III | Estudo Coorte. | A incidência global das complicações relatadas foi de 38%. O mais comum foram complicações como infecções e tromboembolismo com incidência de 10%. O mal posicionamento e deslocamento do port-a-cath estavam em segundo lugar, com incidência de 6%. | A inserção do CVC implica na possibilidade de complicações graves (trombose, infecções, oclusões). Entretanto, a correta implantação e treinamentos diminuem significativamente a incidência destas complicações |
| Nascimento (2015)[15] | Reunir e sintetizar evidências disponíveis na literatura sobre a prevenção de infecções na corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central. | Nível IV | Revisão integrativa. | Os estudos relataram alta prevalência de infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateter, com destaque para a Unidade de Terapia Intensiva, e os cuidados associado a implantação, manejo e manutenção do cateter. | Evidenciou que é de suma importância do cuidado na inserção do cateter venoso central, visando a prevenção de infecção na corrente sanguínea. Concluiu-se também que a vigilância é um componente essencial no programa de controle de infecções, bem como fundamental para a melhoria da qualidade da assistência da enfermagem. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Coady(2014)[16] | Comparar as taxas de complicações dos dispositivos de acesso vascular em pacientes com tumores sólidos em quimioterapia de infusão. | Nível I | Estudo observacional controlado randomizado. | 13 dos 28 cateteres sem ser port-a-cath (PORT) apresentaram complicações em comparação com 1 em cada 30 cateteres de Port venosos centrais. 10 dos 19 cateteres tunelizados tiveram complicações, incluindo três deslocamentos e sete foram removidos devido à infecção. Não houve relatos de sepse relacionada à PICC ou Port. | Demonstrou-se que os cateteres centrais de Port e as linhagens de Cateter venoso Central de Inserção Periférica (PICC) em pacientes submetidos à quimioterapia por infusão tiveram taxas de infecção mais baixas do que os cateteres tunelizados, e somente os cateteres de Port mostraram-se praticamente livres de complicações. |

Os artigos pesquisados fizeram referências a temas como o tempo de permanência, infecções, oclusões, extravasamento, exteriorização do port, manutenção do dispositivo, manuseio do dispositivo.

O tempo médio do dispositivo em crianças e adultos se demonstrou diferente, sendo encontrado o tempo de 227 dias nas crianças e uma média de 294 nos adultos. [17]

As infecções estão relacionadas como as principais complicações ligadas ao manuseio do dispositivo. Na suspeita de um processo infeccioso deve ser colhido o exame de hemocultura periférica e do sangue do cateter, assim identificando o sítio de infecção e melhor direcionando o tratamento com antibiótico. Caso haja falha no tratamento deve-se optar pela retirada do cateter.

Para prevenir eventos obstrutivos deve-se infundir 20 ml de uma substância salina após a administração de medicamentos e sua heparinização com 100ui/ml a cada 30 dias. [17]

Em alguns casos se mostrou adequado o uso de estreptoquinase e uroquinase para a desobstrução. [17-19]

Foram demonstrados frequentes extravasamentos por má inserção da agulha no porte ou por mudança de posicionamento e manipulações. Uma das formas de prevenção de extravasamento é o uso de seringas de calibre superior a cinco ml e monitorar frequentemente o retorno venoso do cateter, além de orientar ao paciente a não manipular o cateter e seu curativo. [17,20]

O cateter se mostrou confortável segundo relatos de pacientes em tratamento. [17]

Demostrou-se importante a participação da enfermagem em observar a presença de sangramentos, seromas, hematomas e secreções, além do registro do fluxo que passa pelo cateter e presença de refluxo sanguíneo. Cuidados de assepsia da pele para manipulação devem ser realizados com o uso de clorexidina alcóolica e os curativos devem ser refeitos com intervalo de 48h. O curativo deve recobrir todo o sítio de punção com material transparente para monitoramento. [17,21]

Mostra-se importante a responsabilidade do profissional e do paciente quanto ao manuseio do cateter, assim auxiliando nos objetivos terapêuticos. [17]

## DISCUSSÃO

Segundo os artigos analisados, encontrou-se um tempo médio para o uso do cateter venoso totalmente implantado (CVTI compreendido entre 153 a 432 dias, estudos mais recentes reféns um tempo mais prolongado podendo chegar a 1020 dias). [13]

A complicação mais presente foi à obstrução, geralmente causada por tampões de fibrina, coágulos, quimioterápicos e pode se relacionar a uma dificuldade de obtenção de fluídos, além do êxtase dos líquidos no cateter aumentarem o risco de infecção. Umas das estratégias recomendadas para a desobstrução são o flush de solução salina infundida e a heparinização do cateter a cada 30 dias.[13]

As infecções são identificadas em segundo lugar no rank das complicações relacionadas ao CVTI. Estudos mostram que alguns procedimentos não recomendados estão usualmente sendo realizados por profissionais na área da saúde, como, manuseio da região de punção sem realizar assepsia do local após uma punção e infusão de medicamentos. Estudos demonstraram efeitos benéficos quando realizada a capacitação dos profissionais para o correto manuseio, podendo até intervir em casos de negligência. O procedimento deve ser realizado com o uso de clorexidina para a preparação do local, assim realizando a assepsia ampla com fricção de 30 segundos, com um mínimo de cinco movimentos. O gluconato de clorexidina tem risco de infecções menor que 50% quando comparado ao uso de polvidine. [15]

A trombose é uma complicação comumente relacionada a pacientes que fazem o uso de CVTI por um longo período de tempo, geralmente o paciente se encontra assintomático, porem pode ocorrer alguns sintomas como; parestesia ipslateral do membro, edema, eritema, desconforto no ombro, congestão de veias colaterais subcutâneas. Nos casos de trombose me veia cava superior pode ser relatado cefaleia, alterações visuais, edema facial, dispneia e vertigem. [13]

Os casos de extravasamento podem ocorrer por formação de trombo, quebra do dispositivo, formação de fibrina e inserção incompleta do da agulha no port, que pode levar ao extravasamento pela mudança de posicionamento e manipulação. [13]

As literaturas não indicam vantagens sobre o uso de gás e estéreo em comparação com uso de poliuretrano, porém, o poliuretrano possibilita a visualização com local de punção e assim sua vigilância com o mínimo de manipulação, assim estando mais indicado o seu uso. O uso de antibióticos tópicos e pomadas está contraindicado podendo promover infecções fúngicas. [20,22]

A padronização das condutas se demonstrou importante para a prevenção de complicações, garantindo uma padronização do procedimento, assim possibilitando o melhor manuseio do CVTI pelos profissionais.

## CONCLUSÃO

As publicações relacionadas ao estudo demonstraram uma boa aceitação pelos pacientes usuários de CVTI com localização tanto subclávia como braquial. Foi demonstrada a importância da manipulação correta do cateter e a necessidade de assepsia com clorexidina tanto na infusão de substância quando na punção. O risco infeccioso no cateter port-a-cath demonstrou uma menor prevalências quando comparado a punções centrais e periféricas sem o uso do port.

E interessante destacar que a experiência do profissional esta diretamente ligada ao sucesso nos tratamentos, como dito em estudos o profissional que já realizou um numero de punções maior que 50 temos um potencial de sucesso maior. Tona-se importante à fiscalização dos profissionais que fazem o manejo dos CVTI, além de sua capacitação.

## REFERÊNCIAS

1. Harvey W. Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. Florence: R. Lier & Co.; 1628.
2. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(1, Supl):S47-56. PMid:16387910..
3. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(1, Supl):S60-66. PMid:16387910.
4. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. Acta Radiol. 1953;39(5):368-76. PMid:13057644.
5. Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. Surg Gynecol Obstet. 1973;136(4):602-6. PMid:4632149.
6. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer

treatment. Surgery. 1982;92(4):706-12. PMid:7123491.
7. Honório RPP, Caetano JA, Almeida PC. Validação de procedimentos operacionais padrão no cuidado de enfermagem de pacientes com cateter totalmente implantado. Rev bras enferm 2011;64(5):882-9. doi: 10.1590/S0034- 71672011000500013
8. Vasques CI, Reis PED, Carvalho EC. Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos: revisão integrative. Acta Paul Enferm 2009;22(5):696-701. doi: 10.1590/S0103-21002009000500016
9. Mendonça KM, Neves HCC, Barbosa DFS, et al. Atuação da enfermagem na prevenção e controle de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter. Rev. enferm. UERJ 2011;19(2):330-336
10. Alminhas S, Nunes P. Cateter venoso central: que práticas na procura da excelência. Revista Onco.News – Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa 2012;6(20):11-19.
11. Schiffer CA. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology 2013;31(10):1357-1370. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733
12. Souza BPS, Silva ZM. Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos e hematológicos. Atualiza. Salvador, 2014.
13. Souza GS, Rocha PRS, Reis PED, et al. Manuseio de cateter venoso central de longa permanência em pacientes portadores de câncer. Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro 2013;3(1):577-586. doi: 10.19175/recom.v0i0.340
14. Granic M, Zdravkovic D, Krstajic S, et al. Totally implantable central venous catheters of the port-a-cath type: complications due to its use in the treatment of cancer patients. J BUON 2014;19(3):842-6.
15. Nascimento GC, Queiroz AAFLN, Sousa DM, et al. Infecção na inserção do cateter venoso central. Rev. Pre. Infec e Saúde 2015;1(3):46-54.
16. Coady K, Ali M, Sidloff D, et al. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumours. The journal of vascular access 2014;16(1)38-41. doi: 10.5301/jva.5000300
17. Vasques CI, Reis PED, Carvalho EC. Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos: revisão integrative. Acta Paul Enferm 2009;22(5):696-701. doi: 10.1590/S0103-21002009000500016
18. Lourenzo VMD. Proposta de protocolo de cuidados de enfermagem ao paciente onco-hematológico em tratamento antineoplásico [tese]. Santa Catarina (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
19. Ramos BJ. Tecnologia do cuidado de enfermagem no manejo do paciente adulto com cateter venoso totalmente implantado [tese]. Santa Catarina (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2016.
20. Pedrolo, E, Danski, MTR, Vayego SA, et al. Infecção, reação local e má fixação de curativos para cateter venoso central. Acta paul enferm 2014;27(1):63-68. doi: 10.1590/1982-0194201400013
21. Hoffmann PA. Cateter totalmente implantado e o conhecimento da equipe de enfermagem oncológica. Rev Enferm 2015;9(11):9663-9670. doi: 10.5205/reuol.8008-72925- 1-ED.0911201504

22. Mengíbar-merino F, López-Ortega, J. Aportaciones de enfermería a la prevención de la infección y el manejo de catéteres venenosos [tese]. Jaén: Universidad de Jaén; 2014.

# ATUALIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA CORTICOTERAPIA ANTENATAL

*UPDATE ON THE USE OF ANTENATAL CORTICOSTEROIDS*

***Maria Luiza Jenkins[1]; Marcus Jose do A. Vasconcellos[2]***

Descritores – Trabalho de Parto Prematuro; Nascimento Prematuro; Complicações da Gravidez
Keywords – Obstetric Labor, Premature; Premature Birth; Pregnancy Complications

**RESUMO**

**Introdução** – A prematuridade é considerada a principal causa de morte neonatal no mundo. Sendo assim, toda ação que evite a perda materna e perinatal deve ser incentivada sob a ótica do custo-efetividade. Uma delas é a utilização dos corticóides aplicados à mãe na possibilidade do parto prematuro: espontâneo ou iatrogênico. Não há dúvidas que um ciclo de dois dias entre 24 e 34 semanas de gestação é benéfico. **Objetivo** – Procurar entre ensaios clínicos recentes, novas indicações para os corticoides antenatais. **Método** - Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores: prematuridade, parto prematuro, complicações na gravidez, corticóides, gestação de alto risco. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos 10 anos. **Resultados** – A bibliografia encontrada, além de reforçar o que já se sabia, apresenta três novas formas de se encarar a utilização do fármaco: começar com 22 semanas, admitir a dose de resgate após 14 dias de uma primeira dose sem evolução para o parto, e avançar no que chamamos de prematuridade tardia entre 34 e 36 semanas de gestação. A primeira muito mais como medida heroica, mas as duas outras com forte tendência de aceitação. **Conclusões** – Concluiu-se que devemos aderir ao uso do corticóide entre 34 e 36 semanas, ao resgate, e avaliar com muito cuidado antes de 24 semanas.

**ABSTRACT**

**Background** - Prematurity is considered the leading cause of neonatal death in the world. Therefore, any action that prevents maternal and perinatal loss should be encouraged from the point of view of cost-effectiveness. One of them is the use of corticosteroids applied to the mother in the possibility of premature labor: spontaneous or iatrogenic. There is no doubt that a two-day cycle between 24 and 34 weeks of gestation

[1] Aluna de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.
[2] Professor titular em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

is beneficial. **Aims** - To search among recent clinical trials, new indications for antenatal corticosteroids**. Method** - Search in the main search sites in Medicine, using as descriptors: prematurity, preterm birth, complications in pregnancy, steroids, high risk gestation. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years. **Results** - The literature found, besides reinforcing what was already known, presents three new ways to approach the use of the drug: starting at 22 weeks, admitting the rescue dose after 14 days of a first non-evolution dose for delivery, and moving forward in what we call late prematurity between 34 and 36 weeks of gestation. The first is much more like a heroic measure, but the other two with a strong acceptance tendency. **Conclusions** - It was concluded that we should adhere to the use of the corticoid between 34 and 36 weeks, to the rescue, and evaluate very carefully before 24 weeks.

## INTRODUÇÃO

A principal causa de mortes neonatais no mundo é o parto prematuro, definido como aquele que ocorre antes de 37 semanas de idade gestacional, e que gera sequelas tanto a curto como a longo prazo para as crianças que sobrevivem.[1] Uma importante medida para redução das complicações da prematuridade é o uso dos corticoides pré-natais, visto que estimulam a maturação pulmonar fetal, por meio da produção de surfactante.[2,3] Para considerar um curso completo de corticoides antenatais, devem ser feitas duas doses intramusculares com intervalo de 12 a 24 horas de Betametasona 12mg ou quatro doses intramusculares de dexametasona 6mg com diferença de 12 horas entre as doses.[1,3] A administração deve ser feita entre 24 e 34 semanas com melhores resultados dentro de 7 dias.[1]

A prematuridade espontânea representa cerca de 75% dos partos prematuros, que inclui o trabalho de parto prematuro – TPP – e a rotura prematura de membranas (RPM).[1] A RPM em pré-termos (<37 semanas) representa 30-40% dos nascimentos prematuros no Brasil, sendo responsável por 20% dos óbitos perinatais.[4]

Começamos nosso trabalho tocando em um ponto crucial em nosso país, o qual não valoriza a saúde de seu povo, mesmo que seja para economizar recursos: atitudes médicas baratas que permitam salvar vidas com diminuição sensível de custos. O uso da corticoterapia antenatal na prematuridade é uma delas.

Estimar os custos da internação hospitalar de prematuros, cujas mães receberam ou não corticoide antenatal, foi a intenção de Ogata et al., através de um coorte retrospectivo em que foram analisados prematuros com idade gestacional de 26 a 32 semanas, exceto os com malformações congênitas, que nasceram no Hospital

Universitário da Escola Paulista de Medicina entre janeiro de 2006 a dezembro de 2009.[2]

O grupo corticoide teve redução de 24-47% nos vários componentes dos custos hospitalares, com diminuição significativa dos dias de internação em terapia intensiva, levando-se em conta os prematuros sobreviventes que receberam alta hospitalar. O estudo mostrou que o uso dos corticoides se trata de uma atitude de saúde pública, que pelo seu barato custo, deve ser incluída em todos os protocolos de uma maternidade, sendo considerado quase um erro em saúde sua não adoção. O grupo mais beneficiado com o corticoide foram aqueles com <1500g e <30 semanas de idade gestacional que sobreviveram até a alta hospitalar.[2]

O artigo de Travers et al. trabalhou com o desfecho morte perinatal como pano de fundo. O estudo mostrou o benefício da administração dos corticoides antenatais (CAN) nos prematuros extremos (<29 semanas) com consequente diminuição da taxa de mortalidade. Portanto, corticoides administrados na gestação evitam a morte perinatal.[3]

Um outro enfoque que merece ser abordado neste trabalho, é uma das principais causas da prematuridade, e, consequentemente, utilização da corticoterapia antenatal (CAN): a rotura prematura de membranas amnióticas. Lançamos mão, entre uma imensa quantidade de artigos publicados sobre o tema, do ensaio de Patrioya et al. que revela uma prevalência de 8 a 10% da RPM, sendo 2 a 4% em gestações prematuras. O uso dos corticoides nessas gestantes visa diminuir a morbidade e mortalidade neonatal, superando inclusive os efeitos adversos. Outras medidas utilizadas também nesse intuito, de forma isolada ou associada, na rotura prematura de membranas pré-termo (RPMPT) são a antibioticoterapia (diminuindo o risco de infecção) e a tocólise (aumentando o período de latência). Foi observado que quanto mais tardiamente ocorrer a RPMPT, melhores serão os resultados perinatais. É necessário que as condutas em relação à RPMPT sejam revistas com o intuito de aperfeiçoar os desfechos neonatais.[4]

Mesmo que com uma importância de caráter histórico, abraçamos o artigo de Albuquerque et al., que revelou a não redução nas taxas de morbimortalidade de prematuros, apesar das medidas medicamentosas adotadas. Uma das principais complicações da prematuridade, a síndrome do desconforto respiratório (SDR) decorre de uma deficiência de surfactante no pulmão fetal que gera consequência a curto e longo prazo. Este estudo observacional, tipo coorte, indica que o risco da SDR reduz consideravelmente com o uso dos corticoides neonatais, embora não tenha sido notado o mesmo com outras morbidades da prematuridade, acredita-se que devido ao tamanho amostral. Assim, reforçam os efeitos dos corticoides em diminuir as sequelas da

prematuridade.[5]

A SDR tem incidência aumentada no início da gestação que diminui ao longo desta. Por meio de uma série de casos descritivos, realizado no Hospital Jinnah em Lahore, mostrou-se que de 76 casos de SDR em neonatos prematuros, a menor incidência foi do grupo exposto ao corticoide comparado ao não exposto (22,4% *versus* 43,9%), assim como a taxa de mortalidade. Assim, há benefício no uso dos corticoides antenatais no que concerne à frequência da síndrome do esforço respiratório e a mortalidade por esta doença.[6]

Outro enfoque que muito caminhou foi a ratificação dos CAN na prematuridade extrema. Para exemplificar este tópico citamos artigos de Manktelow et al, que desde de 2009, mostrava o efeito marcante dos corticoides no aumento da sobrevida de prematuros. Durante 15 anos realizou-se um estudo tipo coorte com gestantes entre 23 e 32 semanas com risco de prematuridade onde foram administrados os CAN. O resultado foi marcante no grupo entre 24 e 29 semanas, com redução importante da mortalidade no grupo que recebeu esteroides (19,4%) em relação aos que não receberam (35,1%). Contudo, os desfechos secundários do estudo (tempo de permanência na unidade neonatal, duração do suporte respiratório artificial e doença pulmonar crônica (DPC)) não obteve diferença significativa entre os grupos.[7]

Novamente aparece a diminuição da morte perinatal. Esta mesma opinião está declarada no artigo de Onland et al, que reconhecem que não está clara em que idade gestacional os benefícios do uso dos corticoides podem acontecer. Dessa forma, por meio de uma revisão sistemática da literatura, que incluiu nove ensaios randomizados, tentaram determinar se abaixo de 26 semanas de gestação há efeito benéfico na administração dos CAN em mulheres com risco de parto prematuro. Os autores chegaram à conclusão que não há evidencias suficientes a favor da utilização dos CAN nesta idade gestacional, por não saberem os reais benefícios e malefícios desta administração, mas admitem que ensaios prospectivos sejam incentivados.[8]

Uma afirmativa que se mantem há muitos anos é a seguinte: a efetividade do pulso de CAN é de somente sete dias. Após este período começam a aparecer com frequências significativas as complicações, principalmente pulmonares, nos recém-natos. Portanto temos que pensar com muita atenção se realmente o parto prematuro é iminente para fazer a administração do corticoide.[9]

## OBJETIVOS

### Primário

Fazer uma revisão da utilização dos corticoides para proteção do pulmão neonatal, tendo em vista que esta prática médica tem mais de 40 anos de implantação.

### Secundário

Na possibilidade de encontrarmos modificações mais recentes nesta rotina obstétrica, incorporá-la ao Protocolo da Maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

## MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e Periódicos CAPES, em artigos dos últimos 10 anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: corticoterapia antenatal; prematuridade; prematuridade extrema; trabalho de parto prematuro.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem à explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados.

## RESULTADOS

Os conhecimentos já adquiridos há mais de 40 anos permanecem, como podemos admirar no trabalho de Melamed et al. que colheram dados de recém-nascidos através de uma coorte retrospectiva que nasceram entre 24 0/7 e 33 6/7 semanas de gestação e foram admitidos em unidades neonatais terciárias no Canadá durante 2010–2012. Foram formados quatro grupos para obtenção dos resultados com base no intervalo entre a administração de corticosteroides antenatais e o parto: sem corticosteroides pré-natais, corticosteroides pré-natais parciais (menos de 24 horas antes do nascimento), corticosteroides pré-natais 1 a 7 dias antes do nascimento e corticosteroides antenatais mais de sete dias antes do nascimento. Para resultado do estudo foram definidos como desfechos a mortalidade neonatal ou qualquer uma das seguintes morbidades: displasia broncopulmonar grau 3-4, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular ou estágio 3 ou maior de retinopatia.[10]

Foram elegíveis para o estudo 6870 neonatos e destes 1.378 (20%) não receberam corticosteroides antenatais; 1.473 (21%) receberam corticosteroides pré-natais parciais; 2.721 (40%) receberam corticosteroides pré-natais 1 a 7 dias antes do nascimento; e 1.298 (19%) receberam corticosteroides antenatais mais de 7 dias antes

do nascimento. O grupo com melhor resultado foram os neonatos que receberam os corticoides 1-7 dias antes do parto quando comparado com os outros grupos (sem corticosteroides pré-natais: odds ratio ajustado [OR] 2,12, 95% de confiança intervalo [IC] 1,69–2,65; corticosteroides pré-natal parcial: OR ajustada 1,48, IC 95% 1,22-1,80; e corticosteroides antenatais em mais de sete dias: OR ajustado 1,46, IC 95% 1,20–1,77).[10]

Em relação à taxa de mortalidade, o grupo que apresentou a melhor taxa foram aqueles expostos aos corticoides entre 1-7 dias antes do parto (sem corticosteroides antenatais: ajustado OR 2,56, IC95% 1,83-3,59; corticosteroides pré-natais parciais: ajustado OR 1,59, IC 95% 1,16-2,18; corticosteroides pré-natais em superior a sete dias: ajustado OR 1,40, IC 95% 1,00–1,97). O grupo que obteve o pior resultado foi aquele sem exposição aos corticoides antenatais, que apresentou a maior taxa de mortalidade e de displasia broncopulmonar e hemorragia intraventricular grave quando comparados com os outros grupos. Os grupos com corticoides com mais de sete dias ou menos de 24h de intervalo, obtiveram resultados semelhantes.[10]

Os autores concluem que o ideal é que a administração dos corticoides antenatais seja feita no intervalo de 1-7 dias antes do parto para maiores benefícios. Entretanto, um dos principais resultados encontrados por esta revisão foi uma nova interpretação para o limite superior da idade gestacional em que o uso da CAN pode ser útil. Como já citamos no capítulo introdução, sua efetividade era entre 24 e 34 semanas desde sua implantação na perinatologia. Os trabalhos mais recentes permitem que se pense em usá-los até um pouco mais tarde na gestação.[10]

Um dos exemplos é o trabalho de Bannerman et al. que desconhece os benefícios do uso dos corticosteroides (Betametasona) em gestantes com risco de parto prematuro tardio, compreendido entre 34 a 36 semanas. Sabe-se que esses prematuros tardios têm maior chance de morbidades respiratórias, do que aqueles que nascem com 37 semanas de gestação ou mais. Para investigar sobre o tema, foi realizado um estudo randomizado e multicêntrico, o qual envolvia gestantes, com feto único, de idade gestacional entre 34 semanas e 0 dias a 36 semanas e 5 dias, e que estavam com alto risco de parto prematuro tardio (até 36 semanas 6 dias). Foram criados dois grupos, sendo que o primeiro recebeu duas injeções de Betametasona (12 mg cada) e o outro recebeu placebo com 24 horas de intervalo.[11]

O desfecho primário foi a necessidade ou não de suporte respiratório neonatal nas primeiras 72 horas após o nascimento, que inclui o uso de pressão positiva contínua

nas vias aéreas ou cânula nasal de alto fluxo por pelo menos 2 horas, oxigênio suplementar com uma fração de oxigênio inspirado de pelo menos 0,30 por pelo menos 4 horas, oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica. Além disso, outros desfechos foram óbito neonatal dentro de 72 horas após o parto ou natimorto.[11]

No grupo Betametasona, de 1427 bebês o desfecho primário ocorreu em 165 destes, já no grupo placebo de 1400 bebês o desfecho ocorreu em 202 (risco relativo na betametasona 0,80 com intervalo de confiança de 95% [IC], 0,66 a 0,97; p = 0,02). O grupo que apresentou de forma significativa a menor frequência de complicações respiratórias graves, como taquipnéia transitória do recém-nascido, uso do surfactante e displasia broncopulmonar, foi o exposto à betametasona. Em relação à incidência de corioamnionite e sepse neonatal, a diferença entre os grupos não foi importante. O grupo placebo apresentou menores taxas de hipoglicemia neonatal quando comparado com o grupo betametasona (24,0% vs.15,0%; risco relativo, 1,60; IC 95%, 1,37 a 1,87; P <0,001). Os autores foram categóricos em afirmar que as gestantes com risco de parto prematuro tardio se beneficiam com a administração de Betametasona, uma vez que, esta reduz a taxa de complicações respiratórias neonatais.[11]

Confirmando esta proposta encontramos o artigo de Balci et al. cujo objetivo foi avaliar se uma única dose pré-natal de Betametasona influencia na maturação pulmonar fetal entre a 34 e a 36 semana de gestação. Segundo o artigo, em aproximadamente 7 a 10% das gestações ocorre o parto prematuro. Foram estudadas prospectivamente 100 gestantes entre 34 e 36 semanas, com risco de parto prematuro, de Janeiro/2007 a Maio/2009. De maneira randomizada, estas gestantes foram divididas em 2 grupos de 50 de acordo com o recebimento ou não do corticoide. O grupo 1 não recebeu a medicação e o grupo 2 recebeu uma dose de 12 mg. As gestantes incluídas neste estudo foram as que entraram em trabalho de parto pelo menos 24 horas após a administração do corticoide. Comparou-se os recém-natos em relação ao APGAR e a síndrome do desconforto respiratório (SDR), sendo este um dos principais agentes de mortalidade e morbidade grave em prematuros.[12]

Os resultados mostraram que o APGAR do grupo 2 foram melhores do que os do grupo 1, e a diferença foi estatisticamente significativa. Dos neonatos que precisaram de reanimação, dezesseis (32%) correspondem ao grupo 1 e 7 (14%) ao grupo 2, sendo novamente a diferença estatisticamente significante (p = 0,032; OR = 0,34, IC 95% 0,12-0,93) A incidência da SDR foi maior no grupo 1 do que no 2 (16% *versus* 4%), com diferença estatisticamente significante (p = 0,046; OR = 0,21; IC95% 0,04-1,08). O

estudo concluiu que há benefício na administração de uma dose única de betametasona para gestantes entre 34 e 36 semanas com risco de parto prematuro, com redução na taxa de SDR. Entretanto, pelo tamanho da amostra, os autores indicam a necessidade de estudos maiores para confirmar estes resultados.[12]

Outro exemplo encontrado na literatura é o trabalho de Souter et al. que permitiu avaliar o impacto das declarações de orientação emitidas em 2016 pela *Society for Maternal Fetal Medicine* e pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas para o uso de corticoides antenatais para gestantes em risco de parto prematuro tardio, visto que estudos anteriores mostraram o benefício em relação as complicações respiratórias. Através deste estudo, o uso do corticoide pré-natal antes das declarações de 2016 também foi avaliado.[13]

O desenho do estudo de coorte retrospectivo realizado no período de 1 de janeiro de 2012 a 31 de março de 2016 utilizou dados de 12 centros participantes da *Obstetrics Clinical Outcomes Assessment Program*. Para avaliar o uso de CAN antes das orientações de 2016 foi avaliada a porcentagem de partos prematuros precoces (23 + 0-33 + 6 semanas) e das gestações que receberam corticoides. Um segundo grupo analisou as taxas de complicações neonatais para prematuros tardios (34 + 0 + 0-36 + 6 semanas), agrupados por serem potencialmente elegíveis ou não para o uso dos esteróides pré-natais, levando em conta as orientações de 2016.[13]

Os resultados mostraram que no grupo de gestações < 34 semanas, a resposta é inequívoca. Entretanto, para a prematuridade tardia os autores consideram que a estratégia deva ser usada, principalmente nas gestações entre 34-35 semanas, visto que 69% dos recém-nascidos com complicações respiratórias nasceram neste intervalo temporal nas gestantes elegíveis. Contudo, são necessários critérios mais seletivos de escolha das pacientes elegíveis no intuito de diminuir o uso desnecessário dos corticoides antenatais.[13]

Em sentido contrário aos autores anteriores, aparece o ensaio realizado no Brasil (Instituto Materno Infantil de Pernambuco – IMIP), por Porto et al. que abordou o mesmo sub-tema no uso dos corticóides em gestantes em risco de parto prematuro tardio. Com projeto clínico randomizado, triplo cego, criaram os dois grupos clássicos: Betametasona 12 mg ou placebo intramuscular por dois dias consecutivos.[14]

O desfecho principal analisado foi a incidência de distúrbios respiratórios (síndrome do desconforto respiratório e taquipneia transitória do recém-nascido). Como desfechos secundários incluíram a morbidade neonatal, tempo de permanência em

hospital e ventilação de suporte. Os resultados mostraram uma menor taxa de síndrome do desconforto respiratório no grupo dos corticosteroides (1,4%) em comparação ao grupo placebo (0,8%) (p = 0,54), enquanto os dois grupos obtiveram uma alta taxa de taquipnéia transitória (24% v 22% - p = 0,77). Em relação à morbidade neonatal e tempo de internação hospitalar, não houve diferença entre os grupos. Este grupo nacional conclui que não há redução na incidência de distúrbios respiratórios em neonatos com o uso de corticosteroides entre 34-36 semanas de gestação. Reitera ainda que é necessário um grande ensaio clínico randomizado para confirmar os achados.[14]

Em relação ao uso dos corticoides pré-natais na prematuridade extrema, o trabalho de Travers et al. procurou associar a redução na taxa de mortalidade e morbidade na prematuridade extrema (<29 semanas) com a utilização dos CAN, de maneira prospectiva. Os dados foram coletados de janeiro/2006 a dezembro/2014, sendo incluídas 11.022 crianças com idade gestacional entre 22 0/7 a 28 6/7semanas. A análise foi feita com a taxa de mortalidade e a de displasia broncopulmonar em 36 semanas de idade pós-menstrual de acordo com a exposição aos cortioides.[3]

Entre as crianças incluídas no estudo, 88,1% foram expostas aos corticoides. Os resultados demonstram que a menor taxa de mortalidade foi adquirida por crianças expostas a qualquer corticosteroide pré-natal (2193/9670 [22,7%]) quando comparado com crianças sem exposição (540/1302 [41,5%]) (risco relativo ajustado, 0,71; 95% intervalo de confiança, 0,65e0,76; P <0,0001). Inclusive aquelas que foram expostas a um curso parcial de CAN também tiveram uma menor taxa de mortalidade (654/2520 [26,0%]) em relação com crianças sem exposição (540/1302 [41,5%]); (risco relativo ajustado, 0,77; confiança de 95% intervalo, 0,70e0,85; P <0,0001).[3]

Ao se analisar e comparar as crianças expostas a um ciclo completo de CAN com aqueles expostos a um curso parcial de corticoide antenatal a cada semana, de 23 a 27 semanas de gestação, o primeiro mostrou menor mortalidade antes da alta. Enquanto que, os que foram expostos a um curso parcial de corticoide antenatal tiveram menor mortalidade às 23, 24 e 26 semanas de gestação. Não houve alteração nas taxas de displasia broncopulmonar com a exposição aos corticosteroides pré-natal. As crianças expostas aos CAN também obtiveram redução na taxa de mortalidade por desconforto respiratório, na taxa de uso de surfactante e taxa de ventilação mecânica quando comparado as crianças sem exposição.[3]

Outro enfoque é apresentado no trabalho de Ventolini et al. que estudaram os efeitos da exposição dos CAN entre 24-34 semanas, tendo como desfechos a incidência

de síndrome do desconforto respiratório (SDR) e outros distúrbios respiratórios (necessidade de ventilação mecânica, pressão positiva contínua nas vias respiratórias e oxigenoterapia prolongada) entre recém-nascidos únicos nascidos entre 34 e 36 semanas de gestação, comparado com neonatos que não foram expostos. [15]

Por meio de um estudo retrospectivo, 1044 recém-natos foram analisados, sendo 574 (53,2%) expostos ao corticoide e 470 (43,6%) não expostos. Mil e dezoito neonatos foram internados na unidade de terapia intensiva neonatal. Em relação aos distúrbios respiratórios, 140 (24,4%) neonatos do grupo exposto aos corticoides e em 382 (81,3%) dos não expostos tiveram este diagnóstico (p <0,0001). A síndrome do desconforto respiratória ocorreu em 210 neonatos (20,6%): 43 foram expostos a corticosteroides antenatais e 167 não foram (a incidência de RDS foi 7,5% e 35,5%, respectivamente; p<0001). Com prudência, os autores sugerem mais estudos para determinar o momento ideal de administração dos corticoides para partos prematuros > 34 semanas, por não saber a real duração dos efeitos benéficos desta medicação.[15]

Abordando um pouco mais a respeito do tempo de efetividade dos corticoides, Lau et al. admitem que, apesar de ser uma prática existente há muito tempo, existem regimes variados em sua administração. Não se sabe a real duração dos benefícios dessa droga e se diminuem após sete dias da primeira dose. Sendo assim, o objetivo desse artigo é avaliar qual o intervalo de tempo ideal entre a dose do corticoide antenatal e o parto para um melhor desfecho neonatal em parto prematuros de 23+5 a 36+6 semanas de gestação. Os desfechos neonatais comparados foram entre as pacientes com intervalo entre a dose e o parto de até sete dias e aquelas com mais de sete dias para o parto.[16]

Os resultados mostraram que foram um total de 352 neonatos analisados e destes 61,2% receberam pelo menos uma dose de CAN, sendo que 23,6% receberam dentro dos sete dias. A incidência da síndrome de desconforto respiratório (SDR) neste estudo foi de 17,6%. A probabilidade da SDR foi sete vezes maior nos neonatos com exposição aos CAN além de sete dias em comparação com aqueles expostos ao fármaco dentro da janela de eficácia (95% CI 0,166 - 1,72). Os autores concluem que o intervalo com melhor benefício para administração dos CAN é dentro de sete dias do parto, conduta já adotada pelos obstetras.[16] Ainda assim, fica uma pergunta: Seria admissível repetir a dose com sete dias, pelo menos uma vez, para ganhar em efetividade?

Esta proposta está contida também no artigo de Surbeck et al. que objetivaram obter evidências sobre o uso dos CAN. Os resultados deste estudo reforçam a utilização

com 23 semanas com avaliação individual de cada caso, o uso na prematuridade tardia (35-36 semanas), mas principalmente, o que chamam de " pulso de resgate " com um mínimo de duas semanas de intervalo do primeiro curso sem o aparecimento do parto, e ainda na faixa de prematuridade (apenas em situações clínicas especiais).[17]

Chawla et al. estudaram um pouco mais esta ideia e desenvolveram um ensaio clínico com quatro grupos de pacientes de acordo com a exposição aos CAN em intervalos e doses variadas. O grupo de neonatos com exposição a duas doses de corticoide dentro de sete dias do parto e o grupo com duas doses com mais de sete dias do parto foram os que tiveram melhores resultados (incluindo mortalidade e hemorragia intraventricular) quando comparado aos outros dois grupos ($P < 0.001$). O grupo exposto a uma dose teve melhores desfechos que o grupo sem exposição aos corticoides. Dessa forma, conclui-se que o benefício da medicação ocorre principalmente com duas doses e com efeito mesmo após sete dias da administração. Contudo, caso só seja possível a administração de uma dose, esta deve ser feita. [18]

## DISCUSSÃO

O primeiro ponto de discussão geral é a real efetividade dos CAN. Mwansa-Kambafwile et al. refletiram que em países de alta renda, é rotina a administração de esteróides antenatais em gestantes que estejam em trabalho de parto prematuro. No entanto, a maioria das mortes em decorrência do parto prematuro anualmente ocorre nos países de baixa renda, os quais não é rotina o uso de CAN.[19]

Os autores realizaram revisões sistemáticas em países de baixa / média renda, e nova meta-análise foi executada. Os resultados mostraram que o uso dos esteroides antenatais em partos preamaturos diminuem a taxa de mortalidade neonatal nos paises de alta renda (em 31%), assim como dos países de média renda (53%). Por meio de um cálculo realizado pelos autores, obteve-se o resultado de que até 500.000 neonatos poderiam ser salvos anualmente nos países em desenvolvimento. Assim, fica claro a importância da utilização dos corticoides antenatais nos partos prematuros na diminuição da taxa de mortalidade neonatal, com grande benefício nos países em desenvolvimento.[19]

Outro estudo sobre o uso dos CAN na rotina de países em desenvolvimento, realizado no Brasil, demonstrou que o uso rotineiro dos corticoides antenatais é uma medida simples. Além disso, reduz os gastos hospitalares e aumenta a sobrevida neonatal.[2] Portanto, é possível que essa rotina seja empregada em países de baixa/média renda, reforçando o que foi apresentado no artigo acima.

Um dos primeiros pontos a ser discutido é a utilização do CAN entre 34 e 36 semanas de gestação, que é um dos enfoques mais atuais. Em 20 hospitais brasileiros, Dias et al. realizaram um estudo multicentrico transversal, de abril/2011 a setembro/2012, em que avaliou dados de entrevistas de pacientes atendidas devido a parto prematuro, as quais foram estratificadas de acordo com o uso ou não de corticosteroides antenatais na admissão e em intervalos gestacionais em que ocorreu o trabalho de parto prematuro: se antes de 34 semanas ou entre 34 - 36 + 6 semanas de gravidez. Além disso, também foram analisados os desfechos neonatais.[20]

Foram incluídos no estudo 1455 pacientes em parto prematuro, destes 527 (36,2%) ocorreram antes de 34 semanas, dos quais 285 (54,1%) receberam CAN. O uso de corticoides neste intervalo gestacional foi associado a taxas menores de pneumonia ($p = 0,026$) e mortalidade menor ($p = 0,029$). Já aqueles nascidos entre 34-36 + 6 semanas, o uso do corticoide associou-se a um tempo maior de hospitalização neonatal ($p <0,001$) e uma incidência aumentada de Apgar em 5 minutos abaixo de 7 ($p = 0,010$), intubação endotraqueal ($p = 0,042$), uso de surfactante ($p = 0,006$), morbidades neonatais ($p = 0,048$), desconforto respiratório ($p = 0,048$) e hemorragia intraventricular ($p = 0,023$). Assim, conclui-se que os piores resultados neonatais ocorreram naqueles em que o CAN foi utilizado no parto prematuro tardio, o que pode estar relacionado com o intervalo de administração do corticoide ao parto.[20]

Corroborando com o estudo anteriormente apresentado, Porto et al. demonstraram uma piora na taxa de distúrbios respiratórios quando os corticoides foram utilizados entre 34-36 semanas de gestação.[14] Contudo, os estudos de Bannerman et al. e Balci et al. afirmam que há benefício no uso da corticoterapia antenatal no parto prematuro tardio.[11,12] Souter et al. relata que o corticoide pode ser feito nos partos prematuros tardios, principalmente entre 34-35 semanas, mas com critérios seletivos para administração.[13]

Esta abordagem de posologia dos CAN, é também importante no ponto de vista do custo-efetividade. Bastek et al. partindo da premissa que gestantes entre 34 a 36 semanas não recebem de maneira rotineira esta medicação quando em risco de parto, então pensaram se isto seria uma rotina custo-efetiva para prematuros tardios. Os resultados mostraram que para 34, 35 e 36 semanas de gestação com risco de parto iminente há uma diminuição significativa tanto no custo quanto nas morbidades agudas de prematuros tardios.[21]

A Tese de Doutoramento de Dias discorda com esta opinião, em coorte

transversal comparando o uso de corticoides em menores de 34 semanas e entre 34-36 semanas devido a trabalho de parto espontâneo em hospitais brasileiros. O estudo mostrou um maior benefício do uso dos corticoides naqueles nascidos com menos de 34 semanas (cerca de 70% dos partos), com menor taxa de pneumonia e morte neonatal. Contrariamente, os que nasceram entre 34-36 semanas, obtiveram resultados ruins com os corticoides, com aumento da morbidade neonatal, uso de surfactante, média de internação, entre outros. O trabalho de parto inicial foi decisivo para utilização do corticoide.[1]

Ao final desta revisão decidimos aceitar as decisões do Comitê Americano de Ginecologia e Obstetrícia, publicado em agosto de 2017, que define recomendações para a administração de corticosteróides no parto prematuro, sendo consideradas muito importante para os desfechos perinatais. Recomenda-se:[22]

1 – Curso único de corticosteróides para gestantes entre 24 semanas e 33 6/7 semanas em risco de parto prematuro, e que o parto é previsto em sete dias, inclusive para aquelas com membranas rompidas e gestações múltiplas. Pode ser considerado a partir de 23 0/7 semanas com risco de parto prematuro dentro de sete dias, com base na decisão da família sobre a ressuscitação, independentemente da membrana amniótica rota ou quantidade de fetos.

2 - Curso único de corticosteroides para gestantes entre 34 0/7 e 36 6/7 semanas em risco de parto prematuro dentro de sete dias, as quais não receberam previamente um curso do corticosteroides.

3 – Uma única repetição de corticosteroides pré-natais para gestantes com menos de 34 0/7 semanas em risco de parto prematuro dentro de sete dias, e que tenham recebido corticoide pré-natal prévio mais de 14 dias antes. O intervalo do corticoide pode ser a partir de sete dias da dose anterior a depender da clínica.

Os autores do consenso reforçam a criação de medidas para que ocorra a administração de corticosteroides dentro de sete dias para gestantes com risco de parto prematuro e que o uso excessivo de corticosteroides diminua em gestantes de baixo risco.[22] Essas recomendações corroboram o que foi dito nos estudos de Lau et al. e Chawla et al. sobre o intervalo ideal de administração dos corticoides ser dentro de sete dias.[16,18] Além disso, apoia também os “pulsos de resgate” com espaço de 14 dias do curso anterior, sem o surgimento do parto, como foi abordado por Surbeck et al.[17]

## CONCLUSÕES

A utilização dos corticoides antenatais no parto prematuro é fundamental para os

bons resultados perinatais. O intervalo gestacional para seu uso, antes estabelecido entre 24 a 34 semanas, hoje merece ser estendido para 23 semanas a 35 semanas e 6 dias. Em pacientes onde o parto não aconteceu até sete dias após o término da dose dos corticoides, pode ser feita uma dose de resgate, semelhante a primeira, com um mínimo de 14 dias de intervalo.

## REFERÊNCIAS


1. Dias TRZ. Corticoterapia e Tocólise em Situações de Prematuridade Espontânea. Tese [Doutorado em Medicina ]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas; 2017.
2. Ogata JFM, Fonseca MCM, Myoshi MH, Almeida MFB, Guinsburg R. Costs of hospitalization in preterm infants: impact of antenatal steroid therapy. J Pediatri. 2016;92(1):24-31.
3. Travers CP, Carlo WA, McDonald AS, Abhik Das BS, Belt EF et al. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. Am J Obstet Gynecol.2018;130:e1-10.
4. Patriota AF,Guerra GVQL, Souza ASR. Ruptura prematura das membranas antes da 35ª-semana: resultados perinatais. Rev Bras Ginecol Obstet. 2014; 36(7):296-302.
5. Albuquerque ICC, Amorim MMR, Meneses J, Katz L, Santos LC. Avaliação do Impacto da Corticoterapia Antenatal para Aceleração da Maturidade Pulmonar Fetal nos Recém-nascidos em Maternidade-Escola Brasileira. Rev. Bras. Ginecol. Obstet 2002; 24 (10): 655-661.
6. Shahzad F, Umar N. Impact of antenatal corticosteroids on frequency and mortality due to respiratory distress syndrome in preterm neonates. J Ayub Med Coll Abbottabad 2016;28(4).
7. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2010;95:95–98.
8. Onland W, Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of Antenatal Corticosteroids Given Prior to 26 Weeks' Gestation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Am J Perinatol.2011;28(1):34-42.
9. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal Outcome. J Matern Fetal Neon Med.2009;22(4):311–314.
10. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. Obstet Gynecol. 2015;125(6):1377-84.
11. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. N E J M.org. 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1516783.
12. Balci O, Alaa O, Ali Acar M, Colakoglu AM. The Effect of Antenatal Steroids on Fetal Lung Maturation between the 34th and 36th Week of Pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 2010;70:95–99.
13. Souter V, Kauffman E, Marshall AJ, Katon JG. Assessing the Potential Impact of

Extending Antenatal Steroids to the Late Preterm Period. Am J Obstet Gynecol. 2017; DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.029.
14. Porto AMF, Coutinho AC, Correia JB, Ramos MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. Br Med J.2011;342:disponível doi:10.1136/bmj.d1696.
15. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of Respiratory Disorders in Neonates Born between 34 and 36 Weeks of Gestation Following Exposure to Antenatal Corticosteroids between 24 and 34 Weeks of Gestation. Am J Perinatol.2008;25(2):79-83.
16. Lau HCQ, Tungi JSZ, Wong TTC, Tan PL, Tagore S. Timing of antenatal steroids exposure and its effects on neonates. Arch Gynecol Obstet.2017; DOI 10.1007/s00404-017-4543-1
17. Surbeck D, Drack G, Hoesli I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. Arch Gynecol Obstet, 2012; 286:277–281.
18. Chawla C, Thomas R, Cortez J, Lua J. Hawla S, Natarajan G, Rane S. Outcomes of extremely low birth weight infants with varying doses and intervals of antenatal steroid exposure. J Perinat Med.2010;38:419–423.of
19. Mwansa-Kambafwile J, Cousens S, Hansen T, Lawn JE. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. Intern J Epidemiol.2010;39:i122–i133.
20. Dias TZ, Passini Jr R, Tedesco RP, Lajos GJ, Rehder PM, Nomura ML et al. Evaluation of prenatal corticosteroid use in spontaneous preterm labor in the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). The Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) study group. 2016 [ citado em 20 set.2018.Disponível em: www.unicamp.org.sp.
21. Bastek JÁ, Langmuir H, Kondapalli LA, Par E, Adamczac JE, Srinivasi SK. Antenatal Corticosteroids for Late-Preterm Infants: A Decision-Analytic and Economic Analysis ISRN Obstetrics and Gynecology.2012, article ID 491595, 7 pages: doi:10.5402/2012/491595.
22. ACOG Committe Opinion. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol.2017;130(2):e102-109.