



XL
JORNADA
CIENTÍFICA DO
INTERNATO
MÉDICO

ANAIS

ISBN: 978-65-87357-34-8

 **unifeso**

ANAIS

XL JORNADA CIENTÍFICA DO
INTERNATO MÉDICOTeresópolis – RJ
2022

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – Feso

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

Direção Geral

Michele Mendes Hiath Silva

Direção de Planejamento

Solange Soares Diaz Horta

Direção Administrativa

Fillipe Ponciano Ferreira

Direção Jurídica

CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS – Unifeso

Verônica Santos Albuquerque

Reitora

Roberta Montello Amaral

Direção de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Mariana Beatriz Arcuri

Direção Acadêmica de Ciências da Saúde

Vivian Telles Paim

Direção Acadêmica de Ciências e Humanas e Tecnológicas

Pedro Luiz Pinto da Cunha

Direção de Educação a Distância

HOSPITAL DAS CLÍNICAS COSTANTINO OTTAVIANO – Hctco

Rosane Rodrigues Costa

Direção Geral

CENTRO EDUCACIONAL SERRA DOS ÓRGÃOS – Ceso

Roberta Franco de Moura Monteiro

Direção

CENTRO CULTURAL FESO PROARTE – Ccfp

Edenise da Silva Antas

Direção

Copyright© 2022

Direitos adquiridos para esta edição pela Editora UNIFESO

EDITORA UNIFESO

Comitê Executivo

Roberta Montello Amaral (Presidente)

Anderson Marques Duarte (Coordenador Editorial)

Conselho Editorial e Deliberativo

Roberta Montello Amaral

Anderson Duarte

Mariana Beatriz Arcuri

Verônica dos Santos Albuquerque

Vivian Telles Paim

Assistente Editorial

Laís da Silva de Oliveira

Revisor

Anderson Marques Duarte

Formatação

Laís da Silva de Oliveira

Capa

Thiago Pereira Dantas

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

XL Jornada Científica do Internato Médico. Anais./ Fundação Educacional Serra dos Órgãos.
--- Teresópolis: UNIFESO, 2022.
833f.

ISBN: 978-65-87357-34-8

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

CDD 378.8153

EDITORA UNIFESO

Avenida Alberto Torres, nº 111

Alto - Teresópolis - RJ - CEP: 25.964-004

Telefone: (21)2641-7184

E-mail: editora@unifeso.edu.br

Endereço Eletrônico: <http://www.unifeso.edu.br/editora/index.php>

XL JORNADA CIENTÍFICA DO INTERNATO MÉDICO**COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

Simone Rodrigues

COORDENAÇÃO DO INTERNATO

Juliana Futuro

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Carlos Pereira Nunes

COMITÊ CIENTÍFICO

Adaucto Elian, Ana Paula Vieira dos Santos Esteves, Andreia de Santana Silva Moreira, Bruno Ferreira, Carlos Pereira Nunes, Carlos Romualdo Gama, Daniel Hernandez, Denise Leite Maia Monteiro, Getúlio Menegat, Guilherme de Abreu de Brito Comte de Alencar, Gustavo Gama, Heleno Pinto, João Maria Ferreira, Jorge André Marques Bravo, José Eduardo Gircys, Luciana Nogueira, Luís Gustavo, Azevedo, Manoel Antônio Gonçalves Pombo, Mariana Beatriz Arcuri, Marco Antônio Mibielli, Mario Castro Alvarez Perez, Mauro Geller, Paulo Cesar de Oliveira, Pedro Henrique Netto Cezar, Renato Santos de Almeida, Simone Rodrigues, Valter Gonçalves e Walney Ramos de Sousa.

COMITÊ ORGANIZADOR

Carlos Pereira Nunes; Mariana Beatriz Arcuri; Simone Rodrigues; Paula Ennes.

REVISÃO FINAL

Carlos Pereira Nunes

SUMÁRIO

EFETIVIDADE DA SACUBITRIL/VALSARTANA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA.....	14
Victor de A. Bohrer 1; Victor Hugo Palatinic 2	
PATOGENICIDADE DO HELICOBACTER PYLORI NAS LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS.....	28
Gabriela V. Costa1; Carlos P. Nunes2	
OS EFEITOS PROTETORES DA AMAMENTAÇÃO CONTRA INFECÇÕES VIRAIS NA INFÂNCIA.....	38
Francisco C. Spada1; Katia L. S. Scheidt2	
O IMPACTO CLÍNICO DA ANESTESIA PERIDURAL PERIOPERATÓRIA NOS RESULTADOS CIRÚRGICOS APÓS A DUODENOPANCREATECTOMIA.....	52
Caroline P. Leite 1; Daniel Negrini 2	
IMPORTÂNCIA DAS COMISSÕES HOSPITALARES.....	63
Guilherme A. B. C. Alencar1; Douglas de A. Costa2	
LUXAÇÃO DE OMBRO: TÉCNICAS DE REDUÇÃO E RISCO DE COMPLICAÇÃO.....	75
Fernando G. Silva1; Marco Antonio N. Mibielli2	
IMPACTO CLÍNICO DA ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS GUIADA PELA VVS APÓS DUODENOPANCREATECTOMIA.....	86
Jacqueline L. G. Serra1; Daniel Negrini2	
SAÚDE MENTAL NA PANDEMIA: DIFICULDADES NOS ATENDIMENTOS EM CAPS.....	100
Joaquim G. V. C. Nascimento1; Lucas A. M. Nascimento2	
CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL: PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA.....	115
Anna Júlia de C. Laginestra1; Marcel Vasconcellos2	
DOENÇA CELÍACA E INFERTILIDADE: UMA ASSOCIAÇÃO FREQUENTEMENTE SUBESTIMADA NA SAÚDE REPRODUTIVA DA MULHER.....	127
Bianca Valinhas1; Roberto Pessoa2	

MANEJO DA ÚLCERA PÉPTICA PERFURADA: UM RELATO DE CASO.....	139
Andrey M. Lins ¹ ; Guilherme A. de Alencar ²	
ULTRASSONOGRAFIA E DOPPLER EM OBSTETRÍCIA.....	148
Kaique de S. Caetano ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	
IMPACTO DA ANESTESIA NO PÓS-PARTO.....	164
Laize V. C. Areas ¹ ; Marcus J. do A. Vasconcellos ²	
A PSORÍASE COMO ESTIGMA NA QUALIDADE DE VIDA.....	179
Mariana de O. Santos ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
MANEJO PROFILÁTICO DE NÁUSEA E VÔMITO.....	189
John Kennedy P. Filho ¹ ; Guilherme A. de B. C. de Alencar ²	
CIRURGIA METABÓLICA PARA CORREÇÃO DO DIABETES TIPO 2.....	200
Isabella G. P. F. Trigo ¹ ; Luis G. Azevedo	
FATOR V DE LEIDEN: PREVENÇÃO E ABORDAGEM DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	215
Jhony X. Eller ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA.....	228
Fabio A. da Silva ¹ ; Andreia de S. S. Moreira ²	
TRATAMENTO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	239
Beatriz Nathália S. Gouveia ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
NEFROLITÍASE: DIAGNÓSTICO E MANEJO.....	256
Gabriel M. M. Linhares ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
O IMPACTO DAS VACINAS CONTRA HPV NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	265
Beatriz M. A. Amaral ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA COMO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	283
Tássia Santoro ¹ ; Michelle T. Bravo ²	

A ROTA OCULAR DA COVID-19 – REVISÃO DE LITERATURA.....	293
José Philippe. M. Marinho ¹ ; Agustín M. R. de Lima ²	
TOXICIDADE DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....	304
Ana Luiza R. Oliveira ¹ , Marcel Vasconcellos ² , Gustavo F. Gama ² 304	
O (DES)CONHECIMENTO DAS SEQUELAS PULMONARES PERSISTENTES NA COVID-19.....	319
Leonardo de O. Costa ¹ ; Paulo Cesar de Oliveira ²	
USO DO SACUBITRIL/VALSARTANA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	327
Fernando R. C. Oliveira ¹ ; Ana Paula V. S. Esteves ² 327	
BLOQUEIO DA PUBERDADE PRECOCE E GANHO DE ESTATURA FINAL.....	339
Clara N. de Oliveira ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
ESTIGMA SOCIAL E A VIVÊNCIA DOS PACIENTES DO CENTRO DE HANSENÍASE DE MAGÉ.....	353
Carla L.R. Novaes ¹ ; Mario C.A. Perez ²	
USO DE SCAFFOLDS DE ALGINATO E CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEOS.....	365
Matheus F. Souza ¹ ; Sandro Silos ²	
INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS E POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM A PRÉ-ECLÂMPSIA.....	377
Lívia V. Fabbri ¹ ; Ana Paula V. dos S. Esteves ² .	
UTILIZAÇÃO DO ROCURONIO COMO BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR PROFUNDO NA TÉCNICA CIRÚRGICA DE VIDEOLAPAROSCOPIA.....	387
Felipe M. da R. Morelli ¹ ; Daniel N. Medeiros ² .	
REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES DA COVID-19.....	400
Gabriel S. dos Santos ¹ , Mário C. A. Perez ²	
COVID-19 E A RELAÇÃO COM LESÃO RENAL AGUDA.....	410
Fernanda D. Furieri ¹ ; Walter Tavares ² 411	

gangrena DE FOURNIER: DA IDENTIFICAÇÃO AO TRATAMENTO.....	420
Karine G. Pires ¹ ; Juliana D. Moura ²	
TRATAMENTO DE FERTILIDADE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE.....	433
Bruna M. R. Guarilha ¹ ; Ana Paula V. S. Esteves ²	
HERPES ZÓSTER E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS CEREBROVASCULARES.....	444
Júlia B. M. Carvalho ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: RELATO DE CASO.....	453
Clara A. M. C. Ramos ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPÍDEO NA GESTAÇÃO: IMPACTO NOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS E NEONATAIS.....	465
Leandra M. Souza ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
O IMPACTO DO USO DE AGENTES ANTI-TNF NA SAÚDE DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	475
Milla R. V. Pinheiro ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS TROMBÓTICOS.....	486
Francine F. Zenicola ¹ ; Mario C. A. Perez ²	
RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA AUTÓLOGA PÓS-MASTECTOMIA: RETALHOS DIEP E TRAM.....	498
Bruno Pereira ¹ ; Lívia C. M. Velasco ²	
VISÃO CRÍTICA DE SEGURANÇA DURANTE A COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA.....	508
Luis Henrique C. Barros ¹ ; Luiz Carlos R. Maggioni ²	
REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO EM CRIANÇAS E A PROFILAXIA ANTIBIÓTICA CONTÍNUA.....	519
Aretusa A. Reis ¹ ; Renato Barbosa ²	
AMILOIDOSE CARDÍACA E SEU PAPEL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	532
Letícia B. Marcolan ¹ ; Cristina M. Marcolan ²	

TERAPIA MEDICAMENTOSA NA NARCOLEPSIA.....	542
Erika da R. Oliveira ¹ ; Andreia de S. S. Moreira ²	
O IMPACTO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE.....	555
Monique M. Lopes ¹ ; Gleyce P. Oliveira ²	
OSTEOMIELITE: POSSÍVEIS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS E CIRÚRGICOS.....	568
Mateus J. Dutra ¹ ; Sandro Silos ²	
COVID-19 NAS LESÕES RENAIIS AGUDAS E NO IMPACTO AOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	579
Nathalia B. Oliveira ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
NEUROSIFILIS DENTRO DA REALIDADE ATUAL BRASILEIRA.....	588
Luis A. R. Charry ² ; Andreia S. S. Moreira ¹	
INFERTILIDADE POR SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: OPÇÕES DE TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	596
Julia I. Stefanon ¹ ; Gleyce P. de Oliveira ²	
DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA REFRATÁRIA.....	606
Philippe B. Fonte ² ; Andreia S. S. Moreira ¹	
URTICÁRIA ADRENÉRGICA: REVISÃO DE LITERATURA E IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA.....	614
Agnes P. Matta ¹ ; Kelli C. M. S. Parrini ²	
MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	625
Danielle P. P. de Lucca ¹ ; Carlos P. Nunes	
MEDICINA ALTERNATIVA E COMPLEMENTAR: TRATAMENTOS PARA ALOPECIA AREATA.....	638
Vitória Dorneles ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
COVID-19 E SEUS EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	647
Samuel B. C. de Figueiredo ¹ ; Mario C. A. Perez ²	

A RELAÇÃO ENTRE A DIETA VEGETARIANA E O RISCO CARDIOVASCULAR.....	657
Mariana B. Jardim ¹ ; Luis G. Azevedo ² ; Amanda S. Maia ³	
O USO DE TERAPIA IMUNOBIOLOGICA NA RINOSINUSITE CRÔNICA.....	670
Maria C. R. Charry ¹ ; Anielle Pina-Costa ² , Edna P. C. Ramirez ³	
EFEITOS DA OBESIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	679
Caio P. Cordeiro ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
USO DE IECA/BRA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM PACIENTES COM COVID-19.....	689
Matheus Q. Pimentel ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
BLOQUEIO DO GÂNGLIO ESFENOPALATINO PARA TRATAMENTO DA CEFALEIA PÓS PUNÇÃO DURAL.....	701
Marcela C. M. Ruas ¹ , Guilherme Alencar ²	
DOENÇA DE CHAGAS E O DESENVOLVIMENTO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA.....	711
Camila Calil ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
CATETER NASAL DE ALTO FLUXO E VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NO SUPORTE VENTILATÓRIO NA HIPOXEMIA SECUNDÁRIA À COVID -19.....	720
Karina P. de Oliveira ¹ ; Mario C. A. Perez ²	
TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DA LITÍASE URINÁRIA.....	735
Breno P. Barboza ¹ ; Renato Barbosa ² ;	
O PERFIL DOS PACIENTES DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA DE TERESÓPOLIS.....	745
Ana Luiza S. P. Fontaine ¹ ; Rodrigo P. de Magalhães ²	
BENEFÍCIOS DA POSIÇÃO PRONA EM PACIENTES INFECTADOS PELA COVID-19.....	755
Lucas L. de Carvalho ¹ ; Leandro de Oliveira ²	
DEEP BRAIN STIMULATION NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	765
Bernardo P. Morales ¹ ; Wellington A. B. Morales ²	

A INDICAÇÃO DA METFORMINA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DO ESTADO PRÉ-DIABÉTICO.....	776
Helder Teixeira Grossi Filho ¹ ; Luís Roberto Melo ²	
IMPLICAÇÕES DA SEPTOPLASTIA EM PACIENTES COM OBSTRUÇÃO NASAL POR DESVIO DE SEPTO.....	790
Vitória V. Ferreira ¹ ; Gleyce P. de Oliveira ²	
O MANEJO DA ANEMIA NO CONTEXTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	800
Lucca E. F. C. L. Rosas ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
VACINA DE ADENOVÍRUS RECOMBINANTE CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	809
Vitor R. A. Ganem ¹ ; Ana Paula V. S. Esteves ²	
SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) ASSOCIADA AO “CORONAVIRUS DISEASE 2019” (COVID-19).....	818
Hertio B. M. Pereira ¹ ; Izabel C. S. Drummond ²	
OXANDROLONA EM PACIENTES COM HIPERCATABOLISMO.....	828
Fernanda G. F. Z. Corrêa ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
ELETROCONVULSOTERAPIA EM TRANSTORNOS MENTAIS E SEUS EFEITOS ADVERSOS.....	838
Gustavo Q. de Mello ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: MANEJO CLÍNICO.....	849
Giovanna M. Polido ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
A RELAÇÃO ENTRE A LESÃO PIGMENTADA DE PELE E O MELANOMA.....	862
Lara E. Gomes ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
ADOLESCÊNCIA E O RISCO DE PREMATURIDADE.....	871
Juliana G Torres ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELA NEISSERIA GONORRHOEAE.....	879
Camila V. Telles ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	

DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL: UMA REVISÃO NARRATIVA.....	891
Gabriel C. Fonseca ¹ , Katia Cristina Felipe ² .	
REFORMA PSIQUIÁTRICA E EMANCIPAÇÃO DA PESSOA EM SOFRIMENTO MENTAL.....	902
Luis Fernando P. Mendes ¹ ; Danillo B. Ribeiro ²	

EFETIVIDADE DA SACUBITRIL/VALSARTANA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

EFFECTIVENESS OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Victor de A. Bohrer¹; Victor Hugo Palatinic²

¹Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. vicbohrer100@gmail.com.

²Preceptor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. victorpalatinic@gmail.com

RESUMO

Introdução: A terapia tripla para insuficiência cardíaca já é bem consolidada. Entretanto, a sacubitril/valsartana apresenta benefícios relativos ao enalapril, apesar de sua segurança ainda ser pouco compreendida. **Objetivos:** Analisar a efetividade, o impacto na qualidade de vida e a segurança do complexo sacubitril/valsartana nos pacientes com IC com FEVEr em relação ao enalapril e valsartana. **Métodos:** Busca na plataforma PubMed, utilizando os termos “heart failure” e “sacubitril/valsartan”, bem como “sacubitril” e “cognitive”, limitada a artigos publicados entre 2016 e 2022. Os critérios de inclusão foram artigos sobre o uso de sacubitril/valsartana, sua segurança e sobre a inibição da neprilisina. Os critérios de exclusão foram artigos publicados fora do período estabelecido, artigos que não abordassem sacubitril/valsartan ou a inibição da neprilisina. Dessa forma, 16 trabalhos foram selecionados. **Resultados:** Há evidências de que o uso de sacubitril/valsartana diminui a ocorrência de internações hospitalares por IC (21%), melhora o controle glicêmico e reduz a mortalidade (16%) entre portadores de IC com FEVEr quando comparado ao enalapril. Existe um caso de efeito adverso grave e evidências de mecanismo fisiopatológico para neurodegeneração associada ao uso da droga. **Conclusões:** Os benefícios justificam o uso da droga em pacientes com IC com FEVEr, porém maiores evidências de sua segurança são necessárias para que seu uso por pacientes com maior expectativa de vida se torne justificado. **Descritores:** insuficiência cardíaca; valsartana; neprilisina; segurança;

ABSTRACT

Introduction: Triple therapy for heart failure is already well established. However, sacubitril/valsartan presents benefits over enalapril, nevertheless your safety is still unclear. **Objectives:** To analyze the effectiveness, safety, and impact of the sacubitril/valsartan complex on quality of life, of patients with HF with rLVEF in relation to enalapril and valsartan. **Methods:** A search was performed in PubMed, using the terms “heart failure” and “sacubitril/valsartan”,

as well as “sacubitril” and “cognitive”, limiting to articles published between 2016 and 2022. Inclusion criteria was articles regarding the use of sacubitril/valsartan, it’s safety and the inhibition of neprilisin. Exclusion criteria were articles that were published outside the established period, which were not about sacubitril/valsartan or neprilisin’s inhibition. Thus, 16 works were selected. **Results:** There is evidence that sacubitril/valsartan diminishes hospital admissions due to HF (21%), improves glycemic control and reduces mortality (16%) in patients with HF and rLVEF. There is one case of severe adverse effects and there is evidence of a neurodegeneration generating pathophysiologic mechanism linked to the drug. **Conclusions:** The beneficts justify this drugs use amongst patients with HF with rLVEF, however more evidence of it’s long term use safety is needed before it’s use is extended to patients with greater life expectancy. **Keywords:** heart failure; sacubitril/valsartan; neprilisin; safety;

INTRODUÇÃO:

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica comum, causada pela incapacidade de um ou ambos os ventrículos bombear(em) o sangue com pressão suficiente para atender à demanda metabólica dos tecidos, como consequência de um distúrbio cardíaco estrutural ou funcional.¹

A IC devido à disfunção ventricular esquerda (VE) é categorizada de acordo com a fração de ejeção do VE (FEVE), podendo ser dividida em fração de ejeção reduzida (FEVER), fração de ejeção preservada (FEVEp) ou fração de ejeção intermediária (FEVEi). A FEVER é caracterizada por fração de ejeção ≤ 40 (conhecida como IC sistólica), enquanto a IC com FEVEp possui a fração de ejeção $\geq 50\%$ (conhecida como IC diastólica). A IC com FEVEi, por sua vez, possui fração de 41 a 49%.¹⁻³

Os três principais determinantes do desempenho do VE (expressado no volume de sangue bombeado a cada sístole, o volume sistólico) são: a pré-carga (definida pelo retorno venoso; aporte sanguíneo ao coração, advindo do sistema venoso); a contratilidade miocárdica (a força exercida sobre qualquer volume diastólico final dado); e a pós-carga (resistência oferecida ao sangue bombeado, advinda da impedância aórtica e tônus da parede)⁴. Tais fatores impactam a função cardíaca de maneiras diversas, a saber: a pré-carga ocasiona o estiramento das fibras miocárdicas do VE no final da diástole, definindo a quantidade de sangue a preencher o ventrículo ao fim da diástole – denominado volume diastólico final; a contratilidade miocárdica é a força exercida pelo miocárdio sobre o volume diastólico final, advindo de uma dada pré-carga; a pós-carga, por sua vez, define-se pela resistência oferecida contra a ejeção, a qual é determinada pelo volume ventricular, espessura da parede do ventrículo e resistência vascular sistêmica.⁴⁻⁶ Qualquer elemento que prejudique um desses determinantes, como isquemia cardíaca ou hipertensão arterial, leva a uma resposta compensatória que pode, a longo prazo, gerar remodelamento cardíaco. Esse remodelamento cardíaco possui 2 padrões morfológicos bem definidos, que são a sobrecarga de pressão e a sobrecarga de volume. A sobrecarga de pressão leva à remodelação concêntrica do VE, caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular em relação à cavidade, com ou sem aumento geral da massa miocárdica.⁷ A sobrecarga de volume leva à hipertrofia excêntrica do VE, caracterizada por aumento da massa cardíaca e do

volume da câmara. A espessura relativa da parede pode ser normal, aumentada ou diminuída.⁷

Até então, o foco do tratamento para IC com FEVEr ocorre com o bloqueio neuro-hormonal (SRAA e sistema nervoso simpático), por meio de uma terapia tripla: IECA ou BRA + Betabloqueador (carvedilol, bisoprolol ou succinato de metoprolol) + Espironolactona.⁸

Entretanto, trabalhos recentes levantam a possibilidade de melhores resultados com o antagonista da neprilisina – enzima responsável por degradar uma série de vasodilatadores, a exemplo da ocitocina e bradicinina. Com efeito, a formulação que combina o inibidor de neprilisina, sacubitril, com um antagonista dos receptores de angiotensina (BRA), valsartana, aponta para possível melhora nos desfechos. O sacubitril/valsartan (LCZ696) é, no entanto, uma droga que foi recentemente aprovada para o tratamento da IC crônica com FEVEr⁹ e que, portanto, carece de melhor compreensão sobre seu desempenho e segurança. Tal necessidade se torna mais evidente quando considerada a descoberta do papel na neprilisina na fisiologia do sistema nervoso central. Na prática, essa enzima é capaz de catalisar a proteólise dos peptídeos amilóides, o que, em tese, participaria na prevenção do acúmulo desses. Nesse sentido, tal achado é particularmente importante, pois falhas na metabolização dos tais peptídeos dão origem aos depósitos amilóides, que promovem a neurodegeneração observada na doença de Alzheimer.¹⁰

Logo, a suspeita de que sacubitril/valsartana interage com os mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer é uma das principais razões pelas quais a Food and Drugs Administration demandou um novo estudo, a fim de avaliar os impactos cognitivos a longo prazo do uso da droga.¹⁰ Apesar disso, a droga segue sendo comercializada sem restrições. Portanto, considerando a extensa aplicabilidade presumida dessa nova droga, as reservas quanto a sua segurança e superioridade em relação às alternativas precisam ser confirmadas – ou dissipadas –, à luz da evidência disponível.

JUSTIFICATIVA:

Sabe-se que o uso complexo de Sacubitril/Valsartana se mostrou benéfico para pacientes portadores de IC com FEVEr. No entanto, a extensão de tais vantagens e sua segurança podem ser melhor esclarecidas.⁹

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Analisar a efetividade, impacto na qualidade de vida e segurança do complexo sacubitril/valsartana no tratamento da IC com FEVEr, em detrimento das terapias previamente utilizadas, a saber: valsartana ou enalapril.

Objetivo secundário:

Avaliar a tolerabilidade de sacubitril/ valsartana em diferentes dosagens.

Avaliar os riscos e benefícios do uso de sacubitril/valsartana em comparação com as demais drogas avaliadas.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão de literatura. Foi utilizada a base de dados da plataforma Pubmed. Optou-se pelo uso dos descritores “sacubitril/valsartan” e “heart failure”. Os resultados foram limitados a artigos publicados entre 2016 e 2021, obtendo, assim, 1.269 trabalhos. Em nova busca, realizada na mesma plataforma, incluiu os descritores “sacubitril” e “cognitive”, resultando em 16 artigos.

Durante análise preliminar dos resumos, foram selecionados 8 artigos da primeira busca e 8 da segunda, que atendiam aos seguintes critérios: artigos que abordassem o uso de sacubitril/valsartana no tratamento de IC crônica; artigos que comparassem a sacubitril/valsartana com enalapril ou valsartana ou losartana nos casos de IC com FEVEr; artigos que tratassem da inibição de neprilisina; artigos que avaliassem a segurança da sacubitril/valsartana.

Os critérios de exclusão foram artigos publicados fora do período estabelecido e/ou que não abordassem sacubitril/valsartana ou a inibição de neprilisina. Não houve critérios de exclusão por idioma.

RESULTADOS:

O PARADIGM-HF foi um estudo de fase 3, randomizado e duplo cego, com 8442 pacientes com IC CF II a IV e FE < ou = 40% (mudado posteriormente para < ou = 35%). Eram pacientes estáveis, avaliados ambulatorialmente, e todos apresentavam elevação do BNP. Comparou-se o uso de LCZ696 (200mg, 2 vezes ao dia) com enalapril (10mg, 2 vezes ao dia), adicionado ao tratamento padrão. O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O estudo foi interrompido precocemente, após um tempo de seguimento médio de 27 meses, devido ao benefício da nova droga LCZ696. O desfecho primário ocorreu em 21,8% no grupo LCZ696 contra 26,5% no grupo enalapril (HR 0,80; p < 0,001). Houve uma redução de 16% em mortalidade por qualquer causa (17% vs 19,8%; p < 0,001) e 20% de redução de morte cardiovascular (13,3% vs 16%; p < 0,001). Houve uma redução também de 21% de hospitalização por IC, além de melhora dos sintomas.⁹

O estudo PIONEER-HF foi um ensaio de 12 semanas, prospectivo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, envolvendo 882 pacientes, realizado em 129 locais dos EUA, entre maio de 2016 e maio de 2018, que comparou a iniciação hospitalar de sacubitril/valsartan com o enalapril (titulado à dose alvo, 10mg, 2 vezes por dia), durante 8 semanas, entre os pacientes internados para IC com fração de ejeção reduzida e estabilidade hemodinâmica. Perceberam-se alterações nos níveis de NT-proBNP da semana 8 para a 12, bem como o composto exploratório de rehospitalização de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular por randomização até a semana 12. Para os pacientes que continuaram a tomar sacubitril/valsartan, os níveis de NT-proBNP diminuíram -17,2% (IC95%, -3,2 para -29,1) da semana 8 para 12. Os níveis de NT-proBNP diminuíram em maior medida para aqueles que mudaram de enalapril para sacubitril/valsartan após a visita da semana 8 (-37,4%; IC 95%, -28,1 para -45,6; P < .001; comparando mudanças em 2 grupos). Ao longo de todas as 12 semanas de acompanhamento, os pacientes que começaram

a tomar sacubitril/valsartan no hospital apresentaram menor risco para o desfecho composto em comparação com os pacientes que iniciaram o enalapril no hospital e depois tiveram um início atrasado do sacubitril/valsartan 8 semanas depois (razão de risco, 0,69; 95% IC 0,49-0,97).¹¹

Em uma análise post-hoc do estudo PARADIGM-HF, foram incluídos 3.778 pacientes com diabetes conhecido ou um $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ na triagem de 8.399 pacientes com IC com FEVr, aleatoriamente designados para tratamento com sacubitril/valsartan ou enalapril. Desses pacientes, a maioria (98%) tinha diabetes tipo 2. Foram avaliadas as mudanças no HbA_{1c} , triglicérides, colesterol HDL e IMC em um modelo de análise longitudinal de efeitos mistos. Não houve diferenças significativas nas concentrações de HbA_{1c} entre grupos randomizados na triagem. Durante o primeiro ano de acompanhamento, as concentrações de HbA_{1c} diminuíram em 0,16% (DP 1,40) no grupo enalapril e 0,26% (DP 1,25) no grupo sacubitril/valsartan (redução entre grupos: 0,13%, IC 0,05-0,22, $p=0,0023$). As concentrações de HbA_{1c} foram persistentemente menores no grupo sacubitril/valsartan do que no grupo enalapril ao longo do seguimento de 3 anos (redução entre grupos: 0,14%, IC 0,06-0,23, $p=0,0055$). O novo uso de insulina foi 29% menor em pacientes que receberam sacubitril/valsartan (114 [7%] pacientes) em comparação com pacientes que receberam enalapril (153 [10%]; razão de risco 0,71, IC 95% 0,56-0,90, $p=0,0052$). Da mesma forma, menos pacientes foram iniciados na terapia antihiperlipidêmica oral (0,77, 0,58-1,02, $p=0,073$) no grupo sacubitril/valsartan. Com isso, concluiu-se que pacientes com diabetes e IC com FEVr, inscritos no PARADIGM-HF, que receberam sacubitril/valsartan, tiveram maior redução a longo prazo no HbA_{1c} do que aqueles que recebem enalapril. Esses dados sugerem que o sacubitril/valsartan pode aumentar o controle glicêmico em pacientes com diabetes e IC com FEVr.¹²

Nesta análise secundária de um ensaio clínico randomizado, foi examinada a incidência de hipercalemia (nível de potássio $>5,5$ mEq/L) e hipercalemia grave (nível de potássio $>6,0$ mEq/L), de acordo com o uso de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides na linha de base entre pacientes com IC com FEVr, aleatoriamente atribuídos ao tratamento com enalapril ou sacubitril/valsartan, como parte do PARADIGM-HF. Em comparação com os 3.728 pacientes (44,4% dos participantes inscritos [21,6% do sexo feminino]) que não fizeram ressonância magnética na linha de base, os 4.671 pacientes (55,6% [22,0% femininos]) que tomavam antagonistas de receptores de mineralocorticoides tendem a ser mais jovens, com menor EF, menor pressão arterial sistólica e sintomas de IC mais avançados. Entre os que tomaram uma RMM na linha de base, as taxas globais de hipercalemia foram semelhantes entre os grupos de tratamento, mas a hipercalemia grave foi mais comum em pacientes aleatoriamente atribuídos ao enalapril do que ao sacubitril/valsartan (3,1 vs 2,2 por 100 anos de paciente; HR, 1,37 [IC 95%, 1,06-1,76]; $P=0,02$). Em análises, incluindo pacientes que começaram a tomar MrAs durante o estudo PARADIGM-HF, a hipercalemia grave permaneceu mais comum naqueles aleatoriamente atribuídos ao enalapril do que àqueles aleatoriamente atribuídos ao sacubitril/valsartan (3,3 vs 2,3 por 100 anos de paciente; HR, 1,43 [IC 95%, 1,13-1,81]; $P=0,003$). Entre pacientes tratados com MRA com HF rEF sintomática, a hipercalemia grave é mais provável durante o tratamento com enalapril do que com sacubitril/valsartan. Esses dados sugerem que a inibição da neprilise atenua o risco de hipercalemia quando as MrAs são combinadas com outros inibidores do sistema renin-angiotensin-aldosterona em pacientes com HF.¹³

No estudo PARADIGM-HF (Comparação Prospectiva de ARNI com inibição ACE para determinar impacto na mortalidade global e morbidade em insuficiência cardíaca), 8.399 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida foram randomizados para tratamento com sacubitril/valsartan ou enalapril. A taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) estava disponível para todos os pacientes e a relação albumina/creatinina urinária (UACR) estava disponível em 1872 pacientes, em triagem, randomização e em intervalos de tempo fixos durante o seguimento. Avaliamos o efeito do tratamento do estudo sobre a mudança no eGFR e UACR e nos desfechos renais e cardiovasculares, segundo eGFR e UACR. Na triagem, o eGFR foi de 70 ± 20 ml/min/1,73 m² e 2.745 pacientes (33%) apresentaram doença renal crônica; a UACR mediana foi de 1,0 mg/mmol (faixa interquartil [IQR]: 0,4 a 3,2 mg/mmol) e 24% teve UACR aumentada. A diminuição do eGFR durante o seguimento foi menor com sacubitril/valsartan em comparação com o enalapril (-1,61 ml/min / 1,73 m²/ano; [intervalo de confiança de 95%: -1,77 a -1,44 ml/min / 1,73 m²/ano] vs. -2,04 ml/min / 1,73 m²/ano [IC 95%: -2,21 a -1,88 ml/min/1,73 m²/ano]; $p < 0,001$), apesar de haver aumento maior na UACR com sacubitril/valsartan do que com enalapril (1,20 mg/mmol [IC 95%: 1,04 a 1,36 mg/mmol] vs. 0,90 mg/mmol [IC 95%: 0,77 a 1,03 mg/mmol]; $p < 0,001$). O efeito do sacubitril/valsartan na morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca não foi modificado por eGFR, UACR (p interação = 0,70 e 0,34, respectivamente), ou por alteração na UACR (p interação = 0,38). Concluiu-se com isso que em comparação com o enalapril, o sacubitril/valsartan levou a uma taxa mais lenta de diminuição do eGFR e melhores desfechos cardiovasculares, mesmo em pacientes com doença renal crônica, apesar de causar um aumento modesto na UACR.¹⁴

O TITRATION é um estudo duplo-cego randomizado com 498 participantes, que visa comparar a tolerabilidade do início e do aumento da titulação do sacubitril/valsartan (LCZ696) de 50 a 200 mgs duas vezes por dia (dose alvo) ao longo de 3 e 6 semanas em pacientes com insuficiência cardíaca (HF) (fração de ejeção $\leq 35\%$). Os critérios de tolerabilidade pré-definidos foram hipotensão, disfunção renal e hipercalemia que ocorreu em ('condensado' vs. 'conservador') 9,7% vs. 8,4% ($P = 0,570$), 7,3% vs. 7,6% ($P = 0,990$), 7,7% vs. 4,4% ($P = 0,114$) e 0,0% vs. 0,8% dos pacientes, respectivamente. Proporções correspondentes para pressão arterial sistólica pré-definida < 95 mmHg, o potássio soro $> 5,5$ mmol/L e a creatinina sérum $> 3,0$ mg/dL foram 8,9% vs. 5,2% ($P = 0,102$), 7,3% vs. 4,0% ($P = 0,097$) e 0,4% vs. 0%, respectivamente. Concluiu-se, portanto, que a iniciação e o aumento de dose de sacubitril/valsartan de 50 a 200mg, duas vezes por dia, ao longo de 3 ou 6 semanas, teve um perfil de tolerabilidade em consonância com outros tratamentos de HF. No total, 378 dos 498 (75,9%) pacientes randomizados alcançaram o "sucesso do tratamento", mantendo uma dose de sacubitril/valsartan de 200mg duas vezes por dia, sem qualquer interrupção de dose / redução de 12 semanas.¹⁵⁻¹⁶

O PARAMOUNT foi um ensaio multicêntrico de fase 2, randomizado, de grupo paralelo, duplo-cego, em pacientes com insuficiência cardíaca classe II-III, da New York Heart Association (NYHA), fração de ejeção ventricular esquerda 45% ou mais e NT-proBNP maior que 400 pg/mL. O estudo contou com 307 participantes, que foram aleatoriamente designados (1:1), pelo sistema, para LCZ696, titulado para 200mg, duas vezes por dia, ou valsartan, titulado para 160mg, duas vezes por dia, e tratado por 36 semanas. Investigadores e participantes foram mascarados para a tarefa

de tratamento. O ponto final primário foi a mudança no NT-proBNP, um marcador de estresse da parede ventricular esquerda, da linha de base para 12 semanas. 149 pacientes foram aleatoriamente atribuídos a LCZ696 e 152 ao Valsartan; 134 no grupo LCZ696 e 132 no grupo valsartan foram incluídos na análise do ponto final primário. O NT-proBNP foi significativamente reduzido em 12 semanas, no grupo LCZ696, em comparação com o grupo valsartan (LCZ696: linha de base, 783 pg/mL [IC 95% 670-914], 12 semanas, 605 pg/mL [512-714]; valsartan: linha de base, 862 pg/mL [733-1012], 12 semanas, 835 [710-981]; razão LCZ696/valsartan, 0,77, IC 95% 0,64-0,92, $p=0,005$). LCZ696 foi bem tolerado, com efeitos adversos semelhantes aos do valsartan. Interpreta-se, portanto, que, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, LCZ696 reduziu o NT-proBNP em maior extensão do que valsartan, em 12 semanas, e foi bem tolerado.¹⁷

Outra revisão se estende à efetividade e ao custo benefício comparativo da droga até aos riscos peculiares de seu uso. De fato, ele registra que, apesar de mais cara, a nova medicação oferece melhor qualidade de vida quando comparada ao enalapril (6.49 contra 5.74 anos de vida ajustados para qualidade de vida) e, usando dados advindos do estudo PARADIGM-HF, esse trabalho registra efeitos pleiotrópicos metabólicos de sacubitril/valsartana, tendo os seus usuários, em comparação aos de enalapril, melhor evolução, a longo prazo, dos níveis de hemoglobina glicada. Quanto à segurança da droga, a revisão apresenta dados que não mostram diferença no desempenho cognitivo e na concentração líquórica de beta amiloide entre usuários de sacubitril/valsartana e os grupos controle. Apesar disso, o estudo registra que a segurança da droga, a longo prazo – chamando atenção para o tempo mediano de seguimento dos participantes (27 meses) –, não está bem estabelecida e, portanto, desaconselha seu uso em pacientes portadores de hipertensão com grande expectativa de vida.¹⁸

Ainda tratando da segurança da droga, há um caso relatado de evento adverso. A paciente em questão, de etnia negra, com 31 anos de idade, portadora de IC com FEVeR, foi conduzida a um pronto atendimento relatando quadro de confabulação, paranoia, insônia, sonambulismo, agressividade injustificada e alucinações visuais, táteis e auditivas, com evolução de 7 dias. A paciente estava hemodinamicamente estável, afebril, sua função renal era condizente com seu diagnóstico prévio de doença renal crônica estágio 3, os testes de função hepática não denunciaram alteração, seus níveis de vitamina B12 estavam discretamente acima do usual, não havia registro de hipoglicemia e o exame de elementos anormais do sedimento urinário não revelou alterações. Além disso, não havia sinais laboratoriais ou clínicos de infecção e ela foi submetida a exame toxicológico, no qual foram descartados o uso de drogas ilícitas e álcool. Não foi realizada punção lombar, pois a paciente estava anticoagulada, porém a tomografia de crânio sem contraste revelou moderada perda de parênquima encefálico, com redução discreta do volume intracraniano e ventriculomegalia, ambos atípicos para a idade da paciente. Tendo confirmado que não havia nenhum registro de episódio psiquiátrico prévio, foi descontinuado o uso de sacubitril/valsartana, cuja dose tinha sido aumentada pouco antes do início do quadro. Após a suspensão da droga, houve resolução dos sintomas psiquiátricos e, na ocasião da alta, a paciente foi referenciada ao ambulatório de cardiologia para seleção de terapia alternativa ao sacubitril/valsartana.¹⁹

Há também um trabalho que relata a redução dos níveis de neprilisina secundária ao uso crônico de sacubitril/valsartana como uma mudança potencialmente patogênica em populações

que, por conta de polimorfismo genético peculiar a si, já apresentam atividade diminuída dessa enzima. A título de exemplo, os autores citam a população Uyghur de Xinjiang, uma vez que, como resultado de largo estudo aplicado a ela, foi identificado que o polimorfismo do gene que codifica a neprilisina pode, ao contrário das demais populações estudadas até o momento, consistir em fator de risco independente para o desenvolvimento de doença de Alzheimer. Ademais, a evidência disponível até o presente momento registra a neprilisina como fator limitante da metabolização dos peptídeos beta amilóides, mesmo quando estão em forma oligomérica, o que pode indicar possível aumento de risco, mesmo nas populações sem o polimorfismo observado entre os Uyghur.²⁰

Esse estudo usou os resultados do PARADIGM-HF, especificamente os formulários usados para reportar eventos adversos. Esses formulários foram avaliados sistematicamente, usando descritores padronizados pelo dicionário médico para atividades regulatórias, de modo a selecionar notificações de efeitos adversos relacionados à demência. A busca identificou 27 notificações, sendo 15 no grupo em uso de enalapril e 12 no grupo sacubitril/valsartana. A análise estatística indica que não há diferença significativa entre os grupos usando essas diferentes drogas.²¹

Conforme previamente mencionado, a Food and Drugs Administration solicitou que fosse conduzido um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, para mensurar o impacto cognitivo e segurança do uso prolongado de sacubitril/valsartana. Tal estudo, PERSPECTIVE, ainda não produziu resultados e sua previsão de publicação é março de 2022, mas os dados pré-clínicos que os autores selecionaram são relevantes. Há registro, *in vitro*, que a droga diminui a metabolização de peptídeo beta amilóide e, em modelo animal (macacos *cynomolgus*), o uso da droga, por 39 semanas, gerou concentrações líquóricas de sacubrilat (metabólito ativo do sacubitril) altas o bastante para gerar inibição da neprilisina. Ao fim das 39 semanas, entretanto, não foi observado aumento da deposição de beta amilóide ou neurodegeneração nos animais expostos. Apesar disso, em outro estudo com o mesmo modelo animal, houve aumento da concentração de peptídeo beta amilóide no líquido após meros 16 dias de exposição à droga.²²

De modo a averiguar os efeitos adversos reportados dentre a população norte americana de usuários de sacubitril/valsartana, outro estudo avaliou a base de dados da FDA, à qual os médicos submetem notificações de tais efeitos. Do total de 9.004 notificações de evento adverso por uso da droga, 459 tratavam de sintomas relacionados à perda cognitiva (5.1%), percentual discretamente menor do que o observado em população portadora de IC com idade superior a 60 anos (6.6%).²³

De modo a avaliar a importância da neprilisina e os possíveis impactos cognitivos de sua inibição, essa revisão traz achados sobre a concentração dessa enzima no sistema nervoso central de portadores da doença de Alzheimer. Nesses pacientes, a concentração de neprilisina era menor nas áreas onde a neurodegeneração avançava, enquanto permanecia preservada nas regiões não afetadas. Há também estudos, em modelos animais, para a doença de Alzheimer, nos quais, quando a síntese de neprilisina foi inibida, por meio de edição genética, acelerou-se o acúmulo de complexos beta amilóides e a progressão da neurodegeneração. Por outro lado, quando, ainda nos modelos animais, a síntese de neprilisina foi aumentada, o desenvolvimento da doença de Alzheimer foi protelado e mitigado. Não obstante, nos camundongos com produção de neprilisina inibida, foi observada degeneração das células retinianas e subretinianas, a

qual foi histologicamente semelhante a observada em humanos com degeneração macular relacionada à idade. Finalmente, a administração intravítrea de uma forma recombinante do sítio de ação catalítico da neprilisina produziu diminuição dos níveis oculares de beta amiloide.²⁴

Amaisrecentedasrevisõesconsideradasavalioudiversosaspectosdasegurançadesacubitril/losartana. A princípio, considera a respeito do risco aumentado de angioedema, ao qual os usuários da droga estariam sujeitos, enfatizando que esse efeito advém de qualquer droga que iniba a degradação da bradicinina, como o enalapril. Por essa razão, questiona a validade do estudo PARADIGM-HF para dissipar esse risco, uma vez que nele ambas as drogas avaliadas estão a ele sujeitas. Ademais, há evidência de que a inibição da neprilisina pode ter correlação com certos tipos de cânceres, uma vez que seu papel protetivo contra o câncer de próstata, mama e pulmão está bem estabelecido. Essa hipótese é corroborada por achados que indicam que a atividade exagerada da neprilisina cursa com risco reduzido de metástases, enquanto que sua inibição o faz com progressão para malignidade.²⁵

Versando sobre a possível correlação com o Alzheimer, o trabalho segue relatando que humanos que portam essa demência geralmente têm menor expressão do gene que codifica a neprilisina e, além disso, níveis diminuídos de atividade dessa enzima no sistema nervoso central. Além disso, a bradicinina também tem papel reportado na gênese de processos demenciais, já que interage com agregados beta amilóides, gerando as placas que caracterizam a neurodegeneração observada na doença de Alzheimer. Vale ainda destacar que a bradicinina também ativa o receptor B1 nas células da glia, induzindo a secreção de citocinas pró inflamatórias que induzem neuroinflamação. Com efeito, níveis aumentados de bradicinina em humanos cursam com perda de memória e deposição de placas amilóides e o oligômero beta amiloide 42 tem a capacidade de clivar cininogênio de alto peso molecular em bradicinina, ciclo vicioso que participa da progressão da doença de Alzheimer. Todos esses efeitos, no sistema nervoso central, são viáveis, pois, graças ao seu baixo peso molecular, o sacubitril e seu metabólito ativo têm grande facilidade de atravessar a barreira hemato encefálica.²⁵

DISCUSSÃO:

O trabalho que deu origem às recomendações do uso de sacubitril/valsartana nos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida dispôs de bom número de participantes: 8442, advindos de 47 países, o que torna seus achados melhor aplicáveis à população geral. Seu principal achado – a redução na mortalidade por causa cardiovascular entre os usuários da nova droga – tem bom controle de variáveis confundidores, como a randomização e o pareamento com grupo controle proveniente do mesmo centro populacional. Entretanto, o estudo excluiu participantes que possuísem taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1.73m² de superfície corporal.⁹ Esse critério de exclusão, potencialmente banal à primeira vista, é uma possível explicação para a ausência de complicações cognitivas agudas, como as observadas no relato de caso supracitado, cuja paciente portava disfunção renal crônica.¹⁹ Ademais, o tempo de acompanhamento médio de 27 meses também oferece possível explicação para a não detecção de efeitos adversos crônicos, como o aumento no risco de determinados cânceres e degeneração retiniana, aventados como possíveis consequências da inibição da neprilisina ou a doença de Alzheimer, ainda que os dados sejam

tratados especificamente para a identificação dessa patologia,²¹ cuja instalação é conhecidamente arrastada.^{24,25} Outra limitação é a não consideração de susceptibilidades populacionais a efeitos adversos da inibição da neprilisina, como a observada em certas minorias étnicas da China.²⁰

As limitações advindas da seleção dos participantes não se aplicam, igualmente, ao estudo que avaliou a notificação de efeitos adversos entre a população geral. Esse trabalho, apesar disso, também foi incapaz de avaliar a exposição crônica à medicação, uma vez que os dados colhidos abrangem o período de 2015 a 2017 e a venda de sacubitril/valsartana pela população geral foi autorizada pela FDA apenas em 2015. Isso limita o tempo de exposição à droga, ainda que não quantificado no estudo, a um máximo de 24 meses.²³

Quanto ao relato de caso, a relação de causalidade fica relativamente bem estabelecida por conta da reintrodução do sacubitril/valsartana ter reiniciado o quadro quando tentada. O caso carece, no entanto, de maior esclarecimento quanto à extensão do prejuízo causado, uma vez que a tomografia computadorizada de crânio identificou dano estrutural significativo, o qual não seria compatível com a ausência de prejuízo cognitivo reportada no momento da alta. A objetividade de declarar a inexistência de prejuízo cognitivo por parte dos autores, no entanto, pode se dever a não realização de uma avaliação cognitiva mais extensa, haja vista que os autores cessaram a avaliação da paciente após a resolução do quadro inicial, com a avaliação psiquiátrica e cardiológica, ainda que fosse pertinente o parecer de um neurologista. Não obstante, o caso poderia ter esclarecido melhor o mecanismo de lesão encefálica, uma vez que a deposição de peptídeos beta amilóides, presumida como mecanismo da neurodegeneração induzida pela inibição da neprilisina, não gera perda de parênquima nervoso de forma tão acelerada nos modelos animais estudados quanto na paciente do caso.^{19,22}

Um desdobramento do estudo PARADIGM-HF foi a análise post-hoc do controle glicêmico dos participantes. Neste ensejo, foi identificada a incidência significativamente menor de introdução de novos antidiabéticos orais e insulino terapia entre os usuários de sacubitril/valsartana, bem como menores concentrações de hemoglobina glicada. Esse achado, relevante por revelar efeito pleiotrópico desejável, é severamente limitado, já que não corresponde a menor incidência de novos casos de diabetes, mas somente à melhora de seu manejo em pacientes que já portavam o diagnóstico. Essa limitação pode ser consequência de curto período de acompanhamento (até 3 anos) ou da ferramenta utilizada, uma vez que a hemoglobina glicada é menos sensível para disfunções do metabolismo glicêmico do que o teste oral de tolerância à glicose, por exemplo. Além disso, o estudo foi financiado pela empresa proprietária da patente, maior fabricante de sacubitril/valsartana, e 7 de seus autores declararam ter recebido auxílio financeiro da empresa – além de outros 2, que declararam ser funcionários.¹² Apesar dessas reservas, a análise do impacto desse efeito pleiotrópico, associado aos demais achados do estudo PARADIGM-HF e seus impactos na qualidade de vida nos usuários, em comparação com o custo mais alto do tratamento, sugere que a melhora na qualidade de vida e desfechos seria capaz de justificar o maior custo. Essa avaliação, no entanto, foi comprometida pela ausência de consideração dos efeitos adversos crônicos, sugeridos e observados nos demais estudos avaliados.^{18, 19, 24, 25}

Outra derivação do estudo PARADIGM-HF avaliou a incidência e gravidade de hipercalemia em usuários de antagonistas de mineralocorticoide (AM) associado à sacubitril/

valsartana, em comparação à associação de AM com enalapril. Os achados, coerentes com o observado nos demais participantes do estudo, demonstram menor incidência desse efeito adverso entre os usuários de sacubitril/valsartana e, quando presente, a hipercalemia entre eles tende a ser menos severa.¹³ Esses dados, entretanto, têm relevância comprometida pelo fato de o uso de AM não ter sido documentado, quanto à aderência ou dose, durante o estudo. Considerando que a hipercalemia é uma das principais motivações para descontinuação do tratamento,⁹ essa falha de desenho compromete a validade dos achados. Ademais, todos os autores receberam suporte financeiro da Novartis e 2 deles são funcionários da empresa.¹³ Apesar de suas limitações, esse trabalho apresenta resultados coerentes com a avaliação comparativa da função renal dos pacientes envolvidos no estudo PARADIGM-HF, o qual evidencia menor agravo da disfunção renal entre os usuários de sacubitril/valsartana que entre os usuários de enalapril. Entretanto, apesar de tais achados serem coerentes, sofrem das mesmas limitações por derivar do mesmo estudo. Os autores também receberam suporte financeiro da Novartis, sendo 3 deles acionistas da empresa.¹⁴ Ensaio clínico diferente, por sua vez, registra incidência reduzida de hipercalemia, bem como de hipotensão, entre os usuários de sacubitril/valsartana quando a titulação da dose é realizada mais lentamente. Tal estudo abrange menor número de participantes e também foi financiado pela Novartis, mas atesta a segurança da droga em pacientes normotensos quando a introdução da dose plena é mais lenta. Essa abordagem é controversa, pois pacientes normotensos têm, em geral, maior expectativa de vida e são, portanto, mais suscetíveis aos efeitos adversos do uso crônico da droga.^{15,16,24}

O estudo PIONEER-HF apresentou resultados favoráveis à troca de enalapril para a nova droga, observando achados semelhantes, no que diz respeito a eventos cardiovasculares, ao estudo PARADIGM-HF, além de relatar aumento nos níveis de NT-proBNP entre os usuários de sacubitril/valsartana. Tal constatação é relevante por evidenciar um possível mecanismo para os efeitos benéficos, norteados o desenvolvimento de novas drogas. Contudo, o trabalho sofreu exatamente das mesmas limitações que o estudo PARADIGM-HF, tendo, inclusive, agravado-as, encurtando ainda mais o tempo médio de acompanhamento dos pacientes (para 12 semanas) e excluindo a avaliação cognitiva. Além dessas limitações, autoimpostas, através do desenho do estudo, os autores declaram, todos, ter recebido financiamento da Novartis, proprietária da patente de sacubitril/valsartana e sua principal fabricante. Além disso, dois dos autores se declaram funcionários atuais e um outro autor, acionista da mesma empresa.¹¹ Há outro ensaio clínico randomizado, com participantes diferentes, que também avaliou os níveis de NT-proBNP, obtendo resultados semelhantemente favoráveis ao uso de sacubitril/valsartana em dose plena (200mg, duas vezes ao dia), em detrimento da dose de 160mg, duas vezes ao dia. Tais achados são pertinentes, mas estão limitados pela ausência de comparação com outra droga. Os autores receberam suporte financeiro da Novartis.¹⁷

CONCLUSÃO:

Tendo considerado a significativa redução na mortalidade e internações hospitalares entre os pacientes com IC FEVr em uso de sacubitril/valsartana, a descontinuação do uso da droga, bem como a suspensão de sua prescrição para esse grupo de pacientes, acarretaria

impacto negativo imediato concreto. No entanto, não existem evidências significativas de que esses efeitos benéficos, mesmo os relativos ao perfil glicêmico, estendam-se a pacientes com ICFEV preservada ou intermediária, nem aos que portam ICFEVr e doença renal crônica – nesse caso, considerando o importante evento adverso observado em uma paciente portadora de doença renal, o uso da droga por esses pacientes não é justificado.

Quanto à substituição dos IECAs e BRAs pela nova droga nos demais usuários, há razão para maior cautela nos pacientes com expectativa de vida superior à dos portadores de ICFEVr. Isso se deve à evidência que indica provável correlação entre o uso crônico de sacubitril/valsartana e os processos neurodegenerativos, o que, por sua vez, torna adequado que se aguarde a divulgação dos resultados de grandes ensaios clínicos randomizados, avaliando a segurança do uso crônico da droga antes de o estender a populações com grande expectativa de vida.

REFERÊNCIAS:

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):1810–52. doi: [10.1161/CIR.0b013e31829e8807](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807)
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016 May 20;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology [Internet]*. 2018 Jan [cited 2019 Oct 26];71(2):201–30. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
4. Ross J Jr, Braunwald E. Control of cardiac performance. In: Williams & Wilkins, *Handbook of Physiology*, vol 1, The Heart, Baltimore 1980. p.533.
5. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E (Ed), *Heart Disease*, 4th ed, Philadelphia, Saunders 1992. p.393.
6. Bader HS. Contractile tension in the myocardium. *American Heart Journal*. 1963 Sep;66(3):432–4. doi: 10.1016/0002-8703(63)90278-3.
7. Hill JA, Olson EN. Cardiac Plasticity. *New England Journal of Medicine*. 2008 Mar 27;358(13):1370–80. doi: 10.1056/NEJMra072139.
8. Comitê Coordenador da Diretriz de insuficiência cardíaca. Diretriz Brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*, 2018; 111(3): 436-539 doi: 10.5935/abc.20180190.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
10. Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. *American Journal of Cardiovascular Drugs [Internet]*. 2020 Oct 16;1–4. doi: 10.1007/s40256-020-00445-7.

11. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2020 Feb 1;5(2):202. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4665
12. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 29];5(5):333–40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
13. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril. *JAMA Cardiology*. 2017 Jan 1;2(1):79. doi:10.1001/jamacardio.2016.4733
14. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018 Jun;6(6):489–98. doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004
15. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Anand IS, Duino V, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *European Journal of Heart Failure*. 2017 Nov 22;20(3):491–500. doi: 10.1002/ejhf.1054.
16. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European Journal of Heart Failure*. 2016 May 12;18(9):1193–202. doi: 10.1002/ejhf.548
17. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2012 Oct 20;380(9851):1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
18. Huet F, Akodad M, Kalmanovitch E, Adda J, Agullo A, Batistella P, et al. Potential Uses of Sacubitril/Valsartan: Need for Data on Efficacy and Safety. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018 Oct 22;19(1):1–10. doi: 10.1007/s40256-018-0306-z
19. Wooster J, Cook EA, Shipman D. Psychiatric Manifestations With Sacubitril/Valsartan: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*. 2019 Apr 16;33(4):553–7. doi: 10.1177/0897190019842700.
20. Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects. *Cardiovascular Therapeutics*. 2017 Jul 14;35(4):e12272. doi: 10.1111/1755-5922.12272.
21. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, Kristensen SL, Køber L, Chen F, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2016 Nov 20;19(1):129–37. doi: 10.1002/ejhf.687.
22. Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. *American Journal of Cardiovascular Drugs* [Internet]. 2020 Oct 16;1–4. doi:10.1007/s40256-020-00445-7.

23. Perlman A, Hirsh Raccach B, Matok I, Muszkat M. Cognition- and Dementia-Related Adverse Effects With Sacubitril-Valsartan: Analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. *Journal of Cardiac Failure*. 2018 Aug;24(8):533–6. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.04.010.
24. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure. *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):25. doi: 10.1001/jama.2015.17632.
25. Poorgolizadeh E, Homayouni Moghadam F, Dormiani K, Rezaei N, Nasr-Esfahani MH. Do neprilysin inhibitors walk the line? Heart ameliorative but brain threatening! *European Journal of Pharmacology*. 2021 Mar;894:173851. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173851.

PATOGENICIDADE DO *HELICOBACTER PYLORI* NAS LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS

PATHOGENICITY OF HELICOBACTER PYLORI IN INDUCED GASTRIC LESIONS

Gabriela V. Costa¹; Carlos P. Nunes²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabriela_vieiracosta@hotmail.com; ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO:

Introdução: O *Helicobacter pylori* é um fator de risco importante para a atrofia gástrica e metaplasia intestinal, lesões precursoras do câncer gástrico. **Objetivo:** Avaliar a associação entre os aspectos biológicos e genéticos da patogênese do *Helicobacter pylori* e suas repercussões na mucosa gástrica. **Métodos:** A revisão foi desenvolvida no período de Março de 2021 a Maio de 2022, e realizada por meio das bases de dados SciELO, PubMed e EBSCO. **Resultados:** A virulência bacteriana é influenciada pela composição do seu subtipo, principalmente pela presença da cepa CagA e os polimorfismos do gene VacA, e pela interação complexa dos mecanismos moleculares que ativam as vias de sinalização celular e regulam a proliferação celular como a expressão da proteína de membrana externa OipA e a resposta de imunomarcadores. Além disso, somam-se os aspectos genéticos e ambientais associados ao hospedeiro. **Conclusões:** O genótipo bacteriano da cepa Leste Asiático CagA/VacAs1m1 está associado com a alta prevalência de câncer gástrico nos países do Leste Asiático e América do Sul, na população que compartilha mesma origem étnica e hábitos culturais semelhantes, como contribuição para o cenário epidemiológico mundial. **Descritores:** *Helicobacter pylori*; Bactérias; Infecção; Neoplasias Gástricas

ABSTRACT:

Introduction: *Helicobacter pylori* is an important risk factor for gastric atrophy and intestinal metaplasia, precursors of gastric cancer. Aims: To evaluate the association between the biological and genetic aspects of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* and its repercussions on the gastric mucosa. **Methods:** The review was developed from March 2021 to May 2022, and carried out using the SciELO, PubMed and EBSCO databases. **Results:** Bacterial virulence is influenced by the composition of its subtype, mainly by the presence of the CagA strain and VacA gene polymorphisms, and by complex interaction of molecular mechanisms that activate cell signaling pathways and regulate cell proliferation as the expression of the outer membrane protein OipA and the immunomarkers response. In addition, genetic and environmental aspects associated with the host are added. **Conclusions:** The bacterial genotype of the East

Asian strain CagA/VacAs1m1 is associated with a high prevalence of gastric cancer in the countries of East Asia and South America, in the population that shares the same ethnic origin and similar cultural habits, as a contribution to the global epidemiological scenario.

Keywords: Helicobacter pylori; Bacteria; Infection; Stomach Neoplasms

INTRODUÇÃO:

O *Helicobacter pylori* é um bacilo Gram-negativo microaerofílico encontrado na mucosa gástrica humana. É considerado um patógeno de infecção crônica comum no homem e desempenha papel no desenvolvimento da gastrite crônica, da doença ulcerosa péptica, do linfoma de tecido linfóide associado a mucosa (MALT) e do adenocarcinoma gástrico. Descrito pela primeira vez por Warren e Marshall, em 1982, e classificado como cancerígeno de classe I pela Organização Mundial da Saúde e Agência Nacional de Pesquisa sobre o Câncer, em 1994.^{1,2}

Estima-se que metade da população mundial alberga essa bactéria no estômago, mesmo assim, somente 10% dos infectados são sintomáticos. O *H. pylori* é adquirido principalmente na infância pelas vias de transmissão oral-oral e fecal-oral. Sua prevalência varia conforme os fatores geográficos e socioeconômicos, sendo fatores de risco associados à contaminação como a ingestão de água não tratada, consumo de comida contaminada, álcool, fumo, família numerosa, compartilhamento de cama, más condições de vida e higiene e histórico médico familiar da doença gástrica. A taxa de infecção desse bacilo é maior nos países onde as condições de saneamento básico ainda são subdesenvolvidas, como no Brasil cuja prevalência varia até 90% em regiões mais desprivilegiadas.²⁻⁴

O *Helicobacter* possui formato espiralar contendo dois a seis flagelos helicoidais que ajudam na mobilidade e aderência na mucosa gástrica. A capacidade de sobrevivência em ambiente ácido do estômago deve-se a secreção da enzima urease que converte ureia, encontrada no suco gástrico, em amônia e dióxido de carbono, alcalinizando o pH gástrico. O germe possui fatores de virulência que estimulam a resposta inflamatória local, por meio da síntese de enzimas, como proteases e fosfolipases que degradam a camada de muco protetora do estômago, e pelos produtos dos genes CagA (Cytotoxin-associated gene A) e VacA (Vacuolating cytotoxin A). O gene CagA está associado as manifestações clínicas mais severas, pois, por meio de um sistema de secreção do tipo IV é translocado para o interior da célula epitelial gástrica, onde é fosforilado em resíduos de tirosina que estimulam as vias de sinalização celular e conseqüentemente a ativação de proto-oncogenes, favorecendo o aparecimento de úlcera e câncer. A inflamação crônica, além de danificar as células, leva ao desenvolvimento carcinogênico pela evolução de uma gastrite crônica não atrófica para atrófica, metaplasia intestinal, displasia até o adenocarcinoma gástrico.⁴⁻⁷

As cepas mais virulentas do *Helicobacter pylori* desempenham um papel importante na oncogênica da patogênese do câncer gástrico e de suas lesões precursoras. Assim, o conhecimento sobre as diferenças estruturais entre as cepas clínicas CagA e VacA e os mecanismos moleculares de interação com as células gástricas a longo prazo, refletem o entendimento a respeito desse patógeno para domínio de seus agravos.

OBJETIVOS:

Avaliar a associação entre os aspectos biológicos e genéticos da patogênese do *Helicobacter pylori* e suas repercussões na mucosa gástrica.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão de literatura, cujo levantamento foi encontrado 639 artigos e incluído a análise de 16 referências que atenderam os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa foi desenvolvida no período de Março de 2021 a Maio de 2022, e realizada por meio das bases de dados: SciELO, PubMed e EBSCO a partir dos descritores: *Helicobacter pylori*, bactérias, infecção e neoplasias gástricas, usados em combinação. Na seleção das publicações foram incluídos textos que relatassem uma relação entre as cepas do *Helicobacter pylori* e as patologias gástricas, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, no intervalo de 2011 a 2021. Para critérios de exclusão, foram recusados artigos que não contribuíram com conteúdo adequado para a confecção deste trabalho dentro do período de publicação estabelecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Em um estudo prospectivo pelo NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III), iniciado a partir de 1988, nos Estados Unidos, foi avaliada a relação entre a infecção pela cepa *H. pylori* positivo com ensaio sorológico CagA positivo e a mortalidade geral por câncer gastrointestinal, por doença respiratória e por outras causas. O estudo de coorte conduzido com 7.354 participantes evidenciou, por meio das análises estatísticas em um subgrupo de indivíduos com idade superior ou igual a 40,6 anos, uma associação significativa com a mortalidade por câncer gástrico, compatível com a literatura. Por outro lado, foi analisada uma associação inconsistente com a mortalidade por doença cardiovascular e o câncer de pulmão e inversa com o acidente vascular cerebral, que foi justificado pelo fato das células T reguladoras (T-reg) estarem presentes em maior expressão em pessoas colonizadas pelo *Helicobacter*, sugerindo um mecanismo protetor vascular. No entanto, existiram pontos limitantes na amostragem desse estudo, uma vez que não consideraram a distribuição dos grupos étnicos no impacto na mortalidade por câncer gástrico e não informaram sobre a localização do câncer ou os mecanismos inflamatórios relacionados à indução de respostas T-reg no indivíduo infectado, carecendo pontuar esses dados para embasamento científico.⁸

Em estudo conduzido no Nordeste da China, onde a prevalência de câncer gástrico é maior que no Sul do país, foi investigado a genotipagem do *H. pylori* por meio de técnicas moleculares para comparar a diversidade geográfica com as variações genotípicas do patógeno e seus diferentes desfechos clínicos. Foram selecionados 169 pacientes submetidos à gastroendoscopia em Hospitais afiliados da Universidade Médica de Dalian para biópsias do antro e corpo gástrico, de onde foram extraídos o DNA tecidual e amplificado pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Foram usados primers específicos cobrindo o gene *ureaA* e 16S rRNA, resultando em seis variantes alélicas nas regiões s (sinal) e m (média) do *VacA* (36% s1am1, 17% s1am2, 5% s1bm1,

5% s1bm2, 2% s1cm1 e 6% s2m1) em combinação com os subtipos Ocidental e Oriental do CagA, determinados pelo polimorfismo nas regiões FR e WSR da proteína. A análise revelou que o genótipo VacAs1m1 é o mais virulento por produzir grande quantidade de toxinas vacuolizantes que aumentam a permeabilidade na célula gástrica, causando gastrite, úlcera gástrica e câncer gástrico nas respectivas porcentagens de 18%, 36% e 40%. Em contrapartida, o VacAs2m1, por não formar vacúolos, induziu desfecho clínico normal e manifestações menos graves, como casos de gastrite. O gene CagA apresentou baixa prevalência nas amostras e a cepa CagA Leste Asiático foi predominante em pacientes com câncer gástrico nos países do Leste Asiático do que o subtipo Ocidental.⁹

De modo similar foi conduzido um estudo com 554 pacientes brasileiros com doenças gastrointestinais, atendidos no setor de endoscopia do Hospital Ofir Loiola em Belém - PA, a fim de relacionar os achados histopatológicos com os marcadores de patogenicidade do *H. pylori* e ainda propor a comparação de gênero e idade entre os grupos selecionados com origem étnica e hábitos culturais semelhantes. O DNA bacteriano extraído do fragmento gástrico antral esteve presente em 91% (506/554) dos casos, sendo em 89,2% (66/74) com úlcera duodenal, 89,4% (244/273) com gastrite, 92,7% (51/55) com úlcera gástrica e 95,4% (145/152) com adenocarcinoma gástrico. A cepa VacAs1m1/CagA+ exibiu maior grau de inflamação e atividade neutrofílica no dano tecidual, propiciando o desenvolvimento de ulceração e câncer, enquanto a outra cepa predominante VacAs2m2/CagA- induziu menos agressão. Entre os pacientes com úlcera e câncer gástrico houve predomínio de homens, por provável contribuição de fatores ambientais como exposição ao estresse, consumo de álcool e tabagismo, e de pacientes com idade superior a 50 anos por conta de fenômeno metaplásico na mucosa gástrica secundário à infecção do hospedeiro. Em concordância com o estudo Chinês citado anteriormente, os alelos s1 e m1 do gene VacA e a presença do gene CagA conferem apresentações mais virulentas, devido a maior associação da progressão da infecção para doenças como úlcera e câncer gástrico.⁶

Outro estudo brasileiro, no Sul do país, avaliou de forma analítica e retrospectiva a presença da infecção pela cepa de *H. pylori* CagA positivo e o câncer gástrico não cárdico, pela seleção de 29 pacientes no grupo caso (com câncer gástrico) e 58 pacientes no grupo controle (sem câncer gástrico), pareados por idade e sexo, e avaliados por exame endoscópico e histopatológico no Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre - RS. A frequência de exposição da infecção pela cepa de *H. pylori* CagA positivo foi maior no grupo caso do que no controle, com percentual de 62,1% e 29,3%, respectivamente. Já a taxa de infecção pelo *H. pylori* foi a mesma para ambos os grupos, isso porque, em relação à seleção do indivíduo, no grupo controle foram incluídos pacientes com úlcera gástrica e duodenal, que são doenças relacionadas a infecção pelo *H. pylori*, levando a valores subestimados de exposição ao patógeno, enquanto todos do grupo caso apresentavam câncer avançado e uma parcela perdia a colonização pelo *H. pylori* na evolução do quadro, diminuindo a taxa de infecção deste grupo. Ainda assim, o estudo demonstra a associação da virulência da cepa contendo a proteína efetora CagA como um marcador de patogenicidade bacteriana no desenvolvimento de câncer gástrico distal em pacientes infectados.¹

No ensaio clínico conduzido no Nordeste do Brasil, região de considerável impacto na

pobreza e de maior incidência de câncer gástrico na população brasileira, foi o pioneiro do país em avaliar o gene de virulência bacteriana OipA (Outer inflammatory protein A), além do CagA e VacA, na participação dos danos à mucosa gástrica. OipA é uma proteína de membrana externa, que em seu estado funcional “ligado” tem papel na aderência bacteriana ao epitélio gástrico e induz produção de IL-8 (Interleucina-8), associada a intensa resposta inflamatória. No estudo, os autores incluíram 95 portadores de *H. pylori*, sendo 23 com gastrite crônica, 24 com câncer gástrico não cárdico e 32 parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico, analisados por amostras de biópsia endoscópica antral e oxíntica para sequenciamento do DNA. O restante foram 16 crianças assintomáticas que participaram previamente de um estudo epidemiológico do *H. pylori*, determinado pelo teste respiratório da urease. Para o risco de viés, a alocação foi sequencialmente randomizada e as variáveis (idade, sexo e gene OipA status “ligado”) foram testadas em análise univariada e multivariada. No total, 81,1% dos portadores de *H. pylori* tinham o gene OipA status “ligado”, e destes foi observado em 93,8% em familiares de pacientes com câncer gástrico, 91,7% com câncer gástrico, 68,8% em crianças e 60,9% com gastrite crônica. Não houve diferenças na frequência do gene OipA status “ligado” entre adulto e criança, e a associação com outros genes predominou no grupo com câncer gástrico, no qual a porcentagem simultânea entre o gene OipA status ligado e o CagA foi 91,7%, mas com o VacAs1m1 foi dita como alta correlação positiva e não teve percentual dado. Dessa forma, e com base nos dados supracitados, ficou evidente a relação entre os genes OipA status “ligado”, CagA positivo e VacAs1m1 como fatores de risco ao câncer gástrico, principalmente intrafamiliar, na população estudada.¹⁰

Sob outra perspectiva, o estudo científico conduzido pelo maior centro de referência terciário austríaco, a Universidade Médica de Viena, avaliou mudanças significativas na prevalência do *H. pylori* e seu fenótipo CagA na população austríaca exposta ao câncer gástrico e úlcera duodenal, ao longo de 25 anos. As amostras foram confirmadas por biópsia gástrica do antro e corpo e analisadas por imuno-histoquímica, sendo 63 positivas (39 com câncer gástrico e 24 com úlcera duodenal) para *H. pylori* e que expressavam o genótipo CagA Ocidental (86% com câncer gástrico e 78% com úlcera duodenal), enquanto uma minoria, composta por imigrantes asiáticos na sua totalidade, expressavam o CagA do Leste Asiático (7% com câncer gástrico e 17% com úlcera duodenal). No período analisado, a taxa de prevalência da infecção pelo *H. pylori* CagA diminuiu notavelmente de 20,7% para 2,3% dos casos, possivelmente atribuído a disseminação da terapia de erradicação, e a incidência na amostra de biópsia gástrica positiva para úlcera duodenal diminuiu de 40% para 5%, em oposição aos casos de câncer gástrico que não apresentaram mudança cronológica significativa. Em análise, a presença do *H. pylori* CagA determina inflamação e atrofia em ambas as doenças, porém as alterações atróficas demoram mais tempo para desenvolver o câncer do que a úlcera, o que explica a incidência do microrganismo ainda ter permanecido alta. Ademais, a instituição de estudo ao constatar que o gene CagA foi virulento na detecção de doenças gástricas, revelou que o fenótipo Ocidental predominou na amostra devido seu risco estar ligado estritamente a geografia e etnia.¹¹

Em uma pesquisa dirigida pela Universidade Keio no Japão reiterou a heterogeneidade geográfica da distribuição das doenças pépticas induzidas pelo *H. pylori* em escala global e a

comparação entre Oriente e Ocidente asiáticos. O CagA continua como o principal fator de risco estabelecido no câncer gástrico e norteia a classificação do *H. pylori* em três tipos: cepa positiva para CagA do Leste Asiático (contendo EPIYAABD), cepa positiva para CagA Ocidental (contendo EPIYA ABC) e cepa negativa para CagA. A análise da distribuição da diversidade do CagA demonstrou que todas as linhagens Ocidentais (Áustria, Irlanda, Itália, Inglaterra, EUA e Austrália) tinham CagA Ocidental conferindo baixo risco e todas as linhagens do Leste Asiático (Japão, China e Coreia) tinham CagA Leste Asiático conferindo alto risco, e no Sudoeste Asiático, o Vietnã tinha somente CagA Leste Asiático mas a Tailândia também apresentava CagA Ocidental, justificando a sua incidência de câncer ser a menor da Ásia. O segundo fator mais importante para o risco de úlcera péptica e câncer gástrico foi o genótipo VacA s1/m1 presente nas estirpes do Japão e Coreia, já o genótipo VacA s1/m2, presente na estirpe do Vietnã, conferia risco intermediário. Alguns autores pontuaram a interação do fator genético associado ao hospedeiro, como polimorfismos na IL-1, 8 e 10 e TNF-alfa, com o aumento do risco e progressão da carcinogênese gástrica na Coreia, EUA e Portugal. A pesquisa concluiu que os países do Leste Asiático têm a maior taxa de incidência de infecção pelo *H. pylori* e câncer gástrico do que o restante do mundo, mas a taxa de prevalência nesses países vem declinando rapidamente ao longo dos anos devido à ocidentalização e às melhorias econômico-sanitárias.¹²

Em estudo realizado no Chile, país com alta prevalência de câncer gástrico e infecção pelo *H. pylori*, abordou a expressão do imunomarcador RAGE (receptor de produtos de glicosilação avançada) e de outras moléculas como MUC-1, beta-catenina, Ciclina-D1 e GSK3 na participação da transformação maligna do epitélio glandular gástrico em pacientes infectados. Os resultados das 97 biópsias gástricas positivas para *H. pylori* pelo Hospital Regional de Talca, apontaram alto percentual de casos positivos de expressão RAGE ao nível da membrana plasmática/citoplasma e núcleo nos três grupos comparativos estudados (gastrite, condições pré-neoplásicas e displasia/CIS). A superexpressão do receptor de membrana RAGE no grupo com displasia glandular epitelial ou adenocarcinoma in situ indica papel importante no descontrole da arquitetura tecidual, promoção da carcinogênese e desenvolvimento tumoral, a partir de um contexto inflamatório da mucosa gástrica pelo *H. pylori*. A expressão de outras moléculas foi variável, com destaque para MUC-1 observada ao nível da membrana plasmática/citoplasma e na membrana plasmática apical que, somado ao *H. pylori*, induz prognóstico ruim por acionar as vias de sinalização celular que regulam a progressão do câncer gástrico. O estudo agrega que RAGE também se expressa em outros sítios como cérebro, mama, cólon, reto, pulmão, próstata, ovário e em linfomas e melanomas, corroborando com processos inflamatórios e neoplasias. Essa molécula ainda é capaz de ativar vias que promovem resistência a drogas antitumorais, e por isso, necessita de outros estudos complementares para confirmarem o benefício terapêutico do silenciamento do RAGE.¹³

Em uma revisão atual sintetizou o conhecimento sobre descobertas recentes na arquitetura molecular do *H. pylori* contendo o Cag T4SS, um componente do sistema de secreção do tipo IV que transloca CagA através da célula hospedeira. A cepa *H. pylori* contendo uma ilha de patogenicidade (cag PAI), expressa na região 40 kb do DNA cromossômico e na qual codifica CagA e Cag T4SS, está associada a maior incidência do câncer do que aquela sem o cag PAI, isto

porque o Cag T4SS confere vantagens competitivas à cepa. A arquitetura molecular do T4SS foi visualizada por tomografia crioeletrônica (crio-ET) e microscopia crioeletrônica de partícula única (crio-EM) em alguns estudos, e revelou que varia em complexidade, desde sistema minimizado encontrado em outras bactérias até sistema expandido do *H. pylori* Cag T4SS. A alteração na célula epitelial gástrica dependente somente do T4SS se refere à produção de IL-8, ativação de TLR9 (receptor Toll-like 9) e inibição da expressão de beta-defensina 1 e 3, contribuindo com o processo inflamatório e resistência a resposta inata do hospedeiro. Já a alteração dependente de T4SS e atribuível a proteína CagA secretada inclui a interrupção das junções intercelulares e mudança na polaridade celular do epitélio gástrico facilitando a adesão, crescimento, motilidade e proliferação bacteriana, e desse modo a bactéria passa a acessar nutrientes destruindo a arquitetura epitelial e extrair ferro diretamente das células epiteliais polarizadas. Como contribuição, a investigação estrutural do sistema de secreção do tipo IV desvenda os processos biológicos dinâmicos ao internalizar CagA *H. pylori* e as alterações biomoleculares que a permite sobreviver no ambiente desfavorável do estômago humano.⁷

Outra revisão elucidou como CagA, VacA e as proteínas da membrana externa interferem nas vias de sinalização que controlam a proliferação celular e forneceu bases sólidas sobre o papel implicado na carcinogênese. A análise detalha como CagA, internalizado pelo Cag T4SS, liga-se e desregula SHP-2 (primeira oncoproteína) e outras moléculas de sinalização intracelular de maneira dependente ou não da fosforilação de tirosina gerando sinais desregulados para o crescimento celular. A fosforilação da tirosina ocorre no sítio EPIYA (glutamato-prolina-isoleucina-tirosina-alanina) do CagA pela tirosina-quinase Src/Abl do hospedeiro e, após ser fosforilada, interage e ativa tirosina fosfatase SHP-2 que induz ativação da via de sinalização Ras-Erk responsável pela resposta mitogênica. O CagA não fosforilado interage com a proteína de adesão epitelial E-caderina dissociando E-caderina da beta-catenina, beta-catenina acumulada no citoplasma e núcleo forma o complexo beta-catenina/Tcf, e este ativará genes que codificam ciclina D1 e c-Myc, responsáveis pela proliferação celular anormal. O VacA, secretado através do sistema de secreção do tipo V, também afeta a via de sinalização da beta-catenina levando a superexpressão de ciclina D1, um potencial oncogênico. Por fim, as proteínas da membrana externa do *H. pylori* associadas ao câncer gástrico foram HomB, HopQ e HopH (OipA), esta última, já supramencionada em outro estudo. Mesmo assim, esses são alguns mecanismos moleculares na gênese do câncer induzido pelo *H. pylori*, enquanto outros não foram totalmente elucidados e necessitam de mais pesquisas.¹⁴

Na revisão japonesa, reuniram-se resultados de estudos primários sobre a patogênese das lesões pré-cancerosas como a gastrite atrófica e a metaplasia gástrica intestinal e do câncer gástrico, com interesse nas estratégias de prevenção. O estudo expôs um entendimento atual do *H. pylori* e seus mecanismos de sobrevivência e de infecção no estômago ao citar a secreção da enzima urease, a aderência as proteínas de membrana (AlpA/B, BabA, OipA e SabA) e o efeito dos genes VacA e CagA no dano celular. Foi descrito que a cepa VacA s1/m1 contendo uma ilha de patogenicidade desenvolve uma resposta inflamatória mais intensa e está associada a lesões pré-cancerosas e maior chance de desenvolver câncer gástrico, enquanto a cepa VacA s2/m2 sem ilha de patogenicidade está associada a gastrite não atrófica e não aumenta o risco

de câncer. O estudo abordou a sequência de eventos histológicos na transformação maligna do epitélio, em que a inflamação persistente pelo *Helicobacter* na mucosa gástrica leva a perda de glândulas e atrofia gástrica com hipocloridria ou acloridria, facilitando a migração proximal deste patógeno e a metaplasia do epitélio gástrico pelo subtipo intestinal. Todavia, a compreensão de que a metaplasia é um preditor de risco para o câncer, não foi observada em associação com o câncer gástrico do tipo intestinal em algumas pesquisas. Além disso, também foram incluídos relatos sobre as anormalidades epigenéticas como a hipermetilação do gene E-caderina na progressão da tumorigênese. Em suma, o estudo esclareceu a compreensão de alguns mecanismos precisos de interação entre o patógeno e o hospedeiro, mas defrontou-se com resultados ainda conflitantes na comunidade científica sobre as estratégias de erradicação do *H. pylori* na prevenção do surgimento das lesões.¹⁵

Novos dados também corroboraram com os achados anteriores. Em uma revisão árabe discutiu-se as propriedades genéticas e epigenéticas do *H. pylori* e o impacto da intervenção precoce e da erradicação para minimizar e controlar as complicações cancerígenas. O estudo citou a proteína CagA como fator decisivo por ter melhores habilidades de adesão na mucosa gástrica, e dentro do hospedeiro, tanto CagA quanto VacA e OipA, interagem com várias vias de sinalização celular por mecanismos moleculares distintos e aumentam a intensidade da inflamação na mucosa gástrica, sendo este um ponto chave para desencadear o processo de oncogênese. A inflamação também está associada aos fatores de virulência de *H. pylori* na produção de EROS (espécies reativas de oxigênio intrínsecas) que induz ao estresse oxidativo celular, e conseqüentemente reduz as defesas antioxidantes e o mecanismo de reparação dos danos, aumentando as chances de ocorrer mutações. O estágio da inflamação tecidual determina a progressão nos danos causados na mucosa gástrica, os quais o estudo dividiu sequencialmente em cinco: gastrite não atrófica (gastrite crônica), gastrite atrófica multifocal (dano permanente no epitélio glandular gástrico), metaplasia intestinal, displasia (desordem citológica) e carcinoma invasivo. Como o risco de câncer gástrico está intrinsecamente ligado ao tipo e a gravidade da lesão pré-cancerosa pela cepa do *Helicobacter pylori*, o estudo ressalva a importância de rastrear e reconhecer os estágios iniciais de progressão da lesão pré-cancerosa, e afirma que após o efeito cancerígeno a eficácia de intervenção torna-se menos significativa.¹⁶

CONCLUSÕES:

A pesquisa dos mecanismos patogênicos é essencial para o entendimento da atividade bacteriana e domínio dos seus agravos. O *Helicobacter pylori* carrega diferentes fatores de virulência, categorizados em três tipos principais: genéticos, ambientais e biológicos. A diversidade genética desempenha um papel importante, pois as combinações pleomórficas na região s e m do gene VacA determina seu polimorfismo e afeta diretamente a sua atividade vacuolizante, em que o genótipo VacA s1m1 é mais virulento que o subtipo s1m2, s2m1 e s2m2 no desenvolvimento de manifestações clínicas mais graves como gastrite aguda, úlcera péptica e câncer gástrico. O gene CagA é o fator virulento mais extensivamente estudado e está diretamente relacionado ao

desenvolvimento de malignidade gástrica por possuir ações oncogênicas específicas nas células gástricas, mediadas pela presença de ilha de patogenicidade (cag PAI) e um sistema de secreção do tipo IV (cag T4SS). A prevalência da cepa CagA/VacA varia conforme a estratificação geográfica, sendo de maior severidade nos países do Leste Asiático (Japão, China e Coreia) e América do Sul (Brasil e Chile) em comparação com a América do Norte (EUA) e Europa Central (Áustria), e ainda soma-se a contribuição de cofatores associados como o sexo masculino, exposição ao estresse, consumo de álcool, tabagismo, história familiar de doença ulcerosa péptica e faixa etária acima dos 50 anos na incidência do câncer gástrico. Além disso, o entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes à interação entre o *H. pylori* e as células gástricas, através da ação enzimática da urease, flagelar, adesão às proteínas de membrana externa e expressão de imunomarcadores, foi crucial na compreensão da gênese do câncer associado à inflamação crônica.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Não há conflitos de interesse relacionados a este estudo.

REFERÊNCIAS:

1. Meine GC, Rota C, Dietz J, Sekine S, Prolla JC. Relationship between cag A-positive *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer: a case control study in Porto Alegre, RS, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2011; 48(1): 41-5.
2. Borges SS, Ramos AFPL, Moraes Filho AV, Braga CASB, Carneiro LC, Barbosa MS. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma. *Arq Gastroenterol.* 2019; 56(1): 66-70.
3. Silva MR, Oliveira C, Santos PR, Carvalho L. Genotipagem do *Helicobacter pylori* no Carcinoma Gástrico e Gastrite Crônica. *GE, J. port. gastroenterol.* 2011; 18: 218-225.
4. Vázquez RG, Espinoza MGC, Gutiérrez AE, Méndez IM, Pérez SAO, Toledano FA, et al. Frecuencia de genes de virulencia en infecciones mixtas con cepas de *Helicobacter pylori* de una población mexicana. *Rev. gastroenterol. Méx.* 2016; 81(1): 11-20.
5. Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVS, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq. Gastroenterol.* 2019; 56(4): 419-24.
6. Vinagre IDF, Queiroz AL, Silva Júnior MR, Vinagre RMDF, Martins LC. *Helicobacter pylori* infection in patients with different gastrointestinal diseases from Northern Brazil. *Arq. Gastroenterol.* 2015; 52(4): 266-71.
7. Cover TL, Lacy DB, Ohi MD. The *Helicobacter pylori* Cag Type IV Secretion System. *Trends Microbiol.* 2020; 28(8): 682-95.
8. Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut.* 2013; 62(9): 1262-9.

9. Aziz F, Chen X, Yang X, Yang Q. Prevalence and correlation with clinical diseases of *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotype among gastric patients from Northeast China. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 142980.
10. Braga LLBC, Batista MHR, Azevedo OGR, Costa KCS, Gomes AD, Rocha GA et al. oipA “on” status of *Helicobacter pylori* is associated with gastric cancer in North-Eastern Brazil. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 48.
11. Kamogawa-Schifter Y, Yamaoka Y, Uchida T, Beer A, Tribl B, Schöniger-Hekele M et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its CagA subtypes in gastric cancer and duodenal ulcers at an Austrian tertiary referral Center over 25 years. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197695.
12. Suzuki H, Mori H. Different Pathophysiology of Gastritis between East and West? An Asian Perspective. *Inflamm Intest Dis.* 2016; 1(3): 123-8.
13. Morales E, Rojas A, Monasterio V, Gonzáles I, Figueroa I, Manques B et al. Lesiones gástricas en pacientes infectados con *Helicobacter pylori*: expresión de RAGE (receptor de productos de glicosilización avanzada) y otros inmunomarcadores. *Ver Med Chile.* 2013; 141(10): 1240-8.
14. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2021; 52(1): 23-30.
15. Watari J, Chen N, Amenta OS, Fukui H, Oshima T, Tomita T et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5461-73.
16. Muzahed. *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. *ScientificWorldJournal.* 2020; 2020: 3018326.

OS EFEITOS PROTETORES DA AMAMENTAÇÃO CONTRA INFECÇÕES VIRAIS NA INFÂNCIA

PROTECTIVE EFFECTS OF BREASTFEEDING AGAINST VIRAL INFECTIONS IN CHILDHOOD

Francisco C. Spada¹; Katia L. S. Scheidt²

¹Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, franciscocspada@gmail.com; ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

O leite materno é uma dieta rica em fatores de proteção, tais como caseínas, proteínas de soro de leite, triptofano, lactaderina, mucina 1, lactoferrina, α -lactalbumina e imunoglobulina secretora A. Esses elementos estão ligados ao desenvolvimento do sistema imunológico e auxiliam na defesa do lactente contra bactérias e vírus. **Objetivos:** Identificar os benefícios da amamentação além de 1 ano, como fator de proteção para as doenças virais na infância. **Métodos:** Foi realizado um estudo qualitativo, de revisão integrativa com foco os artigos mais atuais nas bases de dados Scholar Google, PubMed e Scielo. Os descritores utilizados foram aleitamento materno exclusivo, desmame precoce, Leite Humano, Infecção, Prevenção e saúde da criança foram. Os critérios de inclusão foram estudos publicados em português, inglês e espanhol entre 2017 e 2021. **Resultados:** A amamentação tem sido amplamente relatada para reduzir o risco de infecção e doença atópica em crianças. Tal efeito protetor da amamentação contra infecções virais na infância está associado aos próprios componentes presentes no leite humano. Nesse sentido, as pesquisas existentes sugerem que a amamentação é preferível as suas alternativas. Dadas tais considerações, é do interesse da saúde pública descobrir os motivos que levam ao desmame precoce das recém-nascidos, intervindo para mudar tal panorama. **Conclusão:** A amamentação prolongada por mais de doze meses de idade está ligada a aumento dos níveis de IgA do bebê, gerando efeitos benéficos contra infecções comuns da infância. Sendo assim, nossos achados apoiam políticas de saúde que promovam o aleitamento materno por mais de 12 meses. **Descritores:** Aleitamento Materno. Leite Humano. Infecção. Pediatria

ABSTRACT:

Breast milk is a diet rich in protective factors such as caseins, whey proteins, tryptophan, lactaderin, mucin 1, lactoferrin, α -lactalbumin and secretory immunoglobulin A. These elements are linked to the development of the immune system and help in the infant's defense against bacteria and viruses. **Aims:** To identify the benefits of breastfeeding beyond 1 year as a protective factor against viral diseases in childhood. **Methods:** A qualitative, integrative review study was carried out, focusing on the most current articles in the Scholar Google, PubMed and Scielo

databases. Exclusive breastfeeding; early weaning; Human Milk; Infection; Prevention; Child health were the descriptors used in the literature search. Inclusion criteria were studies published in Portuguese, English and Spanish between 2017 and 2021. **Results:** Breastfeeding has been widely reported to reduce the risk of infection and atopic disease in children. Such protective effect of breastfeeding against viral infections in childhood is associated with the very components present in human milk. In this sense, existing research suggests that breastfeeding is preferable to its alternatives. Given these considerations, it is in the interest of public health to discover the reasons that lead to early weaning of newborns, intervening to change this scenario. **Conclusion:** Prolonged breastfeeding beyond twelve months of age is linked to increases in the baby's IgA levels, generating beneficial effects against common childhood infections. Therefore, our findings support health policies that promote breastfeeding for more than 12 months. **Keywords:** BreastFeeding. Milk, Human.Infection.Pediatrics.

INTRODUÇÃO

O leite materno é uma dieta rica em micro e macronutrientes, lipídios e água, permitindo que o bebê se desenvolva normalmente dentro do percentil normal de crescimento. O mesmo contém uma variedade de substâncias que auxiliam na proteção e no desenvolvimento do recém-nascido, tornando o alimento único e de extrema importância. Nesse contexto, o leite materno pode ser usado para alimentar, proteger e prevenir uma variedade de doenças desde a infância até a maturidade, incluindo doenças respiratórias, infecciosas, diarreia e doenças autoimunes¹.

A amamentação no início da vida melhora as chances de amamentação ser efetiva ao apresentar a mama nos primeiros minutos de vida. Além disso, o contato pele a pele minimiza a hipotermia e, assim, protege o recém-nascido, entre outros benefícios. Como resultado, o desmame precoce e a morbidade infantil são reduzidos².

Tendo em vista que os benefícios da amamentação a curto e longo prazo para a criança e para a mãe são amplamente reconhecidos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os bebês sejam amamentados exclusivamente nos primeiros seis meses de vida, com refeições sólidas suplementadas até os 24 meses ou mais^{3,4}.

De fato, há evidências de que mães que amamentam logo após o parto têm maior chance de serem bem-sucedidas na prática da amamentação. Em adição, o colostro acelera a maturação do epitélio intestinal e protege contra patógenos. Por outro lado, a introdução de alimentos pré-lácteos, comumente oferecidos aos bebês antes da amamentação, pode causar lesões no intestino imaturo^{5,6}.

De acordo com a literatura, os recém-nascidos que foram amamentados exclusivamente com leite materno tiveram taxas de infecção reduzidas em comparação aos lactentes que não foram amamentados. Isto, porque o sistema imunológico das crianças não está desenvolvido, logo, elas dependem de anticorpos que obtêm de suas mães através da placenta durante a gravidez ou do colostro e do leite materno após o parto para protegê-las contra infecções⁷.

Nesse sentido, o leite humano contém proteínas, aminoácidos, íons, bactérias e outras substâncias que possuem uma ampla gama de atividades biológicas e protegem contra doenças infecciosas, iniciando a maturação intestinal e ações imunoestimuladoras^{8,9}.

Dentre os fatores protetores do leite, destacam-se as seguintes moléculas: caseínas, proteínas de soro de leite, triptofano, lactaderina, mucina 1, lactoferrina, α -lactalbumina e imunoglobulina secretora A (sIgA). Esses elementos estão ligados ao desenvolvimento do sistema imunológico e auxiliam na defesa do lactente contra bactérias e vírus como rotavírus, influenza, Ebola, citomegalovírus, vírus da dengue, vírus sincicial respiratório e oSars CoV-2^{10,11}.

Com base no exposto, o presente estudo propõe discutir a importância da amamentação como fator de proteção para infecções virais e sua relevância na redução da morbiletalidade associada.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Identificar os benefícios da amamentação além de 1 ano, como fator de proteção para as doenças virais na infância.

Objetivos Secundários:

- Apontar os principais fatores associados ao desmame precoce, antes dos seis meses de vida;
- Identificar as estratégias de sucesso para manutenção da amamentação além de 1 ano de vida;
- Apresentar os principais fatores de proteção contra patógenos virais encontrados no leite materno.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo qualitativo, de revisão integrativa, que teve como foco os artigos mais atuais nas bases de dados Scholar Google, PubMed e Scielo. Aleitamento materno exclusivo; desmame precoce; Leite Humano; Infecção; Prevenção; A saúde da criança estava entre as palavras-chave ou descritores utilizados na busca da literatura. Foram utilizados como critérios de inclusão estudos publicados em português, inglês e espanhol entre 2017 e 2021.

Como resultado desejado, os achados deste estudo podem ser usados para desenvolver futuros programas de prevenção e pesquisas com fundamentos teóricos mais adequados.

Este projeto não foi submetido à aprovação ética por não haver qualquer restrição à liberdade nenhum esclarecimento será necessário nem consentimento ou relação de dependência dos sujeitos frente ao pesquisador, que necessita ser alinhada o artigo IV. 3 da Res. CNS 196/96.¹²

RESULTADOS

Qualquer quantidade de amamentação é melhor do que nenhuma, e quanto maior a sua duração melhor para a mãe e para o bebê. O estudo randomizado PROBIT, por exemplo, que incluiu quase 17.000 mães lactantes, evidenciou que o grupo que obteve apoio para aumentar a amamentação demonstrou consideravelmente menos ocorrências de doenças gastrointestinais e dermatite atópica em seus bebês¹². Em adição a menor prevalência de dermatite atópica e a gastroenterite, há evidência de outros benefícios associadas a amamentação, listadas no Quadro 1.

Quadro 1: Benefícios da amamentação.

Para saúde da mãe	Para saúde infantil
Diminuição de risco de câncer de mama e ovário	Diminuição de risco de dermatite atópica e intestinal e gastroenterite
Diminuição de risco de distúrbios cardiometabólicos (Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensão Arterial Sistêmica, Doenças cardiovasculares)	Diminuição de risco de doenças como: leucemia infantil, hipertensão, otite média, enterocolite necrosante, obesidade, doenças respiratórias, síndrome da morte infantil e Diabetes Mellitus tipo 1 e 2
Diminuição de risco de depressão pós-parto	QI mais alto

Fonte: Westerfield KL, Koenig K, Oh R¹²

As infecções do trato respiratório e gastrointestinal são as causas mais comuns de morbidade em crianças. Em crianças, 3,4% a 32,1% dos distúrbios infecciosos do trato respiratório e 1,2% a 26,3% das doenças infecciosas gastrointestinais foram encontrados em estudos de coorte prospectivos em países industrializados. Peso ao nascer, idade gestacional, posição socioeconômica, etnia, número de irmãos, frequência à creche e tabagismo dos pais influenciam o risco de certas doenças infecciosas¹³.

Por outro lado, a amamentação tem sido amplamente relatada para reduzir o risco de infecção e doença atópica em crianças. Nesse sentido, um importante estudo randomizado, foi realizado na República da Bielorrússia para determinar os efeitos da duração do aleitamento materno em doenças gastrointestinais e respiratórias em recém-nascidos¹⁴. Os resultados demonstraram que no primeiro ano de vida, o aumentada duração e exclusividade da amamentação reduziu o risco de infecção do trato gastrointestinal e eczema atópico.

Do mesmo modo, o desenvolvimento físico e comportamental, bem como a resistência à infecção ao longo de um ano, foram comparados entre um grupo de crianças amamentadas exclusivamente nos primeiros quatro meses em relação a outro grupo de não amamentados. Os resultados diferiram consideravelmente entre os dois grupos. Aos quatro meses, o grupo amamentado exclusivamente apresentou maior peso médio. Além disso, houve menores incidências cumulativas de doenças infecciosas, exibindo os benefícios do aleitamento materno no crescimento do recém-nascido e na resistência à infecção¹⁵.

Tal efeito protetor da amamentação contra infecções virais na infância está associado aos próprios componentes presentes no leite humano. De fato, o leite materno é um fluido biológico

denso em nutrientes que protege e alimenta os recém-nascidos em aleitamento. Além de fornecer nutrientes, o leite apresenta componentes imunológicos inatos como imunoglobulinas, peptídeos antimicrobianos, fatores de crescimento, oligossacarídeos, citocinas e L-glutamina que auxiliam no desenvolvimento e crescimento adequados e mantêm papéis no aprimoramento do sistema imunológico¹⁶.

Os oligossacarídeos, por exemplo, um dos principais componentes da amamentação, ajudam na função imunológica modificando a ecologia do microbioma intestinal, resultando em resistência à colonização e estabelecendo uma microbiota intestinal adequada à idade¹⁷. As fórmulas à base de leite de vaca, por outro lado, contêm apenas uma pequena quantidade de oligossacarídeos (menos de 100 mg/litro de fórmula preparada), as quais não correspondem às classes de oligossacarídeos presentes no leite humano¹⁸. Sendo assim, a composição do leite humano tem sido considerada como um padrão-ouro para as necessidades nutricionais da criança em comparação com a alimentação artificial¹⁹.

A lactoferrina (Lf) é outro componente presente no leite humano crucial, com amplas propriedades que protegem direta e indiretamente o recém-nascido contra infecções causadas por uma variedade de patógenos. De fato, a Lf demonstrou prevenir diarreia, sepsise neonatal e enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros em ensaios clínicos. Desse modo, a lactoferrina pode ter um impacto substancial no desenvolvimento infantil, bem-estar e resultados subsequentes, todos ligados à amamentação^{20,21}.

A quantidade de Lf no leite humano varia de acordo com o estágio da lactação; o colostro contém mais de 5 g/L, mas o leite maduro tem apenas 2-3 g/L²². Lactoferrina (Lf). No entanto, no estudo foi demonstrado que durante a amamentação prolongada de até 48 meses, o leite humano atinge as concentrações de lactoferrina semelhantes de Lf no estágio de colostro. Apesar disso, os autores alertam que nesta fase a amamentação deve ser combinada com alimentos sólidos para atender às novas necessidades de um bebê de seis meses ou mais de crescimento rápido. De qualquer forma, a evidência de níveis estáveis ou crescentes de imunoproteínas durante a lactação prolongada fornece um argumento contra o desmame precoce.

Citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 10 (IL-10) e o Fator de Transformação de Crescimento Beta (TGF- β) também estão presentes no leite materno e são captadas pelos tecidos neonatais, os quais estão associadas à diminuição das respostas imunes inflamatórias e aumento da síntese de Imunoglobulina A (IgA)²³ (OM). Tais componentes imunológicos do leite humano, como a IgA e os fatores de crescimento, são conhecidos por regular a integridade da barreira intestinal e a colonização microbiana, protegendo os recém-nascidos de desenvolver enterocolite necrosante, uma infecção gastrointestinal com risco de vida²⁴.

No início do desenvolvimento, a forma secretora da IgA é crucial para o sistema de defesa imune da mucosa intestinal, atuando na exclusão imunológica de patógenos e no estabelecimento de tolerância oral às bactérias intestinais comensais. Embora a IgA tenha sido encontrada nas fezes de recém-nascidos amamentados já nas primeiras semanas de vida, a capacidade do bebê de gerar a imunoglobulina durante esse período é restrita. De fato, o sistema imunológico dos recém-nascidos não é totalmente funcional durante os primeiros 5 a 6 meses de vida. Sendo assim, as

superfícies mucosas das vias respiratórias e trato gastrointestinal carecem de anticorpos²⁵.

As imunoglobulinas G (IgG), M (IgM), e A (IgA) são todos encontrados no leite humano, porém, a imunoglobulina A representa entre 85-90% de tais componentes. Nesse caso, os linfócitos B do sistema imunológico local na glândula mamária produzem as moléculas de IgA, as quais migram para locais da mucosa e induzem respostas de anticorpos IgA locais. Desse modo, a imunoglobulina A protege os bebês ligando e opsonizando bactérias nocivas, impedindo-as de colonizar e invadir as membranas mucosas da criança, como uma barreira de primeira linha para proteger o epitélio de infecções e toxinas.²⁶

As IgAs presentes no leite humano permanecem altas por pelo menos 7,5 meses após o nascimento do bebê, e desempenham um papel crítico na manutenção da resposta humoral passiva²⁷. Estudos mais recentes demonstram, inclusive, que apesar do leite humano ser um fluido dinâmico com uma composição em constante mudança ao longo do período de amamentação, o conteúdo de IgA no leite maduro mostrou-se positivamente associado com a duração da lactação por até dois anos pós-parto².

O leite materno também contém bactérias vivas que ajudam na criação da microbiota intestinal em tenra idade. Isto porque, é evidenciado um mutualismo entre IgA intestinal e bactérias intestinais comensais, nos quais a exposição microbiana aumenta a produção de IgA na criança, e a imunoglobulina A, por sua vez, modula a composição da microbiota. Dessa forma, a maturação imunológica precoce e a capacidade de produzir IgA em lactentes podem contribuir para o desenvolvimento proteção a infecções do trato gastrointestinal, segundo estudos epidemiológicos²⁵.

De fato, tanto a microbiota intestinal quanto as proteínas imunomoduladoras do leite materno são necessárias para a geração e diversificação de IgA intestinal. Além da composição da microbiota intestinal ser altamente impactada pela alimentação infantil precoce, outros fatores também demonstraram influenciar grandes variações nos níveis de IgA do leite materno. São exemplos na literatura fatores ambientais e maternos, como país de residência, paridade, tabagismo durante a gravidez e exposição a animais de estimação e animais de criação²⁹

Levantamentos apontam que os recém-nascidos amamentados têm metade da probabilidade de serem hospitalizados com doenças respiratórias virais em relação aos bebês alimentados artificialmente, uma vez que recebem anticorpos específicos e componentes imunológicos mediados por células. O vírus sincicial respiratório (VSR) pertencente ao gênero Pneumovirus, por exemplo, é uma infecção comum e perigosa do trato respiratório inferior em crianças pequenas³⁰.

A cada outono e inverno, milhões de casos são atendidos em consultórios médicos e cerca de 90.000 bebês são levados aos hospitais devido a esse problema. Quando o custo médio de internação de um bebê internado por VSR é multiplicado por 90.000 internações infantis, o custo total das internações é de cerca de 450 milhões de dólares. Em contraste, metade dessa soma, ou 225 milhões de dólares, representa a despesa que poderia ser evitada se o aleitamento prolongado fosse promovido pela saúde. Desse modo, o aleitamento representa também uma maneira eficaz e econômica de prevenir infecções graves e doenças crônicas³¹.

Em adição, a amamentação por 6 meses ou mais tem sido associada a um menor risco de infecções do trato respiratório inferior mesmo em idade pré-escolar. Esses achados são consistentes

com a ideia de que a amamentação tem um impacto protetor a longo prazo contra infecções virais do trato respiratório, confirmando as recomendações atuais de aleitamento exclusivo por pelo menos 6 meses, mantendo a amamentação prolongada com alimentos complementares quando possível³².

Dessa maneira, é observado que o leite materno parece alterar a resposta imune sistêmica do lactente através de uma variedade de mecanismos, incluindo maturacional, antiinflamatório, imunomodulador e antibacteriano. Alterações no imunofenótipo após a exposição ao leite materno, como aumento nos níveis de interferon pós-vacinação e número de células natural killer, que sugerem maior maturação imunológica, são alguns efeitos imunológicos que devem resultar em proteção prolongada contra infecções respiratórias²³

Apesar dos benefícios relatados a partir do aleitamento materno, 14% das mães do Reino Unido descontinuam a amamentação após uma semana, e 19% interromperam após duas semanas. Ainda de acordo com levantamento, a taxa de mães que abandonam a amamentação diminuiu após as primeiras duas semanas, no entanto, apenas 42% das mães que começaram a amamentar ainda o faziam quando seus bebês tinham seis meses de idade ou mais³³.

De fato, apesar da amamentação ser considerada natural, grande parcela das mães demonstram ter dificuldades. Nesse sentido, são destacados na literatura problemas variados, tais como: leite insuficiente; o bebê rejeitando a mama ou não pegando corretamente; seios e/ou mamilos doloridos; o bebê mamando com muita frequência ou estar continuamente com fome e, conseqüentemente, a amamentação durar por muito tempo ou ser muito cansativa. Segundo a literatura atual, o retorno ao trabalho ou às atividades de educação foram causas menos comuns para interromper a amamentação^{12,34}

As mães de primeira viagem são mais propensas a interromper a amamentação e iniciar o uso de fórmula infantil apenas para que outras pessoas possam ajudar na alimentação do bebê. Em adição, as mães que amamentam com fórmula são mais propensas a alegar razões sociais para fazê-lo, como não gostar da ideia de amamentar, conveniência ou devido ao seu estilo de vida corrido, além do fato de que outras pessoas poderem alimentar o bebê³³.

Complicações na amamentação, como desconforto nos mamilos, estão entre os mais prevalentes. Na maioria dos casos, a pega inadequada e a postura do bebê são os fatores etiológicos. Nesse sentido, tais fatores devem ser avaliados quando celulite, mastite e abscesso mamário forem descartados. Ademais, o excesso de leite, ductos de leite bloqueados, candidíase, distúrbios dermatológicos e vasoespasmo devem ser levados em consideração³⁵

Semelhantemente, destaca-se os distúrbios inflamatórios da mama causados pela amamentação, mais prevalentes nas primeiras 12 semanas após o parto e associados ao desmame precoce. A mastite, por exemplo, é um tipo de inflamação da mama que é mais comumente associada à lactação e é menos prevalente durante a gravidez. Sensibilidade, inchaço e uma área quente sobre a mama são todas indicações de mastite, assim como febre, letargia e sintomas semelhantes aos da gripe. A mastite pode passar de um estágio não infeccioso para um infeccioso, relevando a importância do manejo conservador com amamentação contínua e drenagem do leite com frequência³⁶.

Várias estratégias são mencionadas na literatura para evitar o desmame precoce. Nesse

contexto, a educação em saúde da amamentação baseada em evidência científica é uma ferramenta imprescindível para o seguimento das recomendações profissionais no início e na continuidade do aleitamento materno¹². Dessa forma, as informações pré-natais sobre a amamentação devem ser apresentadas nos formatos visual, conversacional e escrito, com acompanhamento no período pós-natal para reforçá-las. O conteúdo deve abordar os fundamentos da amamentação, com foco no posicionamento e pega, extração do leite materno e como superar os desafios típicos dessa fase³⁷.

De forma semelhante, ações de assistência profissional e de promoção de aleitamento materno presenciais pode ser um suporte a manutenção da amamentação. Nesse sentido, estudos demonstram que a assistência obtém melhores resultados quando é realizada por profissionais da rede de saúde, como médicos e enfermeiros, e de forma presencial, como em visitas domiciliares, em comparação à assistência por telefone ou leigas³⁸.

A capacidade de extrair o leite materno é outra estratégia significativa para as mulheres que amamentam. As mães podem extrair leite manualmente ou utilizar uma bomba específica tira leite, armazenando adequadamente o leite extraído, como indicado no Quadro 2 para sua preservação. É importante salientar que, o leite congelado nunca deve ser descongelado ou aquecido no micro-ondas, assim como, nunca deve-se recongelar o leite materno. Além disso, independentemente do método utilizado, deve-se manter as mãos limpas e esterilizar todos as peças da bomba e recipientes usados³⁷.

Quadro 2: Recomendações para armazenamento adequado do leite materno extraído.

Leite recém-extraído	Leite não usado dentro de 24 horas	Leite congelado
Manter em temperatura ambiente por até 5 horas	Congelar por até 2 semanas em um compartimento para fazer gelo	Descongelar lentamente na geladeira e usar em até 24 horas
Armazenar na geladeira por até 5 dias a 2-4°C	Congelar em freezer doméstico por até 6 meses	Descongelar à temperatura ambiente e usar imediatamente.

Fonte: Battersby S ³⁷

Complicações na amamentação, como desconforto nos mamilos, são frequentes entre as mães, sendo a pega insuficiente e a posição do bebê as causas mais comuns. Desse modo, após a exclusão de celulite, mastite e abscesso mamário, o manuseio e a colocação devem ser avaliados. Em adição, deve ser realizada avaliação para excesso de oferta leite, candidíase, problemas dermatológicos e vasoespasmo³⁷.

DISCUSSÃO

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida é recomendado por todas as principais organizações de saúde. No entanto, a amamentação por mais de seis meses demonstrou em diversos estudos^{14,15,22} que pode trazer benefícios adicionais para o bebê, como menor risco de distúrbios respiratórios, como asma, e menor risco de obesidade. Sendo assim,

alimentos complementares podem ser introduzidos após essa época, desde que a amamentação seja mantida por pelo menos 12 meses. A Organização Mundial da Saúde (OMS) vai ainda mais longe, aconselhando a amamentação por pelo menos 24 meses¹².

Alguns estudos justificam tal incentivo para duração prolongada do aleitamento materno, analisaram a ligação entre a duração da lactação e o conteúdo de macronutrientes e de imunoglobulina no leite humano. A partir da investigação de 184 amostras de leite, foi evidenciado que a concentração de gordura, o conteúdo calórico e os níveis de IgA são todos positivamente correlacionados ao mês de lactação por até dois anos após o parto²⁸

Outros também observaram que bebês amamentados são oito vezes mais propensos a ter maiores níveis fecais de IgA²⁵. A amamentação foi associada a um aumento linear estatisticamente significativo na IgA fecal, com níveis em bebês parcialmente amamentados caindo em algum lugar entre os de bebês exclusivamente amamentados e alimentados exclusivamente com fórmula. O leite materno é a principal fonte de IgA para bebês durante os primeiros meses após o nascimento, portanto, essa elevação nas concentrações fecais de IgA não foi surpreendente segundo os autores.

Nesse sentido, a alta concentração de IgA ao longo do tempo pode proteger o bebê contra infecções. Um estudo randomizado realizado em trinta e uma maternidades e policlínicas na República da Bielorrússia, evidenciou que há uma redução substancial no risco de 1 ou mais infecções do trato gastrointestinal e eczema atópico no grupo intervencional que amamentou exclusivamente durante 1 ano em comparação ao grupo controle. No entanto, nesta pesquisa nenhuma redução significativa na infecção do trato respiratório foi observada. De qualquer forma, os autores consideraram que tais resultados forneciam uma base científica sólida para promoção do aleitamento materno¹⁴.

Diferentemente, um estudo mais recente aponta que há um efeito protetor da amamentação realizada por pelo menos 6 meses na redução de infecções virais do trato respiratório, inclusive, a longo prazo³². Na pesquisa em questão o aleitamento por 6 meses ou mais foi associado a um menor risco de infecção respiratória das vias inferiores em crianças até 4 anos de idade. Já durações menores para amamentação (abaixo de 3 meses e entre 3-6 meses) tiveram riscos semelhantes para o desenvolvimento de infecções. Além disso, até os 4 meses o mesmo padrão foi observado tanto para o aleitamento materno parcial quanto para o predominante.

Outra estudo a partir da análise secundária dos dados do National Health and Nutrition Examination Survey III, um inquérito domiciliar transversal com representatividade nacional, corroborou para tais resultados²³. Neste estudo, as crianças que foram amamentadas inteiramente por 4 meses em comparação aquelas amamentadas exclusivamente por 6 meses tiveram uma maior incidência de infecção do trato respiratório, incluindo pneumonia e otite média recorrente. Essas descobertas colaboram para o consenso atual de que os bebês devem ser alimentados com leite materno de maneira prolongada.

Já outro estudo de trabalho,¹³ que investigou as ligações entre a duração do aleitamento materno exclusivo e o desenvolvimento de infecções em crianças demonstrou que o aleitamento materno exclusivo até os quatro meses de idade foi associado a uma redução considerável da morbidade respiratória e gastrointestinal em bebês. De fato, quando comparadas às lactentes que

nunca foram amamentadas, aquelas que foram amamentadas exclusivamente até os quatro meses de idade e depois parcialmente tiveram menores riscos de infecções de trato respiratório bem como gastrointestinal até os seis meses de idade, e infecções do trato respiratório inferior entre as idades de sete e doze meses. Tendências semelhantes foram observadas em bebês amamentados exclusivamente por 6 meses ou mais. Além disso, foi evidenciado que, mesmo após 6 meses de amamentação parcial, os riscos dessas infecções não diminuíram significativamente.

Estudos na literatura também relacionaram taxas mais baixas de uso de medicamentos relacionados a infecções nos primeiros doze meses de vida em bebês amamentados com leite humano. Nesse sentido, colaboradores, evidenciaram que bebês alimentados com leite rico em oligossacarídeos característicos do leite materno foram significativamente menos propensos a necessitar de antibióticos durante o primeiro ano de vida, em comparação aos bebês do grupo controle.

Apesar de estudos evidenciarem um efeito positivo da amamentação e o desenvolvimento de um QI mais alto para tais crianças¹², uma meta-análise realizada concluiu que não existe até então tal benefício cognitivo. Os autores apontam que, na realidade, os achados positivos anteriores observados estão relacionados por grandes diferenças demográficas entre os grupos estudados, como por exemplo, o maior QI materno naqueles que optam pela amamentação mais prolongada³⁹.

Apesar das fortes evidências publicadas na literatura entre a associação do aumento sucesso de níveis de IgA importantes para imunidade do bebê e o aleitamento materno prolongado, a realidade é que grande parte das mães não amamenta o tempo recomendado. A mastite da amamentação, por exemplo, é uma infecção ou inflamação não infecciosa da mama relacionada aos casos de desmame precoce. A literatura aponta ainda que problemas mais graves, como abscesso mamário, podem ser desenvolvidos a partir da mastite. No entanto, tal situação pode ser evitada por meio da identificação e tratamento adequados dessa doença, permitindo que a amamentação continuenesses casos³⁶.

Outras situações são relatadas na literatura como causas para o desmame precoce. São prevalentes desconforto nos mamilos, pega insuficiente, celulite, pouca oferta leite, candidíase e problemas dermatológicos. De maneira semelhante a mastite e abscessos mamarários, tais situações podem ser contornadas e evitadas a partir da educação em saúde da mãe em relação aos benefícios do aleitamento materno e os cuidados necessários com a fase do aleitamento³⁷.

Tendo em vista os estudos que evidenciam o benefício das ações de promoção de aleitamento materno, a literatura reforça a ideia de que o apoio suplementar ao aleitamento materno deve ser disponibilizado como parte dos cuidados de rotina da saúde. No entanto, embora existam fortes evidências da utilidade do apoio profissional na duração de qualquer amamentação, o grau de seu efeito sobre a taxa de aleitamento materno exclusivo permanece desconhecido, necessitando de estudos futuros com maior embasamento metodológico científico³⁸.

Em resumo, as pesquisas existentes sugerem que a amamentação é preferível a suas alternativas por vários motivos de saúde. Dadas tais considerações, é do interesse da saúde pública descobrir os motivos que levam ao desmame precoce das recém-nascidos, intervindo para mudar tal panorama. Além disso, evidencia-se a importância de se avaliar as áreas onde o tratamento

nutricional de mulheres que amamentam ou de seus filhos possa melhorar ainda mais os resultados. Uma premissa que já está em uso no uso preventivo de vitamina K e vitamina D na infância¹⁹

CONCLUSÃO

A amamentação prolongada por mais de doze meses de idade mostrou-se mais protetora em relação ao desmame precoce. Isto porque a amamentação está ligada a aumentos dos níveis de IgA do bebê, gerando efeitos benéficos contra infecções comuns da infância. Sendo assim, nossos achados apoiam políticas de saúde que promovam o aleitamento materno por mais de 12 meses. Com isso, os profissionais de saúde devem informar às mães que, além de todos os outros benefícios, o aleitamento materno exclusivo ajuda a prevenir infecções nos bebês e reduz a frequência e gravidade dos episódios infecciosos.

REFERÊNCIAS

1. Santos AA dos, Resende MA, Maia GP, Carvalho NC de J, Júnior A de PF. O papel do enfermeiro na prevenção do desmame precoce. Rev Eletrônica Acervo Enferm. 2020 Feb 7;2:e2232–e2232. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/enfermagem/article/view/2232>
2. Martins FA, Ramalho AA, de Andrade AM, Opitz SP, Koifman RJ, da Silva IF. Breastfeeding patterns and factors associated with early weaning in the Western Amazon. Rev Saude Publica. 2021 May 17;55:21–21. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/C6yMpzTLpFC4vkKmf4c6yj/>
3. Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Sota SM, de Adana Herrero MS, del Rio EC, Llorca J, et al. Factors associated with duration of breastfeeding in Spain: a cohort study. Int Breastfeed J. 2020 Sep 9;15(1). Disponível em: <https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-020-00324-6>
4. World Health Organization (WHO). Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. 2011. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-01-2011-exclusive-breastfeeding-for-six-months-best-for-babies-everywhere>. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/15-01-2011-exclusive-breastfeeding-for-six-months-best-for-babies-everywhere>
5. Dewey KG, Brown KH. Update on technical issues concerning complementary feeding of young children in developing countries and implications for intervention programs. Food Nutr Bull. 2003;24(1):5–28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12664525/>
6. Gómez L, Verd S, de-la-Banda G, Cardo E, Servera M, Filgueira A, et al. Perinatal psychological interventions to promote breastfeeding: a narrative review. Int Breastfeed J. 2021 Dec 1;16(1). Disponível em: <https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-020-00348-y>
7. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, et al. Effect of Lactobacillus GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002 Oct 2;35(4):527–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394379/>
8. Plenge-Bönig A, Soto-Ramírez N, Karmaus W, Petersen G, Davis S, Forster J. Breastfeeding protects against acute gastroenteritis due to rotavirus in infants. Eur J Pediatr. 2010

- Dec;169(12):1471–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20617343/>
9. Hanson LÅ. Session 1: Feeding and infant development breast-feeding and immune function. Proc Nutr Soc. 2007 Aug;66(3):384–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17637091/>
 10. Christensen N, Bruun S, Søndergaard J, Christesen HT, Fisker N, Zachariassen G, et al. Breastfeeding and Infections in Early Childhood: A Cohort Study. Pediatrics. 2020 Nov 1;146(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097658/>
 11. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy. Nutrients. 2021 Mar 1;13(3):1–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810073/>
 12. Westerfield KL, Koenig K, Oh R. Breastfeeding: Common questions and answers. Am Fam Physician. 2018;98(6):368–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215910/>
 13. Duijts L, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):18–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566605/>
 14. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) A Randomized Trial in the Republic of Belarus. JAMA. 2001; 285(4):24-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242425/>
 15. Wang YS, Wu SY. The effect of exclusive breastfeeding on development and incidence of infection in infants. J Hum Lact. 1996;12(1):27–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8715235/>
 16. Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M, Moine D, et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics. MBio. 2020;11(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184252/>
 17. Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. Annu Rev Nutr. 2005;25:37–58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011458/>
 18. Tao N, DePeters EJ, Freeman S, German JB, Grimm R, Lebrilla CB. Bovine milk glycome. J Dairy Sci. 2008;91(10):3768–78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832198/>
 19. Lucas A. Scientific Evidence for Breastfeeding. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2019;90:1–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865972/>
 20. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. JAMA. 2009;302(13):1421–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19809023/>
 21. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane database Syst Rev. 2017 Jun 28;6(6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658720/>
 22. Czosnykowska-Łukacka M, Orczyk-Pawilowicz M, Broers B, Królak-Olejnik B. Lactoferrin in Human Milk of Prolonged Lactation. Nutrients. 2019; 11(2350). Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581741/>

23. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):425–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452362/>
24. Nolan LS, Parks OB, Good M. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*. 2020; 12(14). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019368/>
25. Bridgman SL, Konya T, Azad MB, Sears MR, Becker AB, Turvey SE, et al. Infant gut immunity: A preliminary study of IgA associations with breastfeeding. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(1):68–72. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690933/>
26. Kompaneets IY, Ermakov EA, Sedykh SE, Buneva VN, Nevinsky GA. Secretory immunoglobulin A from human milk hydrolyzes microRNA. 2020; 103:6782-6797. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600770/>
27. Rechtman DJ, Ferry B, Lee ML, Chapel H. Immunoglobulin A (IgA) content of human breast milk over time. *Int J Infect Dis*. 2002 Jun 1;6:S58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8199242/>
28. Ongprasert K, Ruangsuriya J, Malasao R, Sappamrer R, Suppansan P, Ayood P, et al. Macronutrient, immunoglobulin a and total antioxidant capacity profiles of human milk from 1 to 24 months: a cross-sectional study in Thailand. *International Breastfeeding Journal*. 2020;15(90): 2-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602312/>
29. Orivuori L, Loss G, Roduit C, Dalphin JC, Depner M, Genuneit J, et al. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):102–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102779/>
30. Riordan JM. The Cost of Not Breastfeeding: A Commentary. *J Hum Lact*. 1997;13(2):93–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9233193/>
31. Bartick M, Reinhold A. The Burden of Suboptimal Breastfeeding in the United States: A Pediatric Cost Analysis. *Pediatrics*. 2010 May 1;125(5):e1048–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368314/>
32. Tromp I, Kiefte-De Jong J, Raat H, Jaddoe V, Franco O, Hofman A, et al. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS ONE*, 2017;12(2):e0172763. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231310/>
33. Mcandrew F, Thompson J, Fellows L, Large A, Speed M, Renfrew MJ. UK Data Archive Study Number 7281-Infant Feeding Survey. 2010; Available from: www.ic.nhs.uk Disponível em: https://sp.ukdataservice.ac.uk/doc/7281/mrdoc/pdf/7281_ifs-uk-2010_report.pdf
34. Fox R, McMullen S, Newburn M. UK women’s experiences of breastfeeding and additional breastfeeding support: A qualitative study of Baby Café services. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jul 7;15(1):1–12. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0581-5>
35. Bulut A, Celik G. Knowledge, Attitude and Behaviors of Mothers with 0-1 Year

Olds about Infant and Personal Care. *Int J Caring Sci.*;14:1–401. Disponível em: http://www.internationaljournalofcaringsciences.org/docs/43_bulut_original_14_1.pdf

36. Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:53–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816262/>

37. Battersby S. Guide to Supporting mothers to sustain breastfeeding Recommendations for midwives. *Br J Midwifery.* 2016;24(1):1–7. Disponível em: <https://assets.markallengroup.com/article-images/142949/Supporting%20mothers%20to%20sustain%20breastfeeding.pdf>

38. Sikorski J, Renfrew MJ, Pindoria S, Wade A. Support for breastfeeding mothers: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Oct;17(4):407–17. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-3016.2003.00512.x>

39. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ.* 2006 Nov 4;333(7575):945–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17020911/>

O IMPACTO CLÍNICO DA ANESTESIA PERIDURAL PERIOPERATÓRIA NOS RESULTADOS CIRÚRGICOS APÓS A DUODENOPANCREATECTOMIA

THE CLINICAL IMPACT OF THE PERIOPERATIVE EPIDURAL ANESTHESIA ON SURGICAL OUTCOMES AFTER PANCREATODUODENECTOMY

Caroline P. Leite ¹; Daniel Negrini ²

¹Acadêmica Do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos, Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: a duodenopancreatectomia é um procedimento altamente invasivo que está associado a alta morbimortalidade. O uso de anestesia peridural pode estar associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias. Nossa hipótese é que o uso de anestesia peridural pode ser um preditor independente de menos complicações cirúrgicas. **Objetivos:** Comparar os resultados pós-operatórios a curto prazo de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia sob anestesia peridural e anestesia não peridural. **Métodos:** estudo de coorte retrospectivo, através da análise de prontuários do serviço de cirurgia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia. Foram colhidas informações em formulário estruturado onde constaram diferentes variáveis de análise, como: características demográficas, dados perioperatórios, sexo, fatores associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias como diâmetro do ducto pancreático ≥ 6 mm, textura mais rígida do parênquima da glândula pancreática, e idade < 65 anos. **Resultados:** Os resultados do presente estudo são consistentes com a hipótese de que o uso da anestesia peridural está associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias. É interessante notar que as taxas de complicações cirúrgicas pós-operatórias não estão associadas ao total de volume médio de fluidos administrados, o tipo de fluido administrado, nem o uso de vasopressores, já que inúmeras vezes eram considerados um potencial fator na associação entre o uso perioperatório de anestesia peridural e resultados cirúrgicos. **Conclusão:** com base nos dados da nossa instituição, concluímos que o uso da anestesia peridural está associada a menos complicações pós-operatórias após a duodenopancreatectomia. **Descritores:** anestesia peridural; pancreatectomia; pós-operatório.

ABSTRACT:

Introduction: pancreaticoduodenectomy is a highly invasive procedure that is associated with high morbidity. The use of perioperative epidural anesthesia can potentially be associated

with fewer postoperative surgical complications. We hypothesize the use of perioperative epidural anesthesia might be an independent predictor of fewer surgical complications. Aims: To compare the short-term postoperative outcomes of patients undergoing pancreaticoduodenectomy under epidural and non perioperative anesthesia. **Methods:** A retrospective cohort study, through the analysis of medical records of the surgery service of the Hospital Universitário Gaffrée e Guinle of patients submitted to pancreatoduodenectomy. Information was collected in a structured form containing the different variables of analysis. Data on the texture of the pancreatic parenchyma and the size of the pancreatic duct were also collected. **Results:** The results of the present study are consistent with the hypothesis that the use of epidural anesthesia is associated with fewer postoperative surgical complications. It is interesting to note that the rate of postoperative surgical complications is not associated with the total mean volume of fluids administered, the type of fluid administered, or the use of vasopressors, as they were often considered a potential factor in the association between the use of Perioperative epidural anesthesia and surgical outcomes. **Conclusions:** Based on data from our institution, we conclude that the use of epidural anesthesia is associated with fewer postoperative complications after pancreatoduodenectomy, including after adjusting for known factors that are associated with post-operative complications. **Keywords:** epidural anesthesia; pancreaticoduodenectomy; postoperative period

INTRODUÇÃO:

A duodenopancreatectomia (DP) é o tratamento padrão ouro de adenocarcinoma e tumores periampulares³ e está associada a uma alta morbimortalidade pós-operatória. Nos centros de referência, as taxas de complicações pós-operatórias variam de 35 a 58%¹ incluindo uma taxa de mortalidade perioperatória cerca de 2-4%². Devido à sua alta morbidade, a abordagem cirúrgica deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar especializada nesse tipo de procedimento para que se obtenha os melhores desfechos⁴.

Os principais focos desse estudo foram, o controle adequado da dor, a redução de complicações cardiopulmonares e os efeitos sistêmicos no período pós-operatório com o uso da anestesia peridural^{5,6}. Algumas evidências sugeriram que há uma redução significativa na escala de dor visual analógica com o uso de anestesia peridural comparada a analgesia endovenosa no período pós-operatório⁷. A maioria dos anestesistas optam pela anestesia peridural para um melhor controle da dor no pós-operatório, mas os resultados ainda são controversos^{8,9}. Entretanto, a administração da anestesia peridural ainda é um problema significativo, mesmo para médicos experientes¹⁰.

Recentemente, o papel dos fatores perioperatórios na determinação do curto e longo prazo após o procedimento cirúrgico tem sido o foco desse estudo. A técnica da administração intraoperatória de fluidos, a escolha da anestesia geral e o efeito da anestesia peridural são fatores potenciais que podem alterar o desfecho clínico dos pacientes, especialmente no cenário de procedimentos mais complexos e de longa duração, como a duodenopancreatectomia^{11,12}.

Na anestesia peridural, ocorre a infusão de uma combinação de anestésicos locais e

opioides no espaço peridural. Esses agentes inibem os neurotransmissores e a entrada nociceptiva, podendo reduzir a inflamação e diminuir a liberação de citocinas na circulação sanguínea^{13,14}. Além disso, a anestesia peridural pode reduzir o sistema nervoso simpático levando à vasodilatação¹⁵.

Alguns estudos demonstraram grande potencial entre a associação da anestesia peridural e as complicações cirúrgicas pós-operatórias¹⁴⁻¹⁶. Um estudo demonstrou que os índices de complicações cirúrgicas no período pós-operatório, como os de origem gastrointestinal e infecciosa reduziram com o uso de anestesia peridural¹⁶. Por outro lado, o uso da anestesia peridural pode estar associado à instabilidade hemodinâmica, além de existir a possibilidade de o paciente necessitar de uma dose mais alta de vasopressores e maior volume de fluidos endovenosos. A hipotensão arterial foi relacionada com eventos isquêmicos e insuficiência renal aguda¹⁷. De fato, algumas evidências mostraram associação significativa entre uso da anestesia peridural e índices aumentados de complicações gastrointestinais durante período pós operatório¹⁸.

Baseado no conhecimento atual, os desfechos pós-operatórios a curto prazo com o uso da anestesia peridural durante a DP ainda precisam ser esclarecidos. Além disso, o resultado de outras variáveis da associação do uso da anestesia peridural e suas complicações cirúrgicas ainda não estão claras. Atualmente, existe um ensaio clínico multicêntrico randomizado em andamento com o intuito de definir essa associação. Os resultados ainda não foram publicados¹⁹.

O objetivo deste estudo é determinar o impacto clínico do uso da anestesia peridural e suas complicações cirúrgicas no período pós-operatório após a duodenopancreatectomia, correlacionando a outras importantes variáveis.

OBJETIVO:

Comparar os resultados pós-operatórios a curto prazo de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia sob anestesia peridural e anestesia não peridural.

MÉTODOS:

Este é um estudo retrospectivo e de coorte observacional através da análise de 288 prontuários de pacientes submetidos à duodenopancreatectomia eletiva no período de janeiro 2012 a dezembro de 2019 do serviço de cirurgia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (nº 51016121800005258).

A medida de desfecho primário foi a ocorrência de qualquer complicação cirúrgica pós-operatória, segundo a classificação Clavien-Dindo¹². Uma das complicações no período pós-operatório associadas à DP foram, a fístula pancreática pós-operatória, o esvaziamento gástrico atrasado, hemorragia, infecção, extravasamento biliar, eventos trombóticos e hérnia, levando em consideração que as duas primeiras complicações foram as mais significativas. Também coletamos dados sobre a escolha da anestesia peridural relacionada a fatores que poderiam impactar outros desfechos como, a quantidade total de fluidos intraoperatórios utilizados, o tipo de fluido infundido (apenas cristaloides ou cristaloides e coloides) e uso intraoperatório de

vasopressores. Além disso foram coletados dados como a textura do parênquima da glândula pancreática e o tamanho do ducto pancreático, uma vez que a relação entre textura da glândula pancreática/tamanho do ducto pancreático relacionados a complicações cirúrgicas pós-operatórias estavam bem estabelecidos. A textura pancreática macia e tamanho do ducto ≤ 3 mm estão associados a maior risco de complicações pós-operatórias, como desenvolvimento de fístula pancreática pós-operatória. A textura macia da glândula pancreática e a diminuição do calibre do ducto pancreático são fatores significativamente relevantes na pontuação de risco da fístula, baseado no grupo de estudo internacional de 2005 e 2016 de classificação de fístula pancreática^{21,22}. Também coletamos dados sobre as características demográficas e o diagnóstico pré-operatório.

De 2012 a 2019, foram realizados em nossa instituição um total de 402 procedimentos cirúrgicos de duodenopancreatectomia. Entre eles, 114 DP foram excluídos do estudo, já que alguns procedimentos foram realizados por cirurgiões residentes ou pacientes que foram transferidos para outro hospital durante o período do estudo. Os 288 pacientes restantes que foram submetidos a duodenopancreatectomia foram realizados por três cirurgiões experientes, esses procedimentos se tornaram fonte principal para este estudo. Os procedimentos foram classificados em grupos peridurais e não peridurais. A decisão da utilização ou não da anestesia peridural como adjuvante da anestesia geral foi uma decisão do anestesista durante o procedimento. As variáveis mencionadas anteriormente foram comparadas entre os dois grupos. As análises multivariadas foram realizadas para comparar fatores significativos que foram associados ao nosso resultado de interesse. Para variáveis contínuas, usamos o teste t de 2 amostras não pareadas (2 cauda) para o grupo de comparações. Para variáveis categóricas, usamos o teste do qui-quadrado para a uni e multivariada. Anteriormente estimamos o estudo com um total de 150 pacientes, com o intuito de detectar uma diferença de complicação cirúrgica pós-operatória em ao menos 20% entre os grupos. Com 80% de potência, assumindo um erro do tipo I (α) de 0,05. O número final de pacientes inclusos no estudo foi de 288, maior que o estimado na amostra necessária para alimentar o estudo e detectar as diferenças bioestatísticas significativas entre os grupos. Todas as análises foram realizadas usando o STATA Versão 15.1 (Statacorp LLC, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado nos fatores demográficos e pré-operatórios, não houve diferença estatística entre os grupos peridural e não peridural, exceto o gênero, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas, diagnóstico pré-operatório e características do pâncreas dos grupos Epidural e Não Peridural

		EPIDURAL (N=240)		NÃO EPIDURAL (N=48)		TOTAL (N=288)		
		N OU MÉDIA	% OU SD	N OU MÉDIA	% OU SD	N	%	P
SEXO	FEMININO	103	42.92	29	60.42	132	45.83	0.026
	MASCULINO	137	57.08	19	39.58	156	54.17	
IDADE		65.79	11.85	65.37	11.66			0.818
IMC		26.22	5.74	26.18	6.10			0.972
TEXTURA DA GLÂNDULA PANCREÁTICA	RÍGIDA	106	44.17	23	47.92	129	44.79	0.633
	MACIA	134	55.83	25	52.08	159	55.21	
TAMANHO DO DUCTO PANCREÁTICO	< 3 mm	35	14.58	9	18.75	44	15.28	0.721
	3-6 mm	127	52.92	23	47.92	150	52.08	
	>6 mm	78	32.5	16	33.33	94	32.64	
DIAGNÓSTICO	CANCER (vs benigno)	38	79.17	171	71.25	209	72.57	0.436
	NET (vs benigno)	4	8.33	20	8.33	24	8.33	
	BENIGNO	6	12.5	49	20.42	55	19.1	

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

Os fatores intraoperatórios e pós-operatórios também não demonstraram diferenças estatística entre os grupos, exceto para complicação cirúrgica (P-0.005). Não houve diferença da quantidade total de fluidos endovenosos infundidos entre os grupos (P-0.557), nem o tipo de fluido administrado (P-0.451) ou o uso de vasopressores (P-0.198), como mostrado na Tabela 2. Foram demonstrados na tabela 3 as análises uni e multivariadas de fatores potencialmente associados à ocorrência de qualquer complicação cirúrgica pós-operatória. Em uma análise univariada identificamos uma redução de complicações no período pós-operatório com a escolha do uso da anestesia peridural durante a DP, como a textura rígida do parênquima pancreático, o diâmetro do ducto pancreático ≤ 6 mm e a idade mais jovem (menor ou igual a 65 anos). Nas análises multivariadas, o uso da anestesia peridural também estava significativamente associado a menores complicações cirúrgicas pós-operatórias (OR 0,31; 95% CI: 0,13-0,13; p -0,009) incluindo rigidez na textura pancreática (OR= 0,39; 95% CI: 0,21 -0,72; p = 0,003) e idade ≤ 65 anos (OR =0,54; 95% CI: 0,31-0,93; p=0,026).

Tabela 2 – Características intra e pós-operatórias dos grupos peridural e não peridural

	EPIDURAL (N=240)		NÃO EPIDURAL (N=48)		TOTAL (N= 288)			
	N ou MÉDIA	% OU SD	N OU MÉDIA	% OU SD	N	%	P	
QUALQUER COMPLICAÇÃO CIRÚRGICA								
	SIM	155	64.16	41	85.11	190	67.77	0.005
	NÃO	85	35.84	7	14.89	94	32.23	
TIPO DE COMPLICAÇÃO CIRÚRGICA								
	DRGE	59	38.31	17	35.42	58		0.153
	FÍSTULA	48	31.16	18	43.90	39		
	OUTRAS	47	30.53	13	20.68	50		
QUANTIDADE DE FLUIDOS (ML/KG/H)		7.93	2.66	8.2	3.33			0.557
TIPO DE FLUIDO								
	CRISTALOIDE	81	34.05	19	40.54	100	35.14	0.451
	CRISTALOIDE E COLOIDE	159	65.95	27	59.46	188	64.86	
VASOPRESSORES UTILIZADOS NO INTRAOPERATÓRIO								
	SIM	229	95.68	48	100.0	277	96.4	0.198
	NÃO	11	4.32	0	0.0	11	3.6	
QUANTIDADE DE SANGRAMENTO		494.65	582.21	425.000	288.79			0.4196
TEMPO DE INTERNAÇÃO		12.87	8.16	12.80	7.30			0.9596
TEMPO DE INTERNAÇÃO EM UTI		1.6	1.83	1.79	1.75			0.5022
TEMPO DE ADMISSÃO EM UTI EM 90 DIAS								
	SIM	88	25.99	15	31.82	103	28.49	0.436
	NÃO	152	74.01	33	68.18	185	71.51	

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

Tabela 3 - Análises uni e multivariadas dos fatores que afetam as complicações cirúrgicas

	ANÁLISE UNIVARIADA			ANÁLISE MULTIVARIADA			
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	
SEXO MASCULINO	0.92	0.55 -- 1.53	0.744				
IDADE > 65	1.8	1.08 -- 3.005	0.025	1.856	1.077 -- 3.201	0.002	
IMC > 25	1.21	0.73 -- 2.01	0.468				
QUANTIDADE DE FLUIDOS > 8 ML/KG/H	0.79	0.47 -- 1.33	0.375				
TIPO DE FLUIDO (CRISTALOIDE E COLOIDE)	0.80	0.59 -- 1.09	0.158				
VASOPRESSORES UTILIZADOS NO INTRAOPERATÓRIO	4.38	0.78 -- 24.55	0.093				
PERDA SANGUÍNEA ESTIMADA > 400ML	0.97	0.58 -- 1.61	0.900				
USO DA PERIDURAL NO PERIOPERATÓRIO	0.31	0.13 -- 0.73	0.007	0.31	0.13 -- 0.75	0.009	
TAMANHO DO DUCTO PANCREÁTICO							
	>3 MM (VS > 6MM)	0.42	0.19 -- 0.91	0.029	0.64	0.25 -- 1.60	0.3
	3-6 MM (VS > 6MM)	0.52	0.28 -- 0.97	0.040	0.78	0.39 -- 1.56	0.4
	>6 MM	1.00					
DIAGNÓSTICO							
	CANCER (VS BENIGNO)	0.79	0.41 -- 1.55	0.496			
	NET (VS BENIGNO)	1.22	0.38 -- 3.94	0.856			
	BENIGNO	1.00					
DURAÇÃO DA CIRURGIA > 400 MIN	0.90	0.53 -- 1.53	0.703				

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

Recentemente, o foco do estudo foi baseado em fatores perioperatórios potencialmente modificáveis que podem impactar nos resultados cirúrgicos pós-operatórios de curto e longo prazo. A adoção de protocolos semelhante ao ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) nas instituições ao redor do mundo demonstraram a extensão da atenção desses fatores ao longo dos anos.

O uso da anestesia peridural é muito importante na implementação desses protocolos,

assumindo assim um melhor controle da dor no período pós-operatório e, conseqüentemente, um retorno mais rápido das funções fisiológicas, como deambulação e a ventilação adequada. Esse retorno precoce das funções fisiológicas demonstraram uma redução significativa na incidência de complicações pós-operatórias, como eventos tromboembólicos, atelectasias, infecções pulmonares e eventos cardíacos adversos²⁴.

Por outro lado, no cenário de cirurgia colorretal, o uso da anestesia peridural associada a opioides tem demonstrado algumas desvantagens, como náusea, atraso do retorno da peristalse e função intestinal, e um período de internação hospitalar mais prolongado²⁷. Outro fator identificado com o uso na anestesia peridural foi a instabilidade hemodinâmica, que pode resultar em uma necessidade aumentada de administração de fluido e vasopressores com piores desfechos no período pós-operatório da maioria das cirurgias pancreáticas em geral²⁸.

A associação da anestesia peridural e da anestesia geral durante o procedimento tem a vantagem de bloquear a entrada nociceptiva²⁹. Essa associação tem sido evidente no período operatório, já que pacientes sob anestesia peridural geralmente desenvolvem menos episódios de taquicardia e resposta adrenérgica ao estímulo cirúrgico. Entretanto é importante notar que a anestesia peridural pode levar ao bloqueio simpático, explicando esse efeito.

Algumas evidências descrevem que a anestesia peridural diminui a cascata inflamatória durante a cirurgia, reduzindo assim a quantidade de citocinas circulantes³⁰. Ainda não está claro se esse mecanismo pode afetar o desenvolvimento de complicações cirúrgicas no período pós-operatório. As evidências em estudos com animais demonstraram uma associação entre a diminuição da resposta inflamatória com o uso de anestesia peridural e menor ocorrência de metástase em pacientes com câncer, como uma consequência no efeito modulador da cascata inflamatória³¹.

A duodenopancreatectomia é um procedimento altamente invasivo e de longa duração, associado a muitas complicações, incluindo a fístula pancreática. Alguns fatores pré-operatórios são conhecidos por estarem associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias. Alguns estudos descreveram a textura do pâncreas como um fator preditivo independente para a ocorrência de fistulização pancreática e outras complicações no que tange a cirurgia pancreática³². A textura macia do pâncreas está associada a maior incidência de fístula³³ e são caracterizadas pelo aumento da gordura pancreática e diminuição da fibrose do parênquima pancreático³⁴. Por outro lado, o parênquima pancreático com a textura mais rígida geralmente desenvolve fibrose e está associado à uma redução de formação de fístula, pois esses pâncreas permitem a retenção mais firme de suturas e tendem a ter menor quantidade de secreção de suco pancreático. Geralmente, a avaliação da textura do pâncreas é determinada no período intraoperatório pelos cirurgiões³⁵. Além disso, o diâmetro do ducto pancreático principal é conhecido por estar associado a complicações no período pós-operatório^{21, 22}. Alguns estudos também mostraram que a idade maior ou igual a 65 anos está associada com maior morbimortalidade após a DP³⁶

Essas covariáveis foram associadas com complicações cirúrgicas pós-operatórias e poderiam potencialmente afetar a associação entre o uso de anestesia peridural e complicações cirúrgicas pós-operatórias. É importante observar que a idade, a textura do parênquima pancreático e o tamanho do ducto pancreático não interferiram nos grupos da anestesia peridural e não peridural.

Os resultados do presente estudo são consistentes com a hipótese de que o uso da anestesia peridural está associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias. É interessante notar que a taxa de complicação cirúrgica pós-operatória não está associada ao total de volume médio de fluidos administrados, o tipo de fluido administrado, nem o uso de vasopressores, já que inúmeras vezes eram considerados um potencial fator na associação entre o uso perioperatório de anestesia peridural e resultados cirúrgicos^{36,38}. Na verdade, esses fatores foram semelhantes entre grupos peridurais e não peridurais.

CONCLUSÃO:

A dificuldade em estabelecer uma relação causal entre o período perioperatório e o uso da anestesia peridural com as complicações cirúrgicas pós-operatórias é uma limitação potencial do nosso estudo. No entanto, os resultados deste estudo demonstram a necessidade de realizar ensaios clínicos randomizados sobre este tópico em breve, especialmente levando em consideração o papel de outro potencial covariáveis conhecidos por estarem associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias após a DP.

Com base nos dados da nossa instituição, concluímos que o uso da anestesia peridural está associado a menos complicações pós-operatórias após a duodenopancreatectomia, inclusive após o ajuste dos fatores conhecidos que estão associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias. Diante do aumento anual do número de procedimentos cirúrgicos complexos, anesthesiologistas e cirurgiões precisam estar cientes da importância dos cuidados intraoperatórios e de sua relevância significativa para melhores desfechos no período pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
2. Pugalenti A, Protic M, Gonen M, Kingham TP, Angelica MID, Dematteo RP, et al. Complicações pós-operatórias e sobrevida global após duodenopancreatectomia por adenocarcinoma ductal pancreático. *J Surg Oncol.* 2016;113(2):188-93.
3. Kulemann B, Fritz M, Glatz T, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, et al. Complicações após duodenopancreatectomia estão associadas a maiores quantidades de fluidoterapia intra e pós-operatória: Um estudo de coorte retrospectivo em um único centro. *Ann Med Surg (Londres).* 2017;16:23-9.
4. Alemanno G, Bergamini C, Martellucci J, Somigli R, Prospero P, Bruscinò A, et al. Resultado cirúrgico da duodenopancreatectomia: centro de alto volume ou manejo multidisciplinar? *Minerva Chir.* 2016;71(1):8-14.
5. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2005;103(5):1079-88;

quiz 109-10.

6. Panousis P, Heller AR, Koch T, Litz RJ. Epidural ropivacaine concentrations for intraoperative analgesia during major upper abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2009;108(6):1971-6.
7. Kooij FO, Schlack WS, Preckel B, Hollmann MW. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2014;119(3):740-4.
8. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(3):310-7.
9. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71.
10. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P. Failed epidural: causes and management. *Br J Anaesth*. 2012;109(2):144-54.
11. Andrianello S, Marchegiani G, Bannone E, Masini G, Malleo G, Montemezzi GL, et al. Clinical Implications of Intraoperative Fluid Therapy in Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(12):2072-9.
12. Miller TE, Gan TJ. Total intravenous anesthesia and anesthetic outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29 Suppl 1:S11-5.
13. Hou BJ, Du Y, Gu SX, Fan J, Wang R, Deng H, et al. General anesthesia combined with epidural anesthesia maintaining appropriate anesthesia depth may protect excessive production of inflammatory cytokines and stress hormones in colon cancer patients during and after surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16610.
14. Enigk F, Wagner A, Samapati R, Rittner H, Brack A, Mousa SA, et al. Thoracic epidural anesthesia decreases endotoxin-induced endothelial injury. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:23.
15. Backman SB. Regional anesthesia: sympathectomy-mediated vasodilation. *Can J Anaesth*. 2009;56(9):702-3; author reply 3.
16. Pratt WB, Steinbrook RA, Maithel SK, Vanounou T, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Epidural analgesia for pancreatoduodenectomy: a critical appraisal. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1207-20.
17. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-74.
18. Tassoudis V, Vretzakis G, Petsiti A, Stamatou G, Bouzia K, Melekos M, et al. Impact of intraoperative hypotension on hospital stay in major abdominal surgery. *J Anesth*. 2011;25(4):492-9.
19. Téoule P, Bartel F, Birgin E, Rückert F, Wilhelm TJ. The Clavien-Dindo Classification in Pancreatic Surgery: A Clinical and Economic Validation. *J Invest Surg*. 2019;32(4):314-20.
20. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg*. 2007;245(3):443-51.
21. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula:

- 11 Years After. *Surgery*. 2017;161(3):584-91.
22. Kagedan DJ, Ahmed M, Devitt KS, Wei AC. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):11-6.
23. Scott MJ, Baldini G, Fearon KC, Feldheiser A, Feldman LS, Gan TJ, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(10):1212-31.
24. Rosen DR, Wolfe RC, Damle A, Atallah C, Chapman WC, Jr., Vetter JM, et al. Thoracic Epidural Analgesia: Does It Enhance Recovery? *Dis Colon Rectum*. 2018;61(12):1403-9.
25. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-95.
26. Aliev VA, Bashankaev BN, Loria IZ, Glabay VP, Yavorovsky AG, Shavgulidze KB, et al. [Non-opioid multimodal anesthesia in the surgical treatment of colorectal cancer]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019(8. Vyp. 2):54-9.
27. Sugimoto M, Nesbit L, Barton JG, Traverso LW. Epidural anesthesia dysfunction is associated with postoperative complications after pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(2):102-9.
28. Hadimioglu N, Ulugol H, Akbas H, Coskunfirat N, Ertug Z, Dinckan A. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery. *Transplant Proc*. 2012;44(10):2949-54.
29. Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, Kotsianidis I, Trypsianis G, Tsigalou C, et al. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2013;19:73-80.
30. Yang B, Qian F, Li W, Li Y, Han Y. Effects of general anesthesia with or without epidural block on tumor metastasis and mechanisms. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4662-8.
31. Belyaev O, Munding J, Herzog T, Suelberg D, Tannapfel A, Schmidt WE, et al. Histomorphological features of the pancreatic remnant as independent risk factors for postoperative pancreatic fistula: a matched-pairs analysis. *Pancreatol*. 2011;11(5):516-24.
32. Crippa S, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Landoni L, Bassi C. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2007;9(1):8-15.
33. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246(6):1058-64.
34. Marchegiani G, Ballarin R, Malleo G, Andrianello S, Allegrini V, Pulvirenti A, et al. Quantitative Assessment of Pancreatic Texture Using a Durometer: A New Tool to Predict the Risk of Developing a Postoperative Fistula. *World J Surg*. 2017;41(11):2876-83.
35. Faraj W, Alameddine R, Mukherji D, Musallam K, Haydar A, Eloubiedi M, et al. Postoperative outcomes following pancreaticoduodenectomy: how should age affect clinical practice? *World J Surg Oncol*. 2013;11:131.
36. Bell R, Ward D, Jeffery J, Toogood GJ, Lodge JA, Rao K, et al. A Randomized Controlled Trial

Comparing Epidural Analgesia Versus Continuous Local Anesthetic Infiltration Via Abdominal Wound Catheter in Open Liver Resection. *Ann Surg.* 2019;269(3):413-9.

37. Holte K, Foss NB, Svensén C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology.* 2004;100(2):281-6.

38. Strandby RB, Ambrus R, Achiam MP, Goetze JP, Secher NH, Svendsen LB. Effect of early versus delayed activation of thoracic epidural anesthesia on plasma pro-atrial natriuretic peptide to indicate deviations in central blood volume during esophagectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2019. <https://rapm.bmj.com/content/early/2019/05/24/rapm-2019-100508>

IMPORTÂNCIA DAS COMISSÕES HOSPITALARES

IMPORTANCE OF HOSPITAL COMMISSIONS

Guilherme A. B. C. Alencar¹; Douglas de A. Costa²

¹ Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. guilherme1010@yahoo.com.br. ² Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. douglas.costa22@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: As unidades hospitalares têm como dever possuir as Comissões Hospitalares, que são uma estratégia para o gerenciamento de riscos, promovendo melhoria contínua nos serviços de saúde. Há várias Comissões existentes, com destaque para a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), Comissão de Revisão de Prontuários Médicos (CRP) e a Comissão de Revisão de Óbitos (CRO). **Objetivos:** Primário: Analisar como os dados geridos por essas Comissões podem auxiliar o processo de gestão hospitalar e a melhoria dos serviços de saúde prestados. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo descritivo, que analisou os dados de 2019 das Comissões CCIH, CRP e CRO no Hospital Municipal José Rabelo de Mello, em Guapimirim, Rio de Janeiro. Os dados foram coletados junto aos registros em Atas das Reuniões das Comissões. **Resultados:** A CCIH identificou que as doenças mais comuns que acometem adultos no hospital são a pneumonia e as infecções do trato urinário, e em pediatria é a pneumonia. A implantação da CRP possibilitou melhorias no preenchimento dos prontuários, saindo de 79,01 para 92,24% de avaliações positivas sobre 10 itens de preenchimento. A CRO passou a gerar informações importantes sobre as medidas realizadas na tentativa de evitar o óbito, bem como indicadores sobre a causa morte e vítimas de violência. **Conclusão:** Após a implantação das Comissões CCIH, CRO e CRP, houve uma contribuição positiva para a prestação de serviço da unidade junto à população, agregando indicadores que podem ser utilizados pela instituição. **Descritores:** “Administração hospitalar”, “Indicadores básicos de saúde”, “Segurança do paciente”.

ABSTRACT

Introduction: Hospital units have the duty to have Hospital Commissions, which are a strategy for risk management, promoting continuous improvement in health services. There are several existing Commissions, notably the Hospital Infection Control Commission (HICC), the Medical Records Review Commission (RRC) and the Death Review Commission (DRC). **Objectives:** Primary: To analyze how the data managed by these Commissions can help the hospital management process and the improvement of the health services provided. Secondary: Demonstrate the importance of these Hospital Commissions. **Methodology:** A descriptive, retrospective cross-sectional study that analyzed 2019 data from the HICC, RRC and DRC

Commissions at the José Rabello de Mello Municipal Hospital, in Guapimirim, Rio de Janeiro. Data were collected from records in Minutes of Committee meetings. **Results:** The HICC identified that the most common diseases that affect adults in the hospital are pneumonia and urinary tract infections, and in pediatrics it is pneumonia. The implementation of the RRC made it possible to improve the filling of medical records, going from 79.01 to 92.24% of positive evaluations on 10 filling items. The DRC started to generate important information on the measures taken to avoid death, as well as indicators on the cause of death and victims of violence. **Conclusion:** After the implementation of the HICC, RRC and DRC Commissions, there was a positive contribution to the service provided by the unit to the population, adding indicators that can be used by the institution. **Keywords:** “Hospital administration”, “Health status indicators”, “Patient safety”.

INTRODUÇÃO

A Saúde Pública brasileira passou por diversas transformações ao longo dos anos, sendo o marco decisivo deste processo a 8ª Conferência Nacional de Saúde, ocorrida em 1986 em Brasília, que influenciou a construção do Sistema Único de Saúde (SUS). A partir dessa conferência foram formalizadas propostas de mudanças para uma atenção à saúde baseada no direito universal, no acesso igualitário e com ampla participação da sociedade nos processos decisórios. Através da Constituição Federal de 1988 ficou determinado (no art. 196) que a saúde é um direito de todos e um dever do Estado, o que deu uma nova forma à saúde no Brasil, pois estabeleceu-a como um direito universal¹.

Uma grande mudança também veio com a Política Nacional de Humanização (PNH), instituída pelo Ministério da Saúde em 2003, formulada a partir da sistematização de experiências do chamado “SUS que dá certo”, com o objetivo de efetivar os princípios do SUS no cotidiano das práticas de atenção e de gestão, e assim como estimular trocas solidárias entre gestores, trabalhadores e usuários para a produção de saúde. Assim, a humanização do SUS pode ser entendida como valorização dos diferentes sujeitos envolvidos no processo de produção de saúde, aumento do grau de corresponsabilidade na produção de saúde, estabelecimento de vínculos solidários e de participação coletiva no processo de gestão, mapeamento e interação com as demandas sociais, coletivas e subjetivas de saúde, compromisso com a qualificação da ambiência melhorando as condições de trabalho e de atendimento².

Além disso, a implantação de novas ferramentas, processos, pesquisas científicas e tecnologias gerou um grande avanço em relação à assistência à saúde nas últimas décadas. Entretanto essas transformações tecnológicas aliadas à globalização, exigem mudanças constantes nas organizações de saúde. Nesse sentido, para que essas organizações, sejam elas públicas ou privadas, possam garantir sua sustentabilidade, devem se empenhar em promover a satisfação de seus clientes por meio da prestação de serviços de qualidade e com segurança, ao mesmo tempo que se tornam mais eficientes economicamente, o que demanda um novo olhar para a gestão em saúde.

Diante desse cenário, e ao se considerar a complexidade das organizações de saúde, bem

como a relevância dos serviços prestados à sociedade, se faz necessária a adoção de novos modelos de gestão, para que essas organizações consigam alcançar níveis de excelência na prestação de serviços. Afinal, os modelos antigos de gestão, que eram baseados na hierarquia, na divisão do trabalho e no controle rígido, não têm mais espaço no mundo atual, visto que a atualidade exige arranjos organizacionais mais participativos, integrativos e focados nos objetivos, necessidades e expectativas sociais.

A organização de saúde que objetiva se manter a longo prazo, e de forma sustentável, precisa desenvolver e implementar um planejamento/gerenciamento sólido, com base em ferramentas e instrumentos de acompanhamento/monitoramento contínuo e de controle, que auxiliem em sua gestão e processo decisório, identificando pontos de melhoria que possam lhe trazer vantagens de gestão e prestação de serviços, ao mesmo tempo que reduz seus custos. Para compreender essas vantagens, é preciso que a organização hospitalar entenda as inúmeras atividades que ela executa, o que é feito através do monitoramento de suas ações e de indicadores³.

Para promover esse controle e gerar dados indicadores foram criadas as Comissões Hospitalares, que são uma estratégia para o gerenciamento de riscos, promovendo melhoria contínua nos serviços de saúde. Estas Comissões subsidiam as ações da alta gestão e colaboram para a mudança da cultura de segurança, além de fornecerem apoio para a implantação de protocolos e diretrizes, promovendo resultados positivos para as instituições⁴.

Há várias Comissões Hospitalares existentes em hospitais, que atendem a Portarias e Resoluções do Ministério da Saúde e da Secretaria Estadual de Saúde. Destacam-se algumas, como: (1) Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, que é o órgão encarregado pela elaboração, implantação e avaliação do Programa de Controle de Infecções Hospitalares, podendo ser definido como um conjunto de ações desenvolvidas deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares; (2) Comissão de Revisão de Prontuários Médicos, que reconhece o prontuário médico como o único documento a proporcionar o conjunto necessário de informações, sinais e imagens registradas do paciente, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre sua saúde e a assistência a ele prestada, tendo caráter legal, sigiloso e científico que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo; e (3) Comissão de Revisão de Óbitos, que tem por intuito analisar prontuários dos pacientes que foram a óbito, os procedimentos e condutas profissionais realizadas, assim como a qualidade de informações presentes nos atestados de óbitos⁵.

No entanto, ainda há muitos hospitais no Brasil que não implementaram essas Comissões. No Estado do Rio de Janeiro, em um de seus municípios, o de Guapimirim, iniciou-se em agosto de 2019 o processo de implantação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, Óbito e Revisão de Prontuários Médico no Hospital Municipal José Rabello de Mello.

Assim, justifica-se a importância desse estudo em buscar acompanhar o desenvolvimento dessas Comissões, para analisar se seus resultados estão sendo úteis para a administração do hospital, haja vista que essas Comissões se destacam como ferramentas de gestão, promovendo a produção de indicadores relevantes, contribuindo para tomada de decisão e melhoria dos serviços

prestados.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Analisar como os dados geridos por essas Comissões podem auxiliar o processo de gestão hospitalar e a melhoria dos serviços de saúde prestados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo descritivo, que analisou os dados produzidos em 2019, ano de implantação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, Óbito e Revisão de Prontuários no Hospital Municipal José Rabello de Mello, em Guapimirim, Rio de Janeiro. Os dados foram coletados junto aos registros em Atas das reuniões das Comissões. Os resultados foram expressos em tabelas e percentuais.

Foi encaminhado ao Secretário de Saúde do Município e ao Diretor Médico da Unidade Hospitalar o pedido de autorização para desenvolvimento do referido estudo; assim como ao Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição. De posse das autorizações, foi feita a coleta de dados, mês de Junho de 2022.

RESULTADOS

Foram avaliadas as atas das Comissões do Hospital Municipal de Guapimirim – José Rabello de Mello, observando-se que foram realizadas reuniões com datas agendadas, além de existir a possibilidade de reuniões extraordinárias, sendo a mesma informada previamente ao grupo. Foi observada a ocorrência de uma alteração em datas das reuniões, no último mês de avaliação, devido o advento da Pandemia de COVID 19. Uma observação em relação aos resultados é que tais atas foram confeccionadas e referidas ao mês anterior de coleta de dados, junto ao serviço da unidade, por esse motivo possui o mês de referência posterior aos dados dos prontuários avaliados.

Em relação a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), sua constituição é referida ao cumprimento da Lei nº 9.431 de 06 de janeiro de 1997⁶; Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998 do Ministério da Saúde⁷; Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 48 de 02 de junho de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁸ e as Normas Regimentais Internas da Unidade. A CCIH tem por finalidade elaborar, executar e avaliar as ações de prevenção e controle de infecção hospitalar, dispondo de reuniões toda primeira quarta-feira de cada mês, sendo avaliado o conteúdo de prontuários do mês anterior, conforme ficou determinado na reunião de implantação da Comissão, levando em conta sua composição por Membros consultores e executores.

Após sua implantação, observou-se nas atas que alguns problemas foram expostos em debate, no intuito de encontrar soluções, como a falta de adequação da Sala de Restrição Aérea/ Isolamento; a necessidade de capacitação de profissionais quanto atendimento e realização de procedimentos; de padronização da identificação do usuário; sensibilizar os profissionais quanto ao uso de adornos e os riscos de contaminação (Figura 1); e a unificação de informes e de uniformes

e jalecos, entre outros.

Figura 1 – Aviso de Proibição de adornos.



Fonte: Hospital Municipal José Rabello de Mello.

Também passou a contabilizar mensalmente os prontuários em uso de antibioticoterapia (Tabela 1), classificados por especialidade médica (obstetrícia, clínica médica, clínica cirúrgica, pediatria), o que permitiu discriminar os diagnósticos das doenças dos usuários, definindo o quantitativo de pacientes com pneumonia ou com infecção do trato urinário, por exemplo (Tabela 2).

Tabela 1 – Prontuários em uso de antibioticoterapia.

Mês	Obstetrícia	Clínica Médica	Clínica Cirúrgica	Pediatria	Total
Setembro 2019	32	47	36	23	138
Outubro 2019	22	83	-	23	128
Novembro 2019	27	85	-	11	123
Dezembro 2019	25	83	-	17	125

Tabela 2 – Diagnósticos.

Mês	Adultos		Pediatria	Patologia
	Total de pacientes em uso de Antibiótico	Quantidade / Patologia	Total de pacientes em uso de Antibiótico	
Setembro 2019	138	115 / PNM + ITU	23	PNM
Outubro 2019	128	105 / ITU	23	PNM
Novembro 2019	123	112 / ITU	11	Celulite + PNM
Dezembro 2019	125	108 / PNM + ITU	17	PNM

As atas das reuniões reforçam que o intuito da CCIH é pela busca da melhoria nos serviços prestados aos usuários admitidos na unidade; na sensibilização das equipes que compõem os atendimentos na unidade hospitalar, demonstrando a importância do comprometimento de todas as equipes multiprofissionais no emprego de normas

relacionadas ao Controle de Infecção Hospitalar e suas ações no âmbito Hospitalar.

Em relação a Comissão de Revisão de Prontuários (CRP), sua constituição se deu em observância a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.638/2002⁹ e ao Regimento Interno da Comissão de Revisão de Prontuários, com a finalidade de permitir a continuidade do tratamento dos usuários, documentando a atuação de cada profissional, além de manter a qualidade e preservação das informações contidas em cada prontuário da Unidade Hospitalar.

Com sua implantação, foram levantadas algumas questões de importância nas reuniões, como a falta de documentos pessoais da população usuária, que tem gerado a ocorrência de erros na identificação e internação dos pacientes na unidade, especialmente em internação de menores. Também foi aventada a possibilidade de implantação de um Prontuário Único, com digitação, organização e arquivo com alteração do Layout do prontuário eletrônico, visando ampliar o espaço destinado a anamnese, incluindo itens obrigatórios de preenchimento. Definiu-se que os prontuários devem seguir os seguintes critérios de avaliação abalizados na Resolução do Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro (CREMERJ) nº 41/1992¹⁰, tendo como itens obrigatórios: identificação do paciente (nome legível em todas as folhas), anamnese, exame físico, exames complementares com os respectivos resultados, hipóteses diagnósticas, diagnóstico definitivo e o tratamento. Além disso, deve ser efetuada a comprovação legível com assinatura e carimbo do profissional, bem como a evolução diária com data e hora da assistência executada.

Com essa determinação, as reuniões passaram a avaliar a qualidade dos prontuários da instituição, conforme mostra a Tabela 3, que traz 10 itens que passaram a ser indicadores de qualidade de seu preenchimento.

Tabela 3 – Avaliação da qualidade dos prontuários.

Item Avaliado dos Prontuários	Setembro 2019		Outubro 2019		Novembro 2019		Dezembro 2019	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Preenchimento do cadastro completo	200	20	229	26	221	11	225	18
Cópia de documentos pessoais dos pacientes	76	144	198	57	218	14	231	12
Identificação e preenchimento adequado dos impressos	212	18	210	45	194	38	201	42
Organização do prontuário conforme determinação pré-estabelecida no regulamento interno	200	20	240	15	220	12	222	21
Preenchimento diário e correto da Sistematização da Assistência de Enfermagem	190	30	211	44	208	24	225	18
Evolução diária da equipe médica de forma legível e com carimbo médico	196	24	230	25	207	25	235	08

Evolução de enfermagem de forma legível e com carimbo do profissional	181	39	238	17	202	30	237	06
Prescrição médica diária	215	05	235	20	220	12	233	10
Se foram realizados exames complementares para apoio diagnóstico	116	04	226	29	216	16	211	32
Preenchimento de resumo de alta, transferência e óbito corretamente	158	62	243	12	211	21	235	08
Total	1744	366	2260	290	2117	203	2255	175
Porcentagem de avaliações positivas	79,01%		87,20%		90,41%		92,24%	

Esses dados demonstram que houve uma melhoria progressiva na qualidade de preenchimento dos prontuários ao longo dos meses avaliados, o que pode ser observado pela porcentagem de avaliações positivas dos itens.

Já sobre a Comissão de Revisão de Óbitos (CRO), criada em observância ao cumprimento da Resolução do CREMERJ nº 282/2016¹¹ e as normas regimentais internas da unidade de atendimento hospitalar, foi discutida sua importância e devida função que deve ser dada quanto aos dados de óbitos ocorridos na unidade. A saber, foi discutido nas reuniões: a relevância da Comissão junto a unidade; o levantamento de óbitos ocorridos em relação aos idosos do município na unidade – proposta de avaliação em confecção de atas futuras; o aumento de óbitos relacionados a problemas de violência e o agravo que tem sido notificado; a configuração dos óbitos na unidade afim de direcionar atitudes e atividades preventivas nos óbitos identificados; a importância de registro adequado em Livro de Registro de Óbito com seus campos de solicitação preenchidos. Além dessas determinações, ficou informado que toda equipe multiprofissional está sendo orientada quanto ao preenchimento e registro de óbito em ocorrência por agressão ou suspeita deste agravo e a necessidade de encaminhamento ao Instituto Médico Legal (IML), sendo necessário e imprescindível os documentos pessoais e assim quando possível a identificação do usuário.

Tabela 4 – Registro de óbitos.

Item de Registro de Óbito	Setembro 2019		Outubro 2019		Novembro 2019		Dezembro 2019	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Morte por causa ou complicação esperada	11	06	17	03	14	05	10	05
Foram tomadas medidas para evitar o óbito	11	06	17	03	18	01	10	05
Se sim, as medidas foram aplicadas de forma adequada na hora certa	12	05	17	03	18	01	10	05

Existência de registro no prontuário da manifestação da causa do óbito	14	03	13	07	14	05	10	05
Manifestações reconhecidas/comunicadas com evidência do desencadeamento da morte foram a causa morte	12	05	16	04	15	04	10	05
Sobre o diagnóstico, era causa tratável	12	05	17	03	12	07	10	05
O tratamento foi feito em tempo e na hora correta	12	05	17	03	15	04	10	05

No relatório referente a setembro de 2019, foram 17 óbitos registrados, sendo 16 adultos e um pediátrico (natimorto). Entre os óbitos adultos, um foi vítima de agressão. Em relação a permanência na Unidade, 10 foram por tempo superior a 24 horas e 7 por tempo inferior a isso. Sobre as causas dos óbitos, os demais 15 foram: 4 por choque séptico; 3 insuficiência renal aguda; 2 acidente vascular encefálico; 1 insuficiência cardíaca congestiva; 1 câncer de próstata; 1 disfunção múltiplas dos órgãos; 1 natimorto; 1 embolia pulmonar; e 1 causa indeterminada (IML).

Em outubro de 2019, o relatório identificou um total de 20 óbitos, sendo 19 Adultos e 1 pediátrico. Em relação a permanência na unidade: 13 ficaram por tempo superior a 24 horas e 7 inferior a esse período. As causas dos óbitos foram: 3 choque séptico; 1 insuficiência respiratória aguda; 3 insuficiência cardíaca congestiva; 1 neoplasia cerebral; 1 neoplasia pulmonar; 1 neoplasia prostática; 3 disfunção múltiplas dos órgãos; 3 choque cardiogênico; 1 encefalopatia hipertensiva – HAS; 2 causa indeterminada; 1 para investigação no IML.

Em novembro de 2019 foram 19 óbitos, sendo 18 adultos e 1 pediátrico. Sobre o período de permanência na unidade: 11 superior a 24 horas e 8 inferior a 24 horas. As causas dos óbitos foram as seguintes: 5 choque séptico; 1 insuficiência renal aguda; 1 melanoma de pele; 1 neoplasia pulmonar; 2 choque cardiogênico; 1 pneumonia; 1 choque hipovolêmico; 1 broncoaspiração; 1 anoxia intrauterina; 4 causa indeterminada; 1 queimadura (IML).

Em dezembro de 2019 o total de óbitos foi de 17, sendo 15 adultos e 2 pediátricos, porém dois prontuários não foram encontrados, impossibilitando sua avaliação. Em relação a permanência na unidade: 10 superior a 24 horas e 5 inferior a 24 horas. As causas dos óbitos foram: 5 choque séptico; 2 insuficiência cardíaca; 2 choque cardiogênico; 1 choque hipovolêmico; 3 causa indeterminada; 2 afogamentos (IML).

DISCUSSÃO

Ao observar os resultados apontados pelas atas das reuniões das Comissões avaliadas, pode-se perceber que a CCIH identificou que as doenças mais comuns que acometem os adultos no hospital são a pneumonia e as infecções do trato urinário. Da mesma forma, em pediatria a mais comum é a pneumonia. Já a implantação da CRP possibilitou uma melhoria no preenchimento dos prontuários, saindo de 79,01 para 92,24% de avaliações positivas sobre 10 itens de preenchimento

em apenas quatro meses. Com a CRO, passou-se a gerar informações importantes sobre as medidas realizadas na tentativa de evitar o óbito, bem como indicadores sobre a causa morte, vítimas de violência e casos encaminhados ao IML.

As Comissões também trouxeram a iniciativa para discussão e aprimoramento dos profissionais, além de possibilitar a inclusão dos mesmos no serviço e corrigir as falhas do processo de assistência na unidade. Naquele momento de 2019, a unidade contava com Enfermeiro destinado ao serviço de CCIH; contudo hoje o mesmo não está presente na unidade, o que enfraquece a rotina de manutenção de educação continuada e permanente dos profissionais (pois antes havia capacitação e orientações junto a equipe).

Hoje, ainda que seja possível verificar junto a unidade a existência das comissões, percebe-se que há instabilidade em sua continuidade, além de seus representantes serem pouco estimulados a manter suas atribuições em suas respectivas comissões. Tal fato enfraquece a referência dentro da unidade na representação das comissões e deixa susceptível a avaliação da qualidade da prestação de serviços, assim como interrompe o ciclo de contaminação positiva entre os profissionais da unidade.

Por outro lado, as comissões efetivaram um olhar mais presente aos pontos a serem abordados que necessitam de um contato mais direcionado nas demandas organizacionais da unidade. Portanto, pode-se afirmar que o trabalho atual é apenas uma prévia superficial em relação a avaliação das Comissões, e para que ocorra de forma mais intensa deverá seguir outros trabalhos que estejam dispostos a explorar esse tema junto a instituição

Mesmo que apenas tenham sido avaliados dados de quatro meses de trabalho das Comissões, foi possível comprovar sua importância e as mudanças positivas que elas provocam na gestão hospitalar. Sendo assim, é preciso que os hospitais efetivem sua instalação.

Não bastasse a existência de legislação nacional que exige a presença dessas Comissões nos hospitais, o sistema de avaliação anterior, ou seja, sem as Comissões, não favorece a mensuração, a interpretação ou a qualificação dos dados ou de sua avaliação. Assim, para que a qualidade das práticas assistenciais prestadas em um hospital possa ser mensurada, é preciso a existência de indicadores de avaliação, utilizados como ferramenta para o contínuo aprimoramento e construção de melhorias na prestação dos cuidados em saúde¹².

Ainda são muitas as instituições hospitalares com ausência dessas Comissões. O estudo realizado por Lamblet e Padoveze¹³, em São Paulo, no período de 2012 a 2017, constatou que das 838 instituições hospitalares no Estado, 60 instituições não possuíam CCIH. Dentre as que possuíam, foram encontradas irregularidades em relação aos recursos humanos em 40,87%.

É evidente que as Comissões Hospitalares representam uma ferramenta indispensável de gestão, tendo como características a proatividade, o espaço aberto junto à gestão e a função de fornecer dados para gerar atitudes preventivas e corretivas e, dessa forma, legitimar seu papel no hospital. Afinal, essas Comissões realizam sistematicamente análises críticas, monitoramentos e formulações dos fluxos e processos de trabalho com foco em promover melhorias desses processos e serviços, gerando melhores resultados e oferecendo atendimento de qualidade aos usuários⁵.

Segundo alertam Lamblet e Padoveze¹³, a inexistência dessas Comissões prejudica

sobremaneira a gestão do hospital e compromete a qualidade dos serviços. Por exemplo, a ausência de uma CCIH, ou a falta de conformidade com os requisitos legais das existentes, sugere que a estrutura de prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde é deficiente, o que pode levar a falhas na implementação efetiva de medidas de prevenção.

Ainda sobre a CCIH, Boszczowski¹⁴ informa que em um cenário de risco à saúde pública, como o da atual pandemia de COVID-19, um plano institucional de enfrentamento de epidemias bem estruturado, associado a um comando de crise organizado, são elementos fundamentais para fornecer uma resposta rápida e manter o funcionamento dos serviços de saúde com o máximo de segurança em seus processos, o que enfatiza a importância de um hospital ter uma CCIH funcionando de forma efetiva.

Já sobre a importância da CRO, Ferreira et al.¹⁵ alegam que ela atua com o intuito de avaliar a cronologia dos eventos que culminaram com a morte de pacientes internados no hospital, com vistas a identificar as causas de morte mais frequentes e rastrear possíveis condutas inadequadas que possam ter contribuído para o desfecho. Com isso, produz indicadores importantes para auxiliar os gestores a estabelecerem estratégias de educação continuada dos profissionais de saúde que atuam no Hospital, objetivando a melhoria da qualidade do atendimento aos seus pacientes. Reforçando sua importância, Kucharski et al.¹⁶ dizem que a implementação de uma CRO é importante para os profissionais médicos que atuam no hospital, pois em sua experiência constataram que estes foram sensibilizados quanto à importância do correto preenchimento das declarações de óbitos, melhorando suas práticas.

Em relação à CRP, Andrade¹⁷ explica que o prontuário médico é o principal documento para orientar todo o corpo clínico na prestação de cuidados à saúde do paciente, sendo este o principal meio de comunicação entre os diferentes profissionais da área. Conforme Issa Neto et al.¹⁸, o prontuário médico deve trazer, no mínimo, as seguintes informações: identificação do paciente, anamnese e exame físico, exames complementares, hipóteses diagnósticas, diagnósticos definitivos e tratamento efetuado; evolução diária, discriminação de todos os procedimentos realizados e identificação dos profissionais responsáveis.

Andrade¹⁷ reforça que sem o prontuário médico, o atendimento e o tratamento aos pacientes ficam comprometidos, tendo em vista ser ele um recurso indispensável para assegurar a continuidade dos mesmos. Diante de sua importância, é fundamental que haja a CRP, pois ela irá cobrar o correto preenchimento do prontuário, de forma completa e exata, com dados que não apresentem erros nem inconsistências, devendo estar devidamente ordenados, pois irão contribuir não apenas para assegurar a correta assistência ao paciente, mas também como documento para pesquisas científicas e utilização em processos jurídicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo foi possível concluir que houve, nesse breve tempo após a implantação das Comissões CCIH, CRO e CRP, uma contribuição positiva para a prestação de serviço da unidade junto à população, agregando indicadores e instrumentos que podem ser utilizados pela

instituição, tanto no aspecto organizacional como estrutural e no desenvolvimento dos trabalhos das equipes de saúde. Ainda há espaço para que outras comissões surjam e sejam agregadas a unidade, ou até mesmo a ocorrência de desmembramento das já existentes.

A realização dessa pesquisa pretendeu contribuir de forma positiva para reforçar a ideia de que as Comissões promovem a melhoria da assistência e o aumento da segurança em saúde para os usuários das unidades, e que elas devem ser implementadas nos hospitais. Afinal, os dados indicadores gerados por elas oferecem contribuições, direcionamentos, apontamentos de pontos falhos/fracos e de pontos fortes na prestação do serviço e na gestão, o que oferece uma base sólida de evidências para que os gestores possam se basear em suas tomadas de decisões futuras. Assim, com base nos indicadores oferecidos pelas Comissões, os gestores poderão desenvolver novos protocolos de atendimento e propor novas resoluções ou diretrizes que possam ser seguidos pela unidade e por seus profissionais.

REFERÊNCIAS

1. Martins CC, Waclawovsky AJ. Problemas e desafios enfrentados pelos gestores públicos no processo de gestão em saúde. *RGSS*. 2015; 4(1):100-109.
2. Abreu NRA, Barbosa MAC, Baldanza RF, Melo Júnior JB, Oliveira SS. Análise do processo de humanização em um hospital público. *G&P*. 2012; 12(3):615-630.
3. Wasgen AM, Terres MS, Machado BFH. O impacto do gerenciamento de leitos na gestão hospitalar. *Rev. Hospitalidade*. 2019; 16(2):31-49.
4. Afonso TC, Bezerra ALQ, Brandão LGVA, Amaral RT, Teixeira CC, Souza ACS, Borges NR. Implantação da Comissão da Qualidade e Segurança do Paciente em Instituição Hospitalar: relato de experiência. *REAS*. 2019; 11(7):e618.
5. Martins C, Amorim MCS, Cunha EN, Ferraz MR. Comissões Hospitalares: a produção de indicadores de gestão hospitalar. *RGSS*. 2012; 1(1): 97-107.
6. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. [acesso em 10 maio 2022]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19431.htm
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998. [acesso em 16 maio 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 48 de 02 de junho de 2000. [acesso em 16 maio 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0048_02_06_2000.html
9. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.638/2002. [acesso em 22 maio 2022]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2002/1638>
10. Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro. Resolução nº 41/1992. [acesso em 22 maio 2022]. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/RJ/1992/41_1992.pdf

11. Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro. Resolução nº 282/2016. [acesso em 25 maio 2022]. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/RJ/2016/282_2016.pdf
12. Giroti ALB, Ferreira AM, Rigotti MA, Sousa AFL, Frota OP, Andrade D. Hospital infection control programs: assessment of process and structure indicators. *Rev Esc Enferm USP*. 2018; 52:e03364.
13. Lamblet LCR, Padoveze MC. Comissões de Controle de Infecção Hospitalar: perspectiva de ações do Conselho Regional de Enfermagem. *Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit*. 2018; 7(1):29-42.
14. Boszczowski I. Comissões de controle de infecção hospitalar em tempos de pandemia. In: Santos AO, Lopes LT. (Orgs.). Acesso e cuidados especializados. v.5. Coleção COVID-19. Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2021. pp.148-163.
15. Ferreira KLP, Oliveira Júnior LB, Sérgio Ferreira AS, Baesso Junior C, Cupolilo SMN, Almeida TA, Sousa BF. A Comissão de Revisão de Óbitos e sua importância na Gestão em Saúde: estudo dos óbitos dos pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora ocorridos entre os anos de 2009 e 2012. *HU rev*. 2016; 42(1):61-65.
16. Kucharski AR, Manduca FC, Marks P, Golin EN, Witczak LZ, Bastiani G et al. Implantação da comissão de óbitos no hospital vida e saúde de Santa Rosa/RS - relato de experiência. In: Mattos SM, Freire KA. (Orgs.). Atenção interdisciplinar em saúde 2. Ponta Grossa: Atena Editora, 2019. pp.52-56.
17. Andrade MVG. Cartilha para orientação do profissional da saúde: a importância da Comissão de Revisão de Prontuário do Paciente. São Cristóvão: Edição do autor, 2020.
18. Issa Neto N, Issa MRN, Pedrosa LGO, Moreira LL, Mendes TAR, Fernandes ML. Qualidade do prontuário médico e concordância entre suas informações e a causa básica da morte registrada na Declaração de Óbito em hospital de Belo Horizonte. *Rev Med Minas Gerais* 2020; 30: e-3002.

LUXAÇÃO DE OMBRO: TÉCNICAS DE REDUÇÃO E RISCO DE COMPLICAÇÃO

SHOULDER LUXATION: REDUCTION TECHNIQUES AND RISK OF COMPLICATION

Fernando G. Silva¹; Marco Antonio N. Mibielli²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. nandogomes.fl1@hotmail.com.

²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A luxação do ombro causa um quadro álgico intenso e risco de lesões neurovasculares. Trata-se de uma emergência ortopédica que necessita de tratamento precoce através da redução da luxação. Existem inúmeras técnicas para redução, cuja escolha poderá variar de acordo com o profissional e com as características do paciente. Em geral, a maioria das luxações no ombro é tratada em unidades de emergência, onde nem sempre se encontra o médico ortopedista, sendo o conhecimento em reduzir a luxação uma competência importante para todos os médicos desse setor. **Objetivos:** Primário: Identificar as técnicas mais eficazes de redução de luxação de ombro. Secundários: Avaliar o risco de complicações em função do tempo da luxação até sua redução e durante a tentativa de redução da luxação. Metodologia: Revisão da literatura de artigos científicos publicados no período de 2017 a 2022. **Resultados:** Foram identificadas mais de 20 diferentes técnicas, sendo selecionadas oito como as mais utilizadas: Método hipocrático; Método de Kocher; Método de Milch; Técnica de Stimson; Método de Bokor-Billman; Método de rotação externa de Leidlmeyer; Manobra de Spaso; e Manobra de Prakash. Um método ideal de redução deve ser simples, facilmente reproduzível, relativamente indolor, que possa ser realizado sem sedação ou anestesia e com mínima ou nenhuma complicação adicional. **Conclusão:** Sugere-se a escolha de técnicas que não envolvam tração, evitando complicações neurovasculares, como a manobra de Prakash, que é segura, simples, de fácil aplicação, não necessita de sedação, podendo ser praticada por um único profissional, sem especialidade ortopédica, no departamento de emergência. **Descritores:** “Luxação do ombro”, “terapêutica”, “emergência”.

ABSTRACT

Introduction: Shoulder dislocation causes intense pain and risk of neurovascular injuries. It is an orthopedic emergency that requires early treatment by reducing the dislocation. There are numerous techniques for reduction, the choice of which may vary according to the professional and the characteristics of the patient. In general, most shoulder dislocations are treated in emergency units, where the orthopedic doctor is not always present, and knowledge in reducing dislocation is

an important competence for all doctors in this sector. **Aim:** Primary: Identify the most effective shoulder dislocation reduction techniques. Secondary: Assess the risk of complications as a function of the time from dislocation until its reduction and during the attempt to reduce the dislocation. **Methodology:** Literature review of scientific articles published from 2017 to 2022. Results: More than 20 different techniques were identified, eight being selected as the most used: Hippocratic method; Kocher's method; Milch's method; Stimson technique; Bokor-Billman method; Leidlmeier external rotation method; Spaso Maneuver; and Prakash Maneuver. An ideal method of reduction should be simple, easily reproducible, relatively painless, that can be performed without sedation or anesthesia and with minimal or no additional complications. **Conclusion:** We suggest choosing techniques that do not involve traction, avoiding neurovascular complications, such as the Prakash maneuver, which is safe, simple, easy to apply, does not require sedation, and can be performed by a single professional, without orthopedic expertise, in the emergency department. **Keywords:** "Shoulder dislocation", "therapeutics", "emergency".

INTRODUÇÃO

A luxação do ombro (ou glenoumeral), perda de contato entre cabeça do úmero e cavidade glenoide, é uma emergência ortopédica que apresenta um quadro algíco intenso e necessita de tratamento precoce, ou seja, o reposicionamento da estrutura deslocada. Sua incidência na população geral varia de 15-25 casos a cada 100.000 pessoas no ano, sendo a luxação anterior do ombro a mais comum. Para tratamento são descritas técnicas de redução com resolutividade para maioria dos casos de luxação do ombro, não sendo observados danos importantes a estruturas nervosas.¹

Aproximadamente 75% das luxações de ombro ocorrem nas atividades esportivas, na natureza (escalada, esqui, caiaque, corrida em trilha, mountain bike, rafting e caminhadas) e em treinamento militar, algumas das quais podem ser adequadamente diagnosticadas e tratadas fora do ambiente hospitalar. Logo, jovens atletas e membros das forças armadas são vistos como tendo risco aumentado no desenvolvimento de lesões no ombro, quando comparados à população em geral. Menos de 1% dos pacientes jovens (<30 anos) com luxação anterior do ombro sofrem fratura concomitante. Portanto, sugere-se que a redução deva ser realizada no momento (ou o mais próximo) em que ocorre o trauma para diminuir o risco de desenvolver complicações neurovasculares, além de reduzir o número de radiografias pré-redução de pacientes jovens em 40%.²

A luxação do ombro corresponde a 60% de todas as principais luxações articulares que ocorrem no mundo inteiro. Existem várias técnicas de redução descritas na literatura, com graus variados de sucesso. No entanto, essa descrição de um grande número de técnicas diz, por si só, que nenhum método é sempre eficaz e que se deve conhecer mais de uma técnica.³

A maioria das luxações no ombro é tratada em unidades de emergência, onde nem sempre se encontra o médico ortopedista, sendo essa, portanto, uma competência importante para todos os médicos desse setor. É notório que o conhecimento de técnica de redução de luxação de ombro

é essencial na formação médica, o que traz benefício direto para pacientes que apresentam tais lesões, diminuindo o tempo de quadro algico intenso, diminuindo a exposição à radiação e risco de complicação a nível nervoso.²

Para o diagnóstico e tratamento da luxação de ombro é importante o conhecimento médico e de anatomia, além de semiologia e interpretação de imagem radiológica. As técnicas de redução usam rotação, tração e/ou alavanca, e o profissional de saúde deve ser conhecedor das mesmas e ter capacidade de avaliar a posição da cabeça do úmero em relação a cavidade glenoide, para que o sucesso do procedimento seja atingido. Acrescenta-se a isso a utilização de analgesia intra-articular como uma alternativa de redução do quadro algico e melhora o conforto do paciente durante execução da manobra, de modo a não ficar restrito apenas ao uso de medicação analgésica nevousa e evitar a necessidade de sedação.^{3,4}

Portanto, ao reconhecer a luxação do ombro como uma emergência ortopédica que causa quadro algico intenso para os pacientes, somado ao risco de complicação por prejuízo neurovascular em detrimento de uma demora entre ocorrência da lesão e sua redução, se torna de grande importância o conhecimento de técnicas de manobras para reposicionamento da articulação.⁵

OBJETIVOS

Objetivo primário: Identificar as técnicas mais eficazes de redução de luxação de ombro.

Objetivos secundários: Avaliar o risco de complicações em função do tempo da luxação até sua redução. Avaliar o risco de complicação durante a tentativa de redução da luxação.

MÉTODOS

A metodologia do estudo é a revisão da literatura, com o uso de materiais bibliográficos de conteúdo empírico e teórico. Para o levantamento das informações foram escolhidos artigos científicos publicados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Institutes of Health (MEDLINE/PubMed) e na Cochrane Library.

Foram utilizadas combinações com o operador booleano AND entre os seguintes Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): Shoulder dislocation, Therapeutics, Emergency. Para selecionar as produções científicas, os critérios de inclusão foram: artigos de revisão, clínicos, relatos de experiência e observacionais que contemplassem os objetivos desta revisão, publicados no período de 2017 a 2022, em português e inglês. Os critérios de exclusão foram aplicados durante a leitura dos resumos dos artigos disponibilizados nas bases de dados, sendo excluídos aqueles que não apresentassem informações sobre técnicas de redução de luxação de ombro ou sobre os riscos envolvidos no uso dessas técnicas ou, ainda, sobre os riscos relacionados com a demora na redução da luxação.

A busca dos artigos ocorreu nos meses de fevereiro a maio de 2022. Primeiramente, realizou-se a leitura do título e resumo do material encontrado em cada busca, após aplicados os critérios de inclusão e, mediante critérios de exclusão, foram selecionadas 16 publicações para

formulação da presente revisão bibliográfica.

RESULTADOS

O tratamento da luxação do ombro consiste em restaurar, o mais rápido possível, a posição correta da cabeça do úmero em relação à cavidade glenoide. No entanto, alguns casos de luxação, devido às relações anatômicas, podem ser mais complicados por envolverem danos nos ramos do plexo braquial, o que ocorre mais comumente quando há demora na procura de tratamento.¹

As lesões do plexo braquial são consideradas as mais raras, mas ao mesmo tempo as mais graves complicações da luxação do ombro. Os sintomas variam de enfraquecimento transitório ou sensação de formigamento do membro superior a paralisia permanente total do membro associada a dor crônica e incapacidade. Características como maior idade do paciente, maior energia do trauma inicial e maior tempo desde a luxação até sua redução têm sido postulados como fatores de risco relacionados com o surgimento e a gravidade dessas lesões. No entanto, com a redução da luxação, a lesão do plexo braquial costuma se resolver espontaneamente, na maioria dos pacientes. Quando isso não ocorre, o tratamento cirúrgico pode ser necessário.⁶

Existem variadas técnicas de redução, além de modificações das mesmas, podendo-se citar as seguintes, mas não se resumindo apenas a estas:

- 1) Método hipocrático (ou de Hipócrates): envolve tração aplicada ao braço em 45° de abdução, com um lençol ou pé colocado na axila para fornecer contração. É realizado com o paciente em decúbito dorsal, preferencialmente no solo. O clínico fica no lado afetado, apoiando o paciente no chão, colocando o pé na axila do paciente e aplicando tração longitudinal no membro afetado, de flexão para frente. Porém, coloca o plexo braquial, vasos axilares e cabeça do úmero em risco significativo de lesão.^{2,7}
- 2) Método de Kocher: é a técnica mais antiga, descrita em uma pintura de parede egípcia datada de 1200 aC. No entanto, na literatura médica foi descrita por Theodore Kocher em 1870. É feita com o paciente em decúbito dorsal no leito. O clínico coloca uma mão no cotovelo do braço afetado e a outra mão no punho do paciente. O cotovelo é flexionado a 90°. O braço do paciente é aduzido contra o corpo. O médico então usa um braço para girar externamente o antebraço até que haja resistência (aproximadamente 60-70°). O braço é aduzido até que ocorra a redução. Se não ocorrer, o braço do paciente é elevado em flexão para frente. Finalmente, o antebraço do paciente é girado internamente com a mão afetada colocada no ombro contralateral do paciente. Esta técnica tem sido amplamente estudada na literatura com taxas de sucesso que variam de 68% a 100%.⁸
- 3) Método de Milch: a técnica original não envolvia nenhuma tração, mas isso foi adicionado na maioria das modificações modernas. É realizada com o paciente em uma cama em decúbito dorsal ou com a cabeceira da cama elevada em 30°. O clínico coloca uma mão na axila do ombro deslocado do paciente. O profissional palpa a cabeça do úmero e coloca os dedos na superfície medial do úmero deslocado. Então, usa a outra mão para agarrar o punho do braço afetado do paciente e abduzir suavemente o braço para uma posição acima da cabeça. Enquanto

abduz o braço, o clínico aplica uma pressão firme na cabeça do úmero em direção medial e ascendente. Uma vez que o braço esteja totalmente abduzido, ele é girado externamente e uma tração suave em linha é aplicada. Após a realocação do ombro, o braço é suavemente aduzido, abaixado e colocado em imobilização. As taxas de sucesso com esta técnica variaram de 69,2% a 100% sem nenhuma complicação relatada.⁸

- 4) Técnica de Stimson: paciente é colocado de bruços, com o braço afetado pendurado em flexão para frente e um peso é aplicado ao braço estendido (no punho).^{2,4} O ombro afetado deve ficar pendurado na lateral da mesa em 90° de flexão para frente. Um peso de 2,25 a 6,75 kg é preso ao punho para que não cause comprometimento neurovascular (ou seja, o paciente não deve manter o peso ativamente). Se houver alguma preocupação sobre o paciente deslizar para fora da mesa, uma cinta estabilizadora deve ser colocada ao redor de seu torso.⁷
- 5) Método de Bokor-Billman: descrita em 2015, nessa técnica, que segue cinco etapas, a cabeça do úmero é girada em uma posição para maximizar a chance de deslizar sobre a borda da escápula, enquanto o paciente permanece sentado em uma posição reta.² Primeiro, o paciente senta-se ereto contra uma superfície firme para minimizar os movimentos da parte superior do corpo. Em seguida, o médico segura o punho do paciente com uma mão e o cotovelo com a outra. O cotovelo é flexionado a 90° e o úmero é movido a 90° de flexão para frente. Permanecendo em flexão, o cotovelo é aduzido até atingir a linha média do corpo. Por fim, o cotovelo é girado internamente evitando quaisquer outras mudanças de posição. Se verifica uma leve resistência em 25-30° de rotação. Quando isso ocorrer, aplica-se uma pressão suave e constante para superar essa resistência. A redução normalmente ocorrerá em 30° de rotação interna. Essa técnica é bem-sucedida, apresentando 100% de sucesso em estudos que a utilizaram, porque move a cabeça do úmero para onde a tuberosidade maior é menor e, portanto, tem maior chance de deslizar sobre a borda glenoide. É simples e pode ser executada por um único clínico.⁸
- 6) Método de rotação externa de Leidlmeyer: rotação externa do braço aduzido no ombro e fletido no cotovelo.⁴ É realizada com o paciente em decúbito dorsal e o clínico em pé do lado afetado. O ombro é posicionado em adução e rotação interna, com o cotovelo dobrado a 90°. O clínico aplica leve tração longitudinal inferior ao úmero com a mão colocada perto do cotovelo enquanto gira externamente o ombro com a outra mão colocada perto do punho. Quando a resistência é atingida ou o desconforto do paciente é muito alto, o clínico faz uma pausa e espera que os músculos se ajustem e relaxem e, em seguida, continua a rotação externa.⁷
- 7) Manobra de Spaso: é realizada com o paciente deitado em decúbito dorsal e um ou dois médicos de pé, próximo ao ombro afetado, sendo preferível dois médicos. O clínico primário traz o ombro afetado a 90° de flexão para frente. Em seguida, aplica tração longitudinal anterior e uma força de rotação externa. Se disponível, um assistente aplica uma força estabilizadora na clavícula do paciente para evitar que o médico principal levante o torso do paciente da mesa.⁷
- 8) Manobra de Prakash: técnica publicada em 2018, onde o paciente fica em posição sentado, em uma cama ou cadeira com encosto ou, ainda, encostado em uma parede para fixar a escápula.

O cirurgião segura o cotovelo do paciente com uma mão e o punho com a outra (Figura 1A). Não é feita nenhuma tentativa para aduzir ou abduzir o ombro. A rotação externa gradual e suave do ombro é feita na posição da deformidade até o seu paralelo ao plano coronal (Figura 1B), sendo essa etapa crucial, com a força de rotação externa sendo mantida por mais de um minuto. Durante esta etapa, recomenda-se envolver o paciente em alguma conversa para reduzir sua apreensão. Após a rotação externa sustentada, o braço é gradualmente aduzido até que o cotovelo passe sobre o corpo e, em seguida, gira-se o braço internamente para que a mão toque o ombro oposto. Por fim, o ombro reduz sem qualquer ruído (Figuras 1C e D).^{3,9}

Figura 1: Manobra de Prakash



Legenda: (A) Segure o cotovelo com uma mão e o antebraço com a outra na posição de deformidade sem adução ou abdução. (B) Gire suavemente o braço externamente até que fique quase paralelo ao corpo, esta posição é mantida por mais ou menos um minuto. (C) Aduzir gradualmente o membro até que a ponta do cotovelo passe sobre o corpo. (D) O braço é girado internamente de forma que a mão toque o ombro oposto o que confirma a redução. Fonte: Anjum et al.³

É essencial que os médicos de setores de emergência estejam familiarizados com várias técnicas de redução diferentes, caso a tentativa inicial de redução não seja bem-sucedida ou as características específicas do paciente limitem a capacidade de realizar determinadas técnicas.⁸

A analgesia geralmente é utilizada na maioria dos pacientes que utilizam técnicas que envolvem tração, podendo se citar três tipos diferentes de terapia analgésica: 1-droga (uso único de Fentanil); 2-drogas (Midazolam como sedativo, Cetamina ou Fentanil como anestésico); e 3-drogas (Midazolam como sedativo, Cetamina e Fentanil como anestésico).² No entanto, um método ideal de redução de luxação deve ser simples, facilmente reprodutível, relativamente indolor, que possa ser realizado sem sedação ou anestesia e com mínima ou nenhuma complicação adicional. A escolha da manobra dependerá do cirurgião ou médicos assistentes e do ambiente ou local de trabalho.³

Dentre os métodos existentes, um dos mais antigos e utilizados é o de Hipócrates, que usa tração e contra-manobras de tração. Uma série de variações modernas dessa técnica, e outras semelhantes, ainda é amplamente utilizada hoje. No entanto, essas variações necessitam ser

realizadas com analgesia e/ou sedação e a maioria requer um assistente. Essas técnicas também podem resultar em algum grau de complicações, sendo as neurovasculares as mais comuns. Consequentemente, tem sido dada preferência para o uso de técnicas mais modernas, que evitem o uso de tração.³

Outra preocupação importante é que há o risco de haver fratura associada a luxação do ombro, como fratura da tuberosidade, cuja extensão para o colo do úmero pode ocorrer durante a manipulação fechada de redução da luxação. Portanto, se houver essa suspeita, é essencial a realização de exames de imagem.⁵ O estudo de Pan et al.¹⁰, por exemplo, identificou 21 casos de fraturas iatrogênicas pós-redução, maioria de mulheres com 60 anos ou mais, com fraturas da tuberosidade maior.

Da mesma forma, uma fratura do colo do úmero pode ser deslocada com redução, levando a piores resultados do paciente, como necrose avascular da cabeça do úmero.⁷ Por outro lado, em pacientes com fraturas concomitantes ou em pacientes idosos, a falha da redução pode ocorrer na ausência de sedação. Consequentemente, recomenda-se a administração de sedativos ou anestesia nesses pacientes, para evitar esse risco.¹¹ Após realizada a redução, a maioria dessas lesões é tratada com imobilização do braço lesionado em tipoia ou órtese por algumas semanas, seguida de exercícios.¹²

O tempo de imobilização após a redução da luxação é uma questão importante, exigindo um período variável para a reabilitação, ou seja, para a restauração do arco de movimento e para o fortalecimento da musculatura ao redor dessa articulação. Esse período é fundamental, pois quando a luxação ocorre, é comum que haja o que se denomina como lesão de Bankart, que é uma lesão na porção anteroinferior do lábio glenoidal e da margem inferior da fossa glenoidal, onde estão inseridos os ligamentos glenoumerais, que conferem boa parte da estabilidade dessa articulação. Se essa lesão cicatrizar, o que geralmente ocorre até 50 a 80% dos casos, diminui o risco de recidiva da luxação. Devido a isso, é essencial que haja esse tempo de imobilização, porém ainda não há consenso na literatura sobre qual o tempo e a posição ideal para imobilização do ombro e como isso influencia na cicatrização labial.¹³

De qualquer forma, nos casos negligenciados, onde não há procura por assistência médica ou em sua demora, podem ocorrer as já citadas complicações neurovasculares, em especial as lesões no plexo braquial. Se a luxação entrar em cronicidade, pode gerar perda óssea da glenoide ou do úmero, cápsulas contraídas e deficiência do manguito rotador. Seu tratamento tem variado desde redução aberta, enxerto ósseo e artroplastia para luxação crônica posterior, até redução aberta, reparo capsular e artroplastia para luxação crônica anterior.¹⁴

Outro risco, porém, mais raro, é o de lesão na artéria axilar, com conseqüente compressão de plexo braquial, que pode ter manifestações clínicas bastante variadas. Menos de 1% dos casos de luxação de ombro apresentam complicações vasculares, mas, se ocorrer lesão da artéria axilar, a incidência de lesão conjunta do plexo braquial é de 27% a 44%. Nesses casos, é fundamental o diagnóstico precoce, para evitar complicações mais graves, como a lesão neurológica. Também podem ocorrer complicações tardias, como a formação de um pseudoaneurisma. Essas podem ocorrer em conseqüência de lesões da camada íntima ou média arterial, sendo comum que passem

despercebidas, já que seus sintomas iniciais são mínimos ou até transitórios. O sinal mais precoce, que pode ser diagnosticado antes da redução, é uma alteração do pulso radial ou braquial.¹⁵

Uma questão a ser levada em consideração no tratamento são os casos de relaxação do ombro. O estudo realizado por Kao et al.¹⁶ analisou os dados de 1.074 pacientes que tiveram luxação do ombro, constatando que após a primeira luxação, pacientes do sexo masculino e pacientes mais jovens apresentaram maiores taxas de recorrência. No entanto, após a segunda luxação do ombro, todos os grupos compartilharam uma alta taxa de relaxação semelhante, independentemente da idade ou sexo. Portanto, o tratamento cirúrgico deve ser considerado para pacientes com múltiplos episódios de luxação do ombro.

DISCUSSÃO

Ao se analisar estudos que apresentam resultados clínicos do uso das técnicas de redução da luxação de ombro, observa-se que os autores recomendam que seja feita a redução precoce, pois geralmente não há complicações. Um desses estudos é o de Pękala et al.¹, no qual os pesquisadores analisaram os resultados de 424 pacientes com luxação de ombro. Destes, 217 necessitaram de internação, devido a incapacidade de reposicionamento da articulação. Nos demais casos, onde foi feita a redução, todos foram bem-sucedidos, não havendo impacto em nervos nem aumento da complicação neurológica relacionada ao reposicionamento do ombro.

Prakash⁹ desenvolveu uma técnica nova, publicada oficialmente em 2018, que não requer analgesia ou anestesia, assistentes ou tração, é reproduzível e ainda proporciona redução em quase todos os casos. O método foi desenvolvido anos antes e aplicado em dezenas de pacientes com 100% de sucesso, incluindo luxações atrasadas em até três meses. O autor publicou um vídeo no YouTube em 2016, explicando a técnica e, desde então mais de 20 mil luxações de ombro foram reduzidas em vários centros do mundo com facilidade, sem anestesia e com sucesso reproduzível em todos os casos. O autor, então, publicou seus primeiros resultados com 147 pacientes em uma publicação em 2018.

Anjum et al.³ utilizaram a manobra de Prakash em 61 pacientes com luxação de ombro. Os resultados demonstraram que essa técnica foi eficaz na primeira tentativa em 58 pacientes (95,08%), sendo que os três restantes foram reduzidos em uma segunda tentativa pela mesma técnica. Em nenhum caso foi utilizado sedativo, pré-medicação ou anestesia. O tempo médio de redução foi de $130,5 \pm 25,8$ segundos. Não ocorreu nenhuma complicação, o que comprova a segurança da técnica, que foi aplicada por residentes no departamento de emergência do hospital do estudo.

Mackenzie et al.⁵ revisaram prontuários de 188 luxações de ombro associadas a fraturas da tuberosidade, com o objetivo de estabelecer a segurança da redução nesses casos. As técnicas de redução utilizadas foram o método de Kocher em 23 pacientes, Milch em 20, hipocrático em seis, Spasso em um e as demais 138 não apresentavam o método documentado. Os pesquisadores verificaram que a redução fechada sob sedação no setor de emergência foi bem-sucedida em 162 casos (86%). Na apresentação, 35 (19%) pacientes apresentaram lesão nervosa, dos quais

29 (90%) resolveram espontaneamente. Nos 26 casos que não foram bem-sucedidos, 22 (11%) falharam na redução fechada sob sedação e, posteriormente, foram para o centro cirúrgico, onde 6 (3%) foram considerados inadequados para manipulação no setor de emergência. Duas fraturas iatrogênicas ocorreram durante a manipulação, uma no pronto-socorro e outra no centro cirúrgico. Portanto, o risco de propagação iatrogênica da fratura para o colo proximal do úmero foi de 0,5% se a redução fosse realizada na emergência e 1% no total. Os autores concluíram que a redução fechada das luxações de ombro com fraturas da tuberosidade na emergência é segura, com taxa de fratura iatrogênica de 1%. No entanto, essas lesões devem ser tratadas por pessoas com experiência adequada, e após duas incidências radiográficas. Nos casos em que há ambiguidade sobre a integridade do colo do úmero, a redução deve ser adiada até que uma tomografia computadorizada (TC) multiplanar seja obtida.

Estudos de revisão sistemática e/ou meta-análise também corroboram esses resultados, ao reunirem dados de estudos clínicos e relatos de caso sobre a redução da luxação de ombro. O estudo realizado por Fennelly et al.², por exemplo, avaliou quatro artigos, cujos pacientes totalizam 181 luxações de ombro que foram reduzidas precocemente, onde nenhum deles teve algum tipo de complicação imediata após a redução pré-hospitalar e não houve eventos adversos subsequentes documentados, independentemente da técnica utilizada. Segundo os autores, logo em seguida à redução precoce, observou-se a resolução imediata dos sintomas neurológicos. Ainda, informam que a taxa de sucesso na primeira tentativa, quando realizada por profissionais qualificados, variou de 72,3% a 94,9%, o que comprova a importância de os médicos dos setores de urgência e emergência serem capacitados para a realização dessas técnicas.

CONCLUSÕES

Pelos dados obtidos por essa pesquisa, ao se avaliar o risco-benefício da tentativa de redução precoce da luxação de ombro, concluiu-se que é preferível optar pela execução da manobra, pois tanto em caso de fratura de tuberosidade associada ou na perspectiva de possível prejuízo para plexo braquial, a incidência de complicações é mínima comparado ao sucesso de redução da luxação. Logo, o benefício costuma ser superior ao risco.

Esse estudo considera a luxação de ombro uma lesão que deve ser conhecida pelo médico que atua em qualquer unidade hospitalar, junto as possíveis manobras de redução, independentemente de especialização em ortopedia. Considera-se que a tentativa de redução dessa luxação deve ser executada o mais precocemente, para alívio do quadro álgico e diminuição do risco de complicações neurovasculares.

Em relação a escolha da técnica, sugere-se preferenciar o uso daquelas que não envolvam métodos de tração, evitando o risco de complicações neurovasculares, como a manobra de Prakash, que é segura, simples, de fácil aplicação, não necessita de sedação ou de auxiliar, podendo ser praticada por um único profissional, sem especialidade ortopédica, no departamento de emergência. Essa técnica vem se mostrando muito promissora, podendo-se tornar a primeira opção de escolha para redução da luxação de ombro. Mas, para isso, se fazem necessários mais estudos sobre sua

aplicação, com grupos maiores, randomizados e com grupo controle, além de um período de acompanhamento dos pacientes para verificar se houve recorrência da luxação.

REFERÊNCIAS

1. Pękala P, Jarzyński T, Baranowska A. Shoulder dislocation - analysis of cases and neurological complications. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Jun 17;48(285):184-187.
2. Fennelly JT, Goubault L, Neal-Smith G, Pradhan A, Gade V, Baxter JA. A systematic review of pre-hospital shoulder reduction techniques for anterior shoulder dislocation and the effect on patient return to function. *Chin J Traumatol*. 2020 Oct;23(5):295-301.
3. Anjum R, Pathak S, Sharma AR, Aggarwal J, Sharma A, Pruthi V, Chaudhary AK. Reducing shoulder dislocation without anaesthesia or assistant: Validation of a new reduction manoeuvre. *Chin J Traumatol*. 2019 Oct;22(5):274-277.
4. Pescatore R, Nyce A. Managing shoulder injuries in the emergency department: Fracture, dislocation, and overuse. *Emerg Med Pract*. 2018 Jun;20(6):1-28.
5. Mackenzie SP, Hackney RJ, Crosbie G, Ruthven AKB, Keating JF. Closed reduction of glenohumeral dislocations with associated tuberosity fracture in the emergency department is safe. *Injury*. 2021 Mar;52(3):487-492
6. Gutkowska O, Martynkiewicz J, Urban M, Gosk J. Brachial plexus injury after shoulder dislocation: a literature review. *Neurosurg Rev*. 2020 Apr;43(2):407-423.
7. Wright CJ, Brandon BA, Reisman EJ. Closed-reduction techniques for glenohumeral-, patellofemoral-, and interphalangeal-joint dislocations. *J Athl Train*. 2020 Jul 15;55(8):0.
8. Gottlieb M. Shoulder Dislocations in the Emergency Department: A Comprehensive Review of Reduction Techniques. *J Emerg Med*. 2020 Apr;58(4):647-666.
9. Prakash L. A new method for reduction of shoulder dislocations. *Ortho Surg Ortho Care Int J*. 2018;1(3):1-5.
10. Pan X, Yao Y, Yan H, Wang J, Dai L, Qu X, Fang Z, Feng F, Zhou Y. Iatrogenic fracture during shoulder dislocation reduction: characteristics, management and outcomes. *Eur J Med Res*. 2021 Jul 12;26(1):73.
11. Furuhashi R, Kamata Y, Matsumura N, Kono A, Morioka H. Risk factors for failure of reduction of anterior glenohumeral dislocation without sedation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Feb;30(2):306-311.
12. Braun C, McRobert CJ. Conservative management following closed reduction of traumatic anterior dislocation of the shoulder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 10;5(5):CD004962.
13. Rosa JRP, Checchia CS, Miyazaki AN. Instabilidade anterior traumática do ombro. *Rev. Bras. Ortop*. 2017 Sep-Oct; 52(5):513-520.
14. Sahu D, Rathod V, Phadnis A, Shyam A. Results and complications of head-preserving techniques in chronic neglected shoulder dislocation: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Mar;30(3):685-694.
15. Schumann DR, Superti MJ, Seyboth FC, Jacomei GE. Lesão de plexo braquial secundária a

pseudoaneurisma de artéria axilar após luxação glenoumeral: relato de caso. Rev. Bras. Ortop. 2017 Jul-Aug; 52(4):491-495.

16. Kao JT, Chang CL, Su WR, Chang WL, Tai TW. Incidence of recurrence after shoulder dislocation: a nationwide database study. J Shoulder Elbow Surg. 2018 Aug;27(8):1519-1525.

IMPACTO CLÍNICO DA ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS GUIADA PELA VVS APÓS DUODENOPANCREATECTOMIA

*THE CLINICAL IMPACT OF THE SVV GUIDED FLUID ADMINISTRATION
REGIMEN AFTER PANCREATICDUODENECTOMY*

Jacqueline L. G. Serra¹; Daniel Negrini²

¹Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: a duodenopancreatectomia está associada a alta morbidade pós-operatória. Muitos fatores pré-cirúrgicos não modificáveis constituem risco para tal. Não está claro se um regime intraoperatório de reposição de fluidos direcionado por metas possa diminuir as complicações pós-operatórias quando comparado com as práticas mais comumente utilizadas para o mesmo fim. Nossa hipótese é que o uso da administração de fluidos guiado pela variação do volume sistólico (VVS) venha a ser um preditor independente na redução de complicações pós duodenopancreatectomia. **Objetivos:** comparar os resultados pós-operatórios de curto prazo de pacientes que receberam um regime de fluidos com ou sem utilização da VVS no intraoperatório para determinar seu impacto clínico após duodenopancreatectomia. **Métodos:** estudo de coorte retrospectiva, através da análise de prontuários do serviço de cirurgia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle de pacientes submetidos à duodenopancreatectomia. Foram colhidas informações em formulário estruturado onde constaram as diferentes variáveis de análise. Também foram coletados dados sobre a textura do parênquima pancreático e o tamanho do ducto pancreático. **Resultados:** As características basais, demográficas e intraoperatórias foram semelhantes entre os grupos VVS e não-VVS. Na análise multivariada, o uso da orientação VVS foi significativamente associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias (OR=0,48; IC 95%: 0,25–0,91; p=0,025), mesmo após ajuste para covariáveis significativas, como uso perioperatório de peridural, textura do parênquima da glândula pancreática e diâmetro do ducto pancreático. **Conclusões:** a administração intraoperatória de fluidos guiada pela VVS está associada a uma menor taxa de complicações após duodenopancreatectomia. **Descritores:** variação do volume sistólico (SVV), duodenopancreatectomia, resultados, fluidos intraoperatórios.

ABSTRACT:

Introduction: pancreatoduodenectomy is associated with high postoperative morbidity. Many non-modifiable pre-surgical factors pose a risk for this. It is unclear whether a goal-directed intraoperative fluid replacement regimen can decrease postoperative complications when compared to more commonly used practices for the same purpose. Our hypothesis is that the use of fluid administration guided by the variation in stroke volume (SVV) will be an independent predictor in the reduction of complications after pancreatoduodenectomy. **Aims:** To compare the short-term postoperative outcomes of patients who received a fluid regimen with or without intraoperative SVV use to determine its clinical impact after pancreatoduodenectomy. **Methods:** a retrospective cohort study, through the analysis of medical records of the surgery service of the Hospital Universitário Gaffrée e Guinle of patients submitted to pancreatoduodenectomy. Information was collected in a structured form containing the different variables of analysis. Data on the texture of the pancreatic parenchyma and the size of the pancreatic duct were also collected. **Results:** Baseline, demographic, and intraoperative characteristics were similar between SVV and Non-SVV groups. In the multivariate analysis, the use of SVV guidance was significantly associated with fewer postoperative surgical complications (OR=0.48; 95% CI: 0.25–0.91; p=0.025), even after adjusting for significant covariates, such as perioperative use of epidural, pancreatic gland parenchyma texture and diameter of the pancreatic duct. **Conclusions:** intraoperative fluid administration guided by the SVV is associated with a lower rate of complications after pancreatoduodenectomy. **Keywords:** stroke volume variation (SVV), pancreatoduodenectomy, results, intraoperative fluids.

INTRODUÇÃO:

A duodenopancreatocomia é o tratamento padrão para tumores pancreáticos e periampulares (1), apesar de estar associada à alta morbidade pós-operatória (cujas taxas de complicações variam de 35 a 58%), e mortalidade perioperatória variando cerca de 2 a 4% nos centros de referência (2). Devido a sua alta morbidade, uma abordagem multidisciplinar torna-se obrigatória para que sejam alcançados resultados favoráveis (3).

Um regime de administração intraoperatória liberal de fluidos é conhecido pela sua associação a taxas mais altas de complicações em cirurgia colorretal, como por exemplo, vazamento de anastomoses, edema e hipóxia tecidual (4). Por outro lado, foi relatado que estados hipovolêmicos estão relacionados a eventos relacionados à isquemia, como a insuficiência renal aguda (5). No cenário da cirurgia pancreática, não está claro se um regime intraoperatório de fluidos direcionado por metas está associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias, uma vez que os estudos anteriores são controversos e difíceis de comparar, visto que a definição do que foi considerado como um regime de fluidos mais restritivo ou liberal não foi objetivo nem individualizado (6,7).

Nos últimos anos, evidências emergentes mostraram que a reposição volêmica intraoperatória deve ser guiada por medidas mais objetivas de perfusão em tempo real e/ou volume adequado para cada paciente. Desde então, o uso da variação do volume sistólico (VVS) tem

sido cada vez mais implementada devido ao seu uso simples, precisão e invasividade mínima. A abordagem baseia-se nas alterações do volume sistólico (VS) durante as alterações da pré-carga cardíaca provocadas pela ventilação mecânica com pressão positiva (8). Sob ventilação mecânica com pressão positiva, durante a inspiração, a pressão intrapleural aumenta e o gradiente de pressão venosa é reduzido. Isso causa uma redução da pré-carga do ventrículo direito (VD) do paciente. Além disso, a pós-carga do VD é aumentada devido ao aumento da pressão transpulmonar. O resultado é uma redução no volume sistólico do VD levando a um volume de enchimento ventricular esquerdo reduzido (9).

Deste modo, o débito cardíaco é finalmente reduzido., atingindo seu mínimo durante a fase expiratória. A amplitude dessas alterações é maior se o paciente estiver em um estado de baixo volume. Portanto, a VVS pode ser utilizada para se observar uma variação do fluxo arterial em um traçado de pressão arterial invasiva (PAI), sugerindo que o paciente encontra -se em um estado de baixo volume se beneficiando nesse caso de mais fluidos (9)

Diferentes tipos de monitorização, incluindo cateter de artéria pulmonar e ecocardiografia, foram usados anteriormente para avaliação em tempo real das necessidades de volume intraoperatório do paciente (10). A VVS é promissora por ser altamente precisa, menos invasiva e simples de usar quando comparada a outras ferramentas amplamente utilizadas anteriormente.

OBJETIVOS:

Comparar os resultados pós-operatórios de curto prazo de pacientes que receberam um regime de fluidos com ou sem utilização intraoperatória da variação do volume sistólico para determinar o impacto clínico da orientação por VVS na duodenopancreatectomia.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectiva, através da análise de 233 prontuários de pacientes submetidos à duodenopancreatectomia eletiva no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019 do serviço de cirurgia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (nº 51194021.5.0000.5258).

A medida de desfecho primário foi a ocorrência de qualquer complicação cirúrgica pós-operatória, segundo a classificação Clavien-Dindo (11). Também coletamos dados perioperatórios relativos ao tipo de regime de fluido administrado no intraoperatório (guiado por VVS ou não-VVS), e outros fatores que presumidamente poderiam impactar a relação entre o regime de administração de fluidos intraoperatórios e nossos resultados de interesse. Esses fatores incluíram a quantidade total de fluidos intraoperatórios utilizados, o tipo de fluido utilizado (apenas cristaloides ou cristaloides e coloides), uso intraoperatório de vasopressores e uso intraoperatório de analgesia peridural. Também foram coletados dados relativos à textura do parênquima e tamanho do ducto pancreático, uma vez que também foram bem estabelecidas as relações entre textura da glândula pancreática/tamanho do ducto e complicações cirúrgicas pós-operatórias.

Textura pancreática macia e tamanho ductal de ≤ 3 mm estão associados a um maior risco de complicações pós-operatórias, como fístula pancreática pós-operatória (FPPO). Pâncreas macio e pequeno tamanho ductal são fatores significativamente relevantes no Escore de Risco de Fístula (ERF), com base no Grupo internacional de estudos de 2005 e 2016 da classificação da Fístula Pancreática (ISGPFc) (12, 13). Os pacientes com doenças cardiovasculares ou pulmonares graves foram excluídos do estudo. Também foram coletados dados sobre características demográficas e diagnóstico pré-operatório (tabelas 1 e 2).

Os pacientes foram primeiramente classificados em grupos VVS e não -VVS. A decisão de usar ou não a VVS foi tomada pelo anestesiológista. O monitor Vigileo/Flo trac (Edwards Lifesciences®) foi usado no grupo SVV.

Todas as variáveis mencionadas anteriormente foram comparadas entre ambos os grupos. Na sequência, foram realizadas análises uni e multivariadas para avaliar fatores significativamente associados ao nosso desfecho de interesse. Para variáveis contínuas, utilizou-se teste t de Student. Para variáveis categóricas, usamos o teste qui-quadrado. Para as análises uni e multivariadas, utilizou-se regressão logística. Todas as análises foram realizadas utilizando-se a versão 15.1 da Stata (StataCorp LLC, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS:

Os fatores demográficos e pré-operatórios não apresentaram diferença estatística entre os grupos SVV e não-SVV (tabela 1). Fatores intraoperatórios e pós-operatórios também não apresentaram diferença estatística entre os grupos, exceto para complicações cirúrgicas ($P = 0,024$) e a quantidade total de fluidos dados ($P = 0,036$). Quase metade das complicações do grupo VVS consistia em esvaziamento gástrico atrasado e fístula pancreática pós-operatória. No grupo não VVS, essas duas complicações foram compostas por quase dois terços do total de complicações. Outras complicações pós-operatórias, como sangramento, coleção intra-abdominal, entre outras, representaram um pequeno número. Assim, decidimos agrupá-los como “outros”. Além disso, a perda de sangue estimada e o uso de hemoderivados não diferiram entre os grupos (tabela 2). As análises uni e multivariadas de fatores potencialmente associados à ocorrência de qualquer complicação cirúrgica pós-operatória são mostradas na tabela 3. Nas análises univariadas, o regime de administração de fluidos intraoperatórios (VVS ou não- VVS), o uso perioperatório de anestesia peridural, textura de glândula pancreática e diâmetro do ducto pancreático ≤ 3 mm foram todos associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias. Nas análises multivariadas, o uso da orientação VVS esteve significativamente associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias (OR = 0,48; IC 95%: 0,25 – 0,91; $p = 0,025$), juntamente com o uso perioperatório de peridural (OR = 0,33; IC 95%: 0,13 – 0,87; $p = 0,025$) e pâncreas duro (OR = 0,45; IC 95%: 0,22 – 0,89; $p = 0,022$). A quantidade total de fluido intraoperatório administrado não foi um fator relevante associado a complicações cirúrgicas pós-operatórias em qualquer análise.

DISCUSSÃO:

Recentemente, muita atenção tem sido dada aos fatores intraoperatórios que podem impactar os resultados cirúrgicos imediatos e de longo prazo. A adoção de protocolos semelhantes ao do ERAS por muitas instituições ao redor do mundo mostra a extensão da atenção que este tema adquiriu nos últimos anos (14). A quantidade total de fluido administrado, o tipo de fluido usado e, o mais importante, o regime de administração de fluido (direcionado por metas ou não), com base nas necessidades individualizadas do paciente em tempo real, são tópicos controversos no gerenciamento de fluidos intraoperatório atualmente.

Estudos anteriores mostraram evidências de que regimes de fluidos mais liberais estavam associados a complicações em cirurgia colorretal (15). No entanto, uma definição objetiva que descreva a extensão da administração de fluidos como “liberal” ou “restritiva” não está disponível atualmente. A maioria dos estudos anteriores de regimes de administração de fluidos apenas comparou os resultados entre os grupos que foram submetidos à administração de fluidos de um volume fixo. Essa abordagem tende a ser muito simplista para decidir o efeito do regime de administração de fluidos nos resultados cirúrgicos, pois as necessidades intraoperatórias de diferentes pacientes podem variar drasticamente em diferentes momentos durante o procedimento. A situação seria mais complexa em procedimentos cirúrgicos mais invasivos e longos, como a duodenopancreatectomia, que predispõe os pacientes a um quadro clínico crítico durante o procedimento.

Estudos anteriores que compararam as abordagens intraoperatórias restritiva e liberal com fluidos na duodenopancreatectomia não mostraram diferença significativa nos resultados a curto prazo, como tempo de internação hospitalar, ou complicações cirúrgicas pós-operatórias, como fístula pancreática pós-operatória, atraso no esvaziamento gástrico, infecções ou hemorragia (16, 17, 18, 19). Uma revisão sistemática da literatura com metanálise comparando uma abordagem de fluido intraoperatória restritiva versus liberal (quantidade total fixa de fluido administrado), não encontrou diferença entre os grupos em termos de complicações cirúrgicas pós-operatórias (20). O maior ensaio clínico conhecido (n = 330) que comparou diferentes regimes de fluidos intraoperatórios e resultados cirúrgicos após duodenopancreatectomia também não encontrou diferença na incidência de complicações cirúrgicas pós-operatórias entre pacientes que receberam administração de fluidos restritiva e liberal (21).

Outro grupo realizou um ensaio clínico comparando os resultados pós-operatórios da abordagem guiada por VVS e guiada por protocolo ERAS para administração de fluidos intraoperatórios. Neste estudo, os resultados para complicações cirúrgicas pós-operatórias e tempo de internação favoreceram o grupo VVS, no qual os pacientes receberam menor volume total médio de fluido administrado (22). É importante observar que o protocolo ERAS também deve realizar a administração de fluidos intraoperatórios de maneira individualizada para cada paciente (23).

Gottin et al. Realizaram um ensaio clínico randomizado (n = 86), que comparou complicações cirúrgicas pós-operatórias no grupo guiado por VVS, um grupo de regime de fluidos restritivo (< 4ml/kg/h), e um grupo de regime de fluido liberal (> 12ml/kg/h). Os resultados

favoreceram tanto o grupo VVS quanto o de fluido restritivo (24). É importante observar que a quantidade total de fluidos administrados nos grupos de regime restritivo e liberal no mesmo estudo parecia relativamente excessiva.

Todos os estudos citados não consideraram o papel de outras possíveis co-variáveis em sua análise. A duodenopancreatectomia está associada a muitas complicações pós-operatórias, incluindo fistula pancreática pós-operatória. Estudos descreveram a textura do pâncreas como fator preditivo independente da ocorrência de fistula pancreática pós-operatória e outras complicações da cirurgia pancreática (25). Pâncreas de textura amolecida estão associados a maior incidência de fistula pancreática pós-operatória e complicações da cirurgia pancreática (26) e são caracterizadas por aumento da gordura e diminuição da fibrose pancreáticas (27). Por outro lado, os pâncreas de textura dura devido à fibrose estão associados à menor formação de fistula pancreática pós-operatória, pois esses pâncreas permitem uma fixação mais firme das suturas e tendem a ter menor quantidade de secreção de suco pancreático. Normalmente, a avaliação da textura do pâncreas é determinada no intraoperatório pelos cirurgiões, embora existam apenas algumas abordagens experimentais que ainda não estão totalmente implementadas na prática clínica (28).

Andrianello et al. Realizaram um estudo que considerou o papel potencial da textura da glândula pancreática na relação entre o regime de fluidos e os resultados pós-operatórios. Este ensaio clínico prospectivo de 350 pacientes, submetidos a cirurgias pancreáticas de grande porte, comparou a diferença na incidência de fistula pancreática pós-operatória entre os grupos que receberam regime liberal de fluidos ou receberam fluidos com base no protocolo ERAS. A incidência de fistula pancreática pós-operatória foi menor no grupo guiado por ERAS, sugerindo que o uso de uma estratégia de administração individualizada de fluidos intraoperatórios pode, de fato, reduzir as complicações cirúrgicas (29).

A literatura também mostrou que o uso de anestesia perioperatória pode potencialmente impactar desfechos cirúrgicos de curto e longo prazo (30). Considerou-se razoável avaliar se o uso perioperatório da anestesia peridural estava associado a complicações cirúrgicas pós-operatórias e poderia potencialmente afetar a relação entre o regime de administração de fluidos intraoperatórios e complicações cirúrgicas pós-operatórias. É importante notar que o uso perioperatório de analgesia peridural não difere entre os grupos VVS e não-VVS, com 81% dos pacientes VVS utilizando peridural versus 84% dos indivíduos não VVS (tabela 2). Essa diferença foi considerada estatisticamente não significativa. Na análise de regressão logística univariada o uso perioperatório da peridural esteve, de fato, associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias. Por essa razão, esta importante variável foi adicionada, em um modelo de avanço à equação de regressão logística múltipla, estando ainda o VVS associado a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias, independentemente dos efeitos da peridural. Acreditamos que o papel potencial do uso perioperatório da peridural e suas implicações clínicas no contexto de cirurgias pancreáticas de alto risco merece mais investigação em estudos futuros.

Os resultados do presente estudo são consistentes com a hipótese de que a administração de fluidos intraoperatórios com orientação VVS está associada a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias após duodenopancreatectomia. Também é interessante notar que a quantidade

média total de fluidos administrados no grupo VVS foi significativamente maior do que no grupo não VVS. Devido à necessidade de múltiplas reavaliações da VVS intraoperatória mencionada em diferentes diretrizes, é nossa suposição que um maior volume total de administração de fluido intraoperatório é um achado razoável. A literatura sobre VVS mostra resultados inconsistentes quanto à sua relação com a quantidade total de fluidos intraoperatórios administrados (31, 32).

No entanto, em nosso estudo, a quantidade total de fluidos intraoperatórios administrados não foi independentemente associada a complicações cirúrgicas pós-operatórias, nas análises univariadas. Isso implica que o método de gerenciamento de fluidos (direcionado a uma meta ou não) é mais significativo do que a quantidade de fluido administrado na previsão de complicações cirúrgicas. Além disso, o tipo de fluido utilizado, cristaloides ou tanto cristaloides quanto coloides, não foi associado a complicações cirúrgicas pós-operatórias.

Além disso, em nosso estudo, o grupo VVS apresentou menor proporção de pacientes classificados como $ASA \geq 3$, em comparação ao grupo sem VVS. Pode-se argumentar razoavelmente que isso poderia ser um potencial confundidor na associação entre o grupo VVS e menos complicações cirúrgicas pós-operatórias. Novamente, mesmo após o ajuste para o status de classe ASA, a VVS ainda parecia estar independentemente associada a menos complicações cirúrgicas pós-operatórias, como visto na análise multivariada.

A dificuldade em estabelecer uma relação causal entre o regime de fluido intraoperatório guiado pela VVS e as complicações cirúrgicas pós-operatórias é outra limitação potencial do nosso estudo. Como este é um estudo retrospectivo, a causalidade entre os fatores e o desfecho de interesse não pôde ser definida, embora nosso fator preditivo tenha sido significativamente associado ao nosso desfecho medido. No entanto, com base na força e significância das evidências encontradas, futuros ensaios clínicos randomizados sobre esse tema devem ser realizados, especialmente levando em consideração o papel de outras potenciais co-variáveis, conhecidas por estarem associadas a complicações cirúrgicas após duodenopancreatectomia, especialmente levando em consideração o papel de outras potenciais co-variáveis associadas a complicações cirúrgicas após a duodenopancreatectomia.

CONCLUSÃO:

Com base nos resultados alcançados, concluímos que o uso de fluidoterapia intraoperatória guiada por VVS está associado a significativamente menos complicações cirúrgicas pós-operatórias após duodenopancreatectomia, mesmo após ajuste para fatores conhecidos associados a complicações cirúrgicas pós-operatórias, tais como textura do parênquima glandular, tamanho do ducto pancreático, uso perioperatório de anestesia peridural e status da classe ASA. Diante do número crescente de procedimentos cirúrgicos complexos, anesthesiologistas e cirurgiões precisam estar cientes da importância dos cuidados intraoperatórios e sua relevância significativa para os resultados cirúrgicos.

Tabela 1: Características demográficas e pré-operatórias dos grupos VVS e não- VVS
 VVS (N=73) Não VVS (N=150) Total (N=223)

		N ou média	% ou SD	N ou média	% ou SD	N	%	P
Sexo								
	Feminino	33	45,21	69	46	102	45,74	0,911
	Masculino	40	54,79	81	54	121	54,26	
Idade		66,74	11,32	64,29	12,39			0,156
IMC		25,12	4,78	25,92	5,80			0,35
Textura do pâncreas								
	Duro	35	47,95	66	44	101	45,29	0,579
	Macio	38	52,05	84	56	122	54,71	
Tamanho do ducto pancreático								
	< 3 mm	12	16,44	21	14	33	14,8	
	3-6 mm	46	63,01	73	48,67	119	53,36	
	>6 mm	15	20,55	56	32,48	71	31,84	
Diagnóstico								
	Câncer vs Benigno	58	79,45	110	74,32	168	76,02	0,56
	NET vs Benigno	5	5,48	15	9,46	20	8,14	
	Benigno	11	15,07	24	16,22	35	15,84	

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

Tabela 2: Características intra e pós-operatórias dos grupos VVS e não-VVS
 VVS (N=73) Não VVS (N=150) Total (N=223)

		N ou média	% ou SD	N ou média	% ou SD	N	%	P
Qualquer complicação cirúrgica								
	Sim	43	57,35	104	72,99	147	67,8	0,024
	Não	34	42,65	42	27,01	76	32,2	

Principais complicações cirúrgicas (>/ Grau 3)								
	Sim	42	57,53	82	54,67	124	55,61	0,686
	Não	31	42,47	68	45,33	99	44,39	
Tipo de complicação cirúrgica								
	REG	13		45		58		0,719
	Fístula	11		28		39		
	Outras	19		31		50		
Quantidade de fluidos (ml/ kg)		8,49	2876	7,67	2695			0,036
Tipo de fluido								
	Cristalóide	21	28,77	58	38,67	79	35,43	0,147
	Tanto cristalóide como colóide	52	71,23	92	61,33	144	64,57	
Vasopressores utilizados no intra-op								
	Sim	71	97,26	145	96,67	216	96,86	0,811
	Não	2	2,74	5	3,33	7	3,14	
Perda de sangue estimada (ml)		420	348,33	376,177	233,417			0,273
Uso perioperatório de epidural								
	Sim	59	81,94	126	84,46	185	83,64	0,64
	Não	14	18,06	24	15,54	38	16,36	
Tempo de internação (Dias)		123.088	8.639	13.197	7.339			0,443

Tempo de internação em UTI (Dias)		1,68	2,033	1.445	18.079			0,397
Readmissão no CTI em 90 dias								
	Sim	21	26,42	46	29,41	67	28,49	0,688
	Não	50	73,58	106	70,59	156	71,51	
	Duração da cirurgia (min)	400,70	63479	400,48	91,61			0,985

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

REG – Retardo no Esvaziamento Gástrico

Tabela 3: Análises Uni e Multivariadas dos Fatores que Afetam as Complicações

		Análise Univariada			Análise Multivariada		
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Sexo masculino		0,84	0,46	-	1,51	0,568	
Idade > 65		1,53	0,85	-	2,58	0,156	
IMC > 25		1,31	0,72	-	2,36	0,378	
Regime de administração de fluidos por VVS		0,50	0,27	-	0,92	0,025	0,91 0,025
Quantidade de fluidos > 8 ml/Kg		0,74	0,41	-	1,33	0,314	
Tipos de fluidos (tanto cristalóide quanto colóide)		0,80	0,59	-	1,09	0,168	
Uso intraoperatório de vasopressores		3,26	3,26	-	20,01	0,201	

Perda de sangue estimada > 400 ml		0,92 0,51	-	1,66 0,771		-	
Uso perioperatório de epidural		0,38 0,15	-	0,96 0,042	0,33 0,13	-	0,87 0,025
Textura pancreática amolecida		2,29 1,26	-	4,17 0,007	2,22 1,12	-	4,40 0,022
Tamanho do ducto pancreático			-			-	
	< 3 mm (vs > 6 mm)	0,39 0,16	-	0,96 0,041	0,64 0,23	-	1,75 0,382
	3-6 mm (vs > 6 mm)	0,68 0,34	-	1,38 0,283	1,08 0,49	-	2,41 0,842
	>6 mm	1	-			-	
Diagnóstico			-			-	
	Câncer (vs Benigno)	0,94 0,41	-	2,12 0,873		-	
	NET (vs Benigno)	1,14 0,29	-	4,52 0,856		-	
	Benigno	1	-			-	
Duração da cirurgia > 400 min		0,74 0,41	-	1,33 0,316		-	

Fonte: Banco de dados do serviço de anestesiologia do HUGG, mantido através da plataforma REDCAP Brasil, de forma prospectiva e com dados não identificáveis.

AGRADECIMENTOS:

Aos professores Dr. Jorge André Marques Bravo e Dra. Tatiana Linhares pela ajuda na elaboração deste trabalho, que auxiliaram concomitantemente na revisão crítica do texto. Outrossim, ao professor Dr. Jorge André por contribuir com a elaboração inicial do projeto e a

professora Dra. Tatiana por também assistir na análise geral dos dados.

REFERÊNCIAS:

1. Pugalenthi A, Protic M, Gonen M, Kingham TP, Angelica MID, Dematteo RP, et al. Complicações pós-operatórias e sobrevida global após duodenopancreatectomia por adenocarcinoma ductal pancreático. *J Surg Oncol*. 2016;113(2):188-93.
2. Kulemann B, Fritz M, Glatz T, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, et al. Complicações após duodenopancreatectomia estão associadas a maiores quantidades de fluidoterapia intra e pós-operatória: Um estudo de coorte retrospectivo em um único centro. *Ann Med Surg (Londres)*. 2017;16:23-9.
3. Alemanno G, Bergamini C, Martellucci J, Somigli R, Prosperi P, Bruscano A, et al. Resultado cirúrgico da duodenopancreatectomia: centro de alto volume ou manejo multidisciplinar? *Minerva Chir*. 2016;71(1):8-14.
4. Van Rooijen SJ, Huisman D, Stuijvenberg M, Stens J, Roumen RMH, Daams F, et al. Fatores de risco modificáveis intraoperatórios de vazamento de anastomose colorretal: Por que cirurgiões e anesthesiologistas devem agir juntos. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):183-200.
5. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Fluidoterapia Restritiva versus Liberal para Cirurgia Abdominal Maior. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-74.
6. Gill P, Chua TC, Huang Y, Mehta S, Mittal A, Gill AJ, et al. Pancreatoduodenectomia e o risco de complicações da administração de fluido perioperatório. *ANZ J Surg*. 2018;88(4):E318-E23.
7. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Diretrizes para recuperação aprimorada após cirurgia pulmonar: recomendações da Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society e da European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(1):91-115.
8. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoramento de volume e capacidade de resposta a fluidos: de indicadores estáticos a dinâmicos. *Melhores Práticas Res Clin Anesthesiol*. 2013;27(2):177-85.
9. Willars C, Dada A, Hughes T, Green D. Monitoramento hemodinâmico funcional: O valor de SVV medido pelo LiDCORapid™ na previsão da resposta a fluidos em pacientes cirúrgicos vasculares de alto risco. *Int J Surg*. 2012;10(3):148-52.
10. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consenso sobre choque circulatório e monitorização hemodinâmica. *Força-tarefa da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva*. *Terapia Intensiva Med*. 2014;40(12):1795-815.
11. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Mudanças dinâmicas nas variáveis derivadas da forma de onda arterial e responsividade a fluidos em pacientes ventilados mecanicamente: uma revisão sistemática da literatura. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642-7.
12. Téoule P, Bartel F, Birgin E, Rückert F, Wilhelm TJ. A Classificação Clavien-Dindo em Cirurgia Pancreática: Uma Validação Clínica e Econômica. *J Invest Surg*. 2019;32(4):314-20.
13. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Validação clínica e econômica do esquema de classificação do International Study Group of Pancreatic Fistula

(ISGPF). *Ann Surg.* 2007;245(3):443-51.

14. Kagedan DJ, Ahmed M, Devitt KS, Wei AC. Recuperação aprimorada após cirurgia pancreática: uma revisão sistemática das evidências. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):11-6.

15. Van Rooijen SJ, Huisman D, Stuijvenberg M, Stens J, Roumen RMH, Daams F, et al. Fatores de risco modificáveis intraoperatórios de vazamento de anastomose colorretal: Por que cirurgiões e anesthesiologistas devem agir juntos. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):183-200.

16. Kulemann B, Fritz M, Glatz T, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, et al. Complicações após duodenopancreatectomia estão associadas a maiores quantidades de fluidoterapia intra e pós-operatória: Um estudo de coorte retrospectivo em um único centro. *Ann Med Surg (Londres)*. 2017;16:23-9.

17. Gill P, Chua TC, Huang Y, Mehta S, Mittal A, Gill AJ, et al. Pancreatoduodenectomia e o risco de complicações da administração de fluido perioperatório. *ANZ J Surg.* 2018;88(4):E318-E23.

18. Sandini M, Fernández-Del Castillo C, Ferrone CR, Ruscic KJ, Eikermann M, Warshaw AL, et al. Administração Intraoperatória de Fluidos e Resultados Cirúrgicos Após Pancreatoduodenectomia: Validação Externa em um Centro de Referência Terciário. *World J Surg.* 2019;43(3):929-36.

19. Melis M, Marcon F, Masi A, Sarpel U, Miller G, Moore H, et al. Efeito do volume de fluido intraoperatório nos resultados perioperatórios após duodenopancreatectomia para adenocarcinoma pancreático. *Revista de Oncologia Cirúrgica.* 2012;105(1):81-4.

20. Chen BP, Chen M, Bennett S, Lemon K, Bertens KA, Balaa FK, et al. Revisão Sistemática e Meta-análise do Manejo Restritivo de Fluidos Perioperatórios em Pancreatoduodenectomia. *World J Surg.* 2018;42(9):2938-50.

21. Grant F, Brennan MF, Allen PJ, DeMatteo RP, Kingham TP, D'Angelica M, et al. Ensaio Prospectivo Randomizado Controlado de Manejo de Fluidos Perioperatórios Liberais Vs Restritos em Pacientes Submetidos à Pancreatectomia. *Anais de cirurgia.* 2016;264(4):591-8.

22. Weinberg L, Ianno D, Churilov L, Chao I, Scurrah N, Rachbuch C, et al. Algoritmo de otimização de fluido intraoperatório restritivo melhora os resultados em pacientes submetidos à duodenopancreatectomia: um estudo prospectivo multicêntrico randomizado controlado. *PLoS Um.* 2017;12(9):e0183313-e.

23. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Diretrizes para recuperação aprimorada após cirurgia pulmonar: recomendações da Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society e da European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91-115.

24. Gottin L, Martini A, Menestrina N, Schweiger V, Malleo G, Donadello K, et al. Administração de fluidos perioperatórios em cirurgia pancreática: uma comparação de três regimes. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(3):569-77.

25. Belyaev O, Munding J, Herzog T, Suelberg D, Tannapfel A, Schmidt WE, et al. Características histomorfológicas do remanescente pancreático como fatores de risco independentes para fistula pancreática pós-operatória: uma análise de pares pareados. *Pancreatologia.* 2011;11(5):516-24.

26. Crippa S, Salvia R, Falconi M, Butturini G, Landoni L, Bassi C. Deiscência de anastomose em cirurgia pancreática. *HPB (Oxford)*. 2007;9(1):8-15.

27. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Pâncreas gorduroso: um fator na fistula pancreática pós-operatória. *Ann Surg.* 2007;246(6):1058-64.
28. Marchegiani G, Ballarin R, Malleo G, Andrianello S, Allegrini V, Pulvirenti A, et al. Avaliação quantitativa da textura pancreática usando um durômetro: uma nova ferramenta para prever o risco de desenvolver uma fistula pós-operatória. *World J Surg.* 2017;41(11):2876-83.
29. Andrianello S, Marchegiani G, Bannone E, Masini G, Malleo G, Montemezzi GL, et al. Implicações Clínicas da Fluidoterapia Intraoperatória em Cirurgia Pancreática. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(12):2072-9.
30. Cummings KC, III, Zimmerman NM, Maheshwari K, Cooper GS, Cummings LC. Analgesia peridural comparada com não peridural e complicações cardiopulmonares após colectomia: um estudo de coorte retrospectivo de 20.880 pacientes usando um banco de dados nacional de qualidade. *J Clin Anesth.* 2018;47:12-8.
31. Joosten A, Hafiane R, Pustetto M, Van Obbergh L, Quackels T, Buggenhout A, et al. Impacto prático de um suporte à decisão para fluidoterapia direcionada a metas na adesão ao protocolo: um estudo de implementação clínica em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte. *J Clin Monit Comput.* 2019;33(1):15-24.
32. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. A atualização de 2016 da definição e graduação do International Study Group (ISGPS) de fistula pancreática pós-operatória: 11 anos depois. *Cirurgia.* 2017;161(3):584-91.

SAÚDE MENTAL NA PANDEMIA: DIFICULDADES NOS ATENDIMENTOS EM CAPS

MENTAL HEALTH IN THE PANDEMIC: DIFFICULTIES IN CARE AT CAPS

Joaquim G. V. C. Nascimento¹; Lucas A. M. Nascimento²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 afetou ainda mais aqueles com transtornos mentais e dificultou o acesso aos cuidados necessários, gerando mudanças na rotina de atendimentos nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS). Por outro lado, essas mudanças trouxeram inovações que podem aprimorar a prestação desses serviços. **Objetivo:** Investigar quais as dificuldades, inovações e adaptações geradas pela pandemia de COVID-19 para o atendimento em saúde mental em CAPS. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão da literatura, através de documentos do Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde de Estados e Municípios, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e em artigos publicados em periódicos ou anais de congressos. Os artigos foram pesquisados através das bases de dados Medline/PubMed, Scielo, Lilacs, CAPES e Google Acadêmico. Resultados: Foram selecionadas 22 referências para utilização nesse estudo, que esclareceram aspectos importantes em relação às medidas recomendadas pelos órgãos de saúde para implementação em CAPS no período de pandemia, sobre as dificuldades associadas, bem como sobre inovações que surgiram no período. **Conclusão:** As principais dificuldades encontradas foram a adaptação ao uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e dos protocolos de segurança, com a restrição de contato presencial com os pacientes. Para superar esses desafios, foram necessários investimentos em EPIs, capacitação dos profissionais, educação dos usuários nos protocolos de proteção, além de inovações na prestação em serviço na modalidade virtual, que geraram de novas formas de interagir e transmitir informações em saúde mental, com maior mobilização da comunidade em geral. **Descritores:** “Pandemia”, “COVID-19”, “Saúde mental” e “Centros de Atenção Psicossocial”.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic has further affected those with mental disorders and made it difficult to access the necessary care, generating changes in the routine of care at Psychosocial Care Centers (CAPS). On the other hand, these changes have brought

innovations that can improve the provision of these services. **Aim:** To investigate the difficulties, innovations and adaptations generated by the COVID-19 pandemic for mental health care in CAPS. **Methodology:** A literature review was carried out through documents from the Ministry of Health, State and Municipal Health Departments, World Health Organization, Pan American Health Organization and articles published in journals or conference proceedings. The articles were searched through the Medline/PubMed, Scielo, Lilacs, CAPES and Google Scholar databases. **Results:** Twenty-two references were selected for use in this study, which clarified important aspects regarding the measures recommended by health agencies for implementation in CAPS during the pandemic period, about the associated difficulties, as well as about innovations that emerged in the period. **Conclusion:** The main difficulties encountered were adapting to the use of Personal Protective Equipment (PPE) and safety protocols, with the restriction of face-to-face contact with patients. To overcome these challenges, investments were needed in PPE, training of professionals, education of users in protection protocols, in addition to innovations in the provision of services in the virtual modality, which generated new ways of interacting and transmitting information in mental health, with greater community mobilization in general. **Keywords:** “Pandemic”, “COVID-19”, “Mental Health” and “Psychosocial Care Centers”.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi identificado um novo coronavírus, proveniente da cidade de Wuhan, na China, que gerou uma epidemia de pacientes apresentando quadro clínico de pneumonia. O vírus recebeu o nome de SARS-CoV-2, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo o causador da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Com a evolução da epidemia, percebeu-se que o curso da infecção possuía características de patogenicidade e transmissibilidade particulares, levando a OMS a, em 30 de janeiro de 2020, reunir um comitê de emergência para discutir o surto, sendo declarado o estado de Emergência de Saúde Pública de âmbito internacional. Posteriormente, em 11 de março de 2020, foi declarada a pandemia¹. Desde então, o mundo enfrenta o maior desafio sanitário do século XXI e, em nível de Brasil, em resposta à situação pandêmica, em 3 de fevereiro de 2020 o Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional, o que foi reforçado em 20 de março de 2020, pelo Congresso Nacional, que decretou estado de calamidade pública².

Para controlar a propagação da pandemia de COVID-19, uma série de medidas epidemiológicas foram tomadas em todo o mundo, com respostas diferentes entre as nações, dependendo de suas próprias circunstâncias de saúde pública, aconselhamento científico e prioridades políticas. Essas medidas envolveram restrições significativas ao modo de vida dos cidadãos, incluindo medidas como permanecer em casa, manter distanciamento social e o fechamento de locais de trabalho, lojas e outros serviços. Algumas dessas medidas foram facilitadas ao longo do tempo, mas restrições importantes continuaram, assim como apertos e relaxamentos de tais restrições conforme os números epidemiológicos se apresentassem. Porém, algumas profissões, conhecidas como “trabalhadores-chave”, consideradas como prestadores de um serviço essencial ao público, foram excluídas de várias restrições e continuaram trabalhando

durante a pandemia. Crucialmente, os profissionais de saúde e assistência social foram designados como trabalhadores-chave para permitir seu apoio contínuo aos pacientes e clientes³.

Dentre os serviços essenciais em saúde, a OMS destacou aqueles que garantem o calendário anual de vacinação, os cuidados com as gestantes durante a gravidez e parto, o tratamento de pacientes com doenças infecciosas e não transmissíveis, os serviços de sangue e os centros da rede de saúde mental. No caso desse último, no Brasil, se refere aos pontos da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, a política pública de manejo de crise de saúde, preconizando o isolamento social, influenciou diretamente o campo da saúde mental, já que este é subsidiado pela Reforma Psiquiátrica Antimanicomial Brasileira (RPB) e os pressupostos da Reabilitação Psicossocial, da desinstitucionalização e do cuidado no território⁴.

Destacam-se, nesse cenário, os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), cujo objetivo é acolher aquelas pessoas que sofrem com transtornos mentais severos e persistentes, dentro de um determinado território, oferecendo a elas os cuidados clínicos e de reabilitação psicossocial necessários, porém evitando as internações, preconizando o exercício da cidadania e da inclusão social, tanto dos usuários como de suas famílias. O CAPS presta serviços em saúde por meio de acolhimentos, atividades em grupos, oficinas terapêuticas, atendimento psicológico e psiquiátrico, além de visitas domiciliares⁵.

Diante do exposto, o tema desse estudo é a saúde mental na pandemia, sendo abordado com foco nos pacientes que necessitam de atendimento em CAPS e nos profissionais que, nesse contexto do isolamento social, enfrentaram uma série de obstáculos para prestar o atendimento a esses pacientes. A questão problema que norteou a pesquisa foi: Quais as dificuldades, inovações e adaptações geradas pela pandemia de COVID-19 para o atendimento em saúde mental em CAPS? Cabe ressaltar que o contexto da pandemia afetou não apenas os pacientes, mas também a equipe de saúde que atua com eles, trazendo uma série de dificuldades em relação ao risco de contágio da doença.

Para minimizar esse risco, várias medidas foram preconizadas, fazendo-se necessária uma reorganização dos trabalhos nessas instituições, como uso constante de álcool em gel, máscaras, atendimento por telefone e videochamada, para manter o distanciamento social. Porém, no contexto da saúde mental, há casos em que o atendimento à distância não era possível, sendo necessário estabelecer um atendimento personalizado, conforme o caso que se apresentasse, o que gerou uma série de problemas e adaptações nesse cenário pandêmico.

Problemas em saúde mental já afetam demasiado a qualidade de vida de quem as possui e, também, de cuidadores e familiares. Em tempos de pandemia de COVID-19 esses problemas se agravaram, pois além da ansiedade e do medo gerados pela doença viral havia as questões relacionadas com o risco do contágio, que envolveram a necessidade de isolamento social. Isso afetou ainda mais aqueles que possuem transtornos mentais e dificultou o acesso aos cuidados necessários, pois, na busca de evitar aglomerações e proteger os profissionais de saúde e os pacientes, mudanças na rotina de atendimentos nos CAPS foram necessárias. Diante dessas questões, justifica-se o interesse e a relevância desse estudo, para compreender melhor quais as dificuldades, inovações e adaptações geradas pela pandemia de COVID-19 para o atendimento em saúde mental nessas instituições.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Investigar quais as dificuldades, inovações e adaptações geradas pela pandemia de COVID-19 para o atendimento em saúde mental em CAPS.

Objetivos secundários: Abordar os agravantes para a saúde mental dos pacientes, trazidos pela pandemia de COVID-19; buscar informações sobre como a pandemia também afetou a saúde mental dos profissionais que trabalham com esses pacientes; explicar as dificuldades geradas pela pandemia na prestação de cuidados em saúde mental em CAPS; citar e esclarecer as inovações e adaptações que surgiram no contexto da pandemia de COVID-19 para o atendimento em saúde mental em CAPS.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. As informações sobre o tema foram coletadas em documentos oficiais publicados pelo Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde de Estados e Municípios, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e em artigos publicados em periódicos ou anais de congressos. Os artigos foram pesquisados através das bases de dados Medline/PubMed, Scielo, Lilacs, CAPES e Google Acadêmico. Para encontrar as publicações foram utilizados os seguintes descritores (em português e inglês): Saúde mental (mental health); COVID-19; Pandemia (pandemic); Centro de Atenção Psicossocial (Psychosocial Care Center).

Por tratar-se de tema relacionado à pandemia de COVID-19, limitou-se o período de abrangência das publicações entre os anos de 2020 e 2022. Outros critérios para inclusão dos artigos foram: serem publicados em português, inglês ou espanhol; abordarem o tratamento em saúde mental em CAPS (ou centros similares em outros países – à título de comparação) em tempos de pandemia; ser possível o acesso ao texto na íntegra, seja online seja via download. Foram excluídos os artigos que não abordassem os cuidados em saúde mental em CAPS (ou centros similares) na pandemia; e que não pudessem ser acessados integralmente.

A partir da busca inicial foram selecionados 19 artigos, após uma pré-seleção através da leitura de seus títulos e resumos, que foram lidos na íntegra. Desses, foram escolhidos 13 para utilização nesse estudo, sendo o principal critério de inclusão a conformidade com o tema e objetivos pré-determinados. Além dos artigos, foram selecionadas mais 9 publicações documentais, originárias do Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde de Estados e Municípios, Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde, totalizando 22 referências bibliográficas. Por intermédio de um fichamento feito de cada publicação, por meio de uma análise de conteúdo, essas informações foram reunidas e interpretadas com o intuito de produzir esse trabalho de revisão narrativa da literatura.

RESULTADOS

Com a pandemia, os serviços de saúde mental acabaram sendo, também, ambientes mais propícios à contaminação pelo COVID-19, pois, em sua maioria, dentro do contexto da RPB, são projetados para priorizar a interação social. Não bastasse isso, de forma geral, não costuma se exigir nestes ambientes o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), e isso fez com

que os EPIs fossem pouco disponíveis e com que a equipe que atua nesses centros não tivesse a habilidade necessária para sua correta utilização em rotina⁶.

Inclusive, verificou-se que entre os principais fatores que causaram impacto psicossocial na pandemia de COVID-19, em profissionais de saúde e assistência social, estavam os seguintes: maior ansiedade relacionada a questões de EPI, como escassez e orientação de EPI em constante mudança; falta de treinamento em novas habilidades; falta de preparo para uma pandemia; ansiedade aumentada³. Por outro lado, há que se destacar o agravante de que os transtornos mentais são comumente comórbidos com doenças cardiovasculares, metabólicas e algumas doenças infecciosas. Como a pandemia afetou a maioria dos indivíduos multimórbidos, acabou por ser particularmente problemática para pessoas com transtornos mentais⁷.

A situação de pandemia e o estabelecimento de isolamento e distanciamento social levou à necessidade da elaboração de estratégias para monitoramento dos casos suspeitos, entre os pacientes, por meio de busca ativa via telefone e, em casos necessários, marcação de atendimentos individuais. Essas medidas foram tomadas, pois possibilitariam uma maior proximidade com os pacientes, proporcionando alternativas de acesso ao serviço em saúde mental, mantendo as atuações de cuidado e prevenção de situações de vulnerabilidades⁸.

A Organização Pan-Americana da Saúde alertou que todas as unidades de tratamento de pessoas com transtornos mentais precisavam aderir aos procedimentos vigentes para outras unidades de internação em hospitais, seguindo diretrizes nacionais e internacionais⁹. Assim, traçou como recomendações para os serviços especializados de saúde mental três principais medidas: (1) Atendimento remoto de psiquiatria, psicologia ou aconselhamento; (2) Atendimento de emergência presencial; (3) Continuação de tratamentos pré-existentes¹⁰.

Também foram decretados pelo Governo Federal e pelos Estados uma série de medidas de prevenção. A Nota Técnica nº 12/2020, do Ministério da Saúde, trouxe recomendações para os profissionais em atenção psicossocial sobre estratégias de organização na conjuntura da infecção do COVID-19, e alertou que tal situação exigia o emprego emergencial de medidas voltadas para prevenção e controle dos riscos, danos e agravos para saúde pública, o que incluía as de atenção psicossocial, tendo vista que havia risco potencial de incremento de crises e sofrimento psíquico, necessitando de cuidados adicionais. Também determinou que os Estados, Municípios e o Distrito Federal possuíam autonomia decisória, em complemento às recomendações determinadas pelo Ministério da Saúde, para tomar decisões, bem como para elaborar seus respectivos planos de contingência¹¹.

Dito isso, a Nota Técnica nº 12/2020 enumerou uma série de recomendações, deixando claro que as ações assistenciais deveriam ter continuidade, oferecendo auxílio para pessoas em situação de crise, manejando as agudizações, exacerbações e riscos, além de seguir com a terapêutica já em uso, ressaltando a relevância da utilização de medidas de prevenção nos serviços, com utilização de EPIs e procedimentos padronizados para proteção e cuidados individuais. Informou, ainda, que deveriam ser colocados em prática cuidados para prevenir as aglomerações, inclusive com a avaliação da possibilidade de adiar e redistribuir consultas/atendimentos. Mas, no entanto, sem que houvesse prejuízos ao Plano Terapêutico Singular (PTS). Também destacou a importância

de estratégias para fornecer suporte domiciliar à pacientes de grupos de risco¹¹.

Da mesma forma, recomendou que os serviços de Atenção Psicossocial de base comunitária mantivessem seu funcionamento, mas que as ações ocorressem em locais com presença de circulação adequada de ar e manutenção de uma distância segura entre os pacientes, sendo esses em número mínimo possível, com o objetivo de evitar aglomeração. Por outro lado, aconselhou que se verificasse a possibilidade da realização de tratamento domiciliar, com idas planejadas aos CAPS, principalmente para pessoas dos grupos de maior risco. Também indicou que pacientes que apresentassem síndrome gripal fossem encaminhados para avaliação, seguindo o Protocolo Assistencial da Atenção Primária à Saúde, para serem orientados conforme seus sintomas clínicos. Além disso, pacientes ou profissionais de saúde que apresentassem síndrome gripal não deveriam ficar nos CAPS, devendo cumprir as medidas recomendadas de isolamento domiciliar¹¹.

Outro ponto importante da recomendação do Ministério da Saúde foi referente as visitas, que são necessárias e fundamentais para manutenção dos vínculos familiares e sociais, mas sendo recomendado que fossem reduzidas temporariamente em frequência, devendo-se avaliar, inclusive, a possibilidade de uma suspensão temporária, caso o PTS possibilitasse. Nesses casos, as visitas deveriam ser substituídas por alternativas de comunicação virtuais, como pelo WhatsApp, celulares, telefone, videochamadas e outros meios disponíveis, lembrando que aparelhos eletrônicos deveriam ser constantemente desinfetados¹¹.

Com relação às medidas adotadas pelos Estados, na Bahia, por exemplo, o Governo do Estado enviou as seguintes recomendações específicas, que deveriam ser adotadas por todos os municípios: (1) Diminuir o fluxo de pessoas nos serviços a partir da reorganização dos atendimentos multiprofissionais individuais, priorizando os casos imprescindíveis, exceto os que recebessem Serviço Residencial Terapêutico (SRT); (2) Interromper temporariamente as terapias realizadas com usuários e familiares por meio de atividades em grupos e/ou oficinas, devido aglomeração de pessoas; (3) Restringir os acolhimentos e atendimentos individuais aos casos que demandassem intensificação de cuidados; (4) Interromper temporariamente a ações educativas com usuários e familiares que estivessem nos serviços; (5) Realizar atenção domiciliar apenas em situações de extrema necessidade; (6) Disponibilizar EPIs aos profissionais do serviço; (7) Disponibilizar insumos e materiais de higienização para profissionais e usuários; (8) Intensificar a higienização dos espaços físicos e mobiliários do serviço; (9) Avaliar periodicamente as mudanças efetuadas no serviço, de acordo com o cenário epidemiológico; (10) Desenvolver atividades de matriciamento a outros pontos de atenção a ser realizada pelos profissionais dos serviços, a partir da conduta clínica e dúvidas correspondentes a sua expertise; (11) Realizar as condutas preconizadas para os casos suspeitos de moradores de SRT que apresentassem algum sintoma relativo ao COVID-19¹².

No Piauí, o Governo do Estado orientou para a suspensão temporária das ações de matriciamento de saúde mental na atenção primária. Em outras palavras, a suspensão dos atendimentos de casos que não fossem prioritários, desde que em consonância com o usuário e familiares, ao mesmo tempo que fosse feita, de outra forma, a manutenção do cuidado, alertando aos envolvidos sobre as orientações gerais necessárias, bem como sobre e dispensação medicamentosa quando fosse o caso. Também orientou a suspensão temporária das atividades coletivas, para evitar

aglomeração. Outra orientação era para que as equipes de saúde envolvidas elaborassem estratégias para realizar acompanhamento, conforme necessidade de cada caso¹³.

Ainda em relação às recomendações do Governo do Estado do Piauí, destacou-se a preocupação com os profissionais de saúde, indicando que, quando possível, fosse feita uma escala e rodízio entre os profissionais das áreas mais estressantes para menos estressantes, visando manter o bem-estar dos trabalhadores. As recomendações também destacaram a importância da promoção de um sistema de apoio e troca de saberes entre colegas, colocando profissionais com menos experiência para trabalhar com os mais experientes, alegando que ao colocar esses atores no mesmo cenário, juntamente com a promoção de boas relações, se reduziria o estresse e se promoveriam procedimentos mais seguros. Na mesma linha, ressaltou-se o valor do apoio social, que poderia fazer a diferença no âmbito laboral, sugerindo que o ambiente de trabalho fosse desenvolvido como um espaço para que os colegas fornecessem esse apoio uns aos outros. Além disso, ainda lembrou a importância de gestores e profissionais de saúde adotarem as medidas de prevenção e controle no âmbito do trabalho, com EPIs e os protocolos de segurança recomendados, além de que fosse assegurado o suporte de insumos de saúde para todos os níveis de cuidados, como, por exemplo, pacientes que fizessem uso de medicação controlada e regular, pessoas com sofrimento mental, com doenças crônicas ou síndromes reversas¹³.

No Rio Grande do Sul, além das medidas já mencionadas por outros estados, de uso de EPIS, restrição das atividades coletivas e de atendimentos presenciais de casos não-prioritários, alertou-se para que houvesse uma preocupação maior com aqueles usuários que fizessem uso de psicofármacos de forma contínua, vendo-se a possibilidade do fornecimento de receitas para períodos mais prolongados, no intuito de reduzir a circulação de pessoas nos serviços. Ainda, para evitar a falta do estoque de medicamentos decorrentes da dispensação em maiores quantidades, orientou-se o fornecimento de mais de uma receita por usuário, possibilitando que a retirada continuasse a ser periódica, mas sem a necessidade de ir ao serviço de saúde para renovação da mesma¹⁴.

Para a manutenção do atendimento personalizado, o Governo do Estado do Rio Grande do Sul também indicou o estabelecimento de atendimentos inovadores, aproveitando-se da tecnologia, fazendo uso do teleatendimento, via telefone ou dispositivos eletrônicos que permitissem contato visual. Sugeriu que o matriciamento fosse feito por videoconferência, telefone ou outra forma de contato virtual. Contudo, caso a realização de atendimento presencial fosse imprescindível, deveria ser assegurado o direito a todas as normas de biossegurança já estabelecidas. Ainda que com certas restrições, foi estipulado que os CAPS mantivessem o funcionamento regular do serviço, na medida do possível, garantindo o acolhimento dos usuários. Para isso, que os atendimentos e atividades ocorressem em ambientes abertos, de preferência em área externa, garantindo distância segura entre os participantes, e que fosse limitado o número desses participantes, evitando a aglomeração de pessoas¹⁴.

Já no Estado de Santa Catarina, foram feitas as seguintes recomendações: (1) Instituir medidas de precaução, como a lavagem com água e sabonete ou friccionar as mãos com álcool a 70% antes e após o contato com o paciente; (2) Manter distanciamento mínimo entre poltronas na

sala de espera de no mínimo 1,5 metros, uso de máscara e lavagem das mãos, respeitando o protocolo para profissionais de saúde; (3) Suspender as atividades em grupo ou com familiares, visitas domiciliares e atividades de lazer com familiares que constituíssem grupos/reuniões; (4) Reduzir e/ou reagendar os atendimentos eletivos, observando e evitando principalmente a circulação dos pacientes idosos e pacientes com doenças crônicas nesses serviços de saúde; (5) Idosos e doentes crônicos deveriam restringir ao máximo o contato social, especialmente com crianças menores de 14 anos; (6) Como sugestão, disponibilizar canais virtuais e telefônicos para comunicação dos pacientes com a equipe, de forma a orientar e planejar/agendar a ida dos pacientes até a unidade apenas nas situações necessárias, como para o fornecimento de receitas de controle especial e atendimentos dos casos críticos, visando reduzir a circulação de pessoas naquele período¹⁵.

Com relação aos horários de funcionamento, foi diferenciado de acordo com os diferentes tipos de CAPS. Os CAPS podem ser de tipo I, II, III (denominação de acordo com a quantidade populacional de cada município), álcool e drogas (CAPSad) e infantojuvenil (CAPSi). Assim, aos CAPS I e II, CAPSad I e II e CAPSi I e II, determinou-se manterem-se os acolhimentos e atendimentos individuais dos casos críticos em saúde mental (urgências e emergências psiquiátricas) em funcionamento durante os dias úteis da semana, sem interrupção. Já para os CAPS III e CAPSadIII, determinou-se manter seu funcionamento nas 24 horas do dia e em todos os dias da semana, inclusive nos finais de semana e feriados¹⁵.

Com relação às principais mudanças ocorridas nos atendimentos em CAPS, por meio de um Boletim informativo, o Estado de Goiás informou que, em seus municípios, foi observada a suspensão das atividades coletivas; a priorização dos atendimentos emergenciais; e a redução do número de usuários atendidos simultaneamente dentro dos CAPS. O mesmo boletim também informou que inúmeras inovações surgiram para garantir a continuidade do cuidado mesmo no contexto de distanciamento social, como: atendimento remoto; uso de redes sociais; canal no Youtube; produção de vídeos educativos; criação de grupos no WhatsApp de “educação em saúde”; criação de uma central de teleatendimento para os profissionais de saúde e assistentes sociais; plantão psicológico para esses profissionais e pacientes; produção de material educativo para redes sociais e rádios¹⁶.

Inclusive, o Boletim reforçou a importância da manutenção dessas inovações em atendimento remoto no pós-pandemia, já que, segundo as equipes de saúde, essas estratégias e inovações criadas e implementadas durante a pandemia permitiram aumentar o vínculo e o contato entre os profissionais, usuários e familiares de modo mais intenso e positivo. Além disso, houve também maior divulgação dos serviços especializados de saúde mental para a comunidade em geral¹⁶.

Assim como afeta os pacientes, também afeta os profissionais de saúde. Há uma série de razões pelas quais os assistentes sociais e de saúde podem experimentar consequências psicológicas adversas em epidemias. A falta de controle, expectativas de trabalho pouco claras e a falta de apoio social no trabalho são componentes de esgotamento profissional, o que justifica as preocupações com a saúde mental e o bem-estar dos profissionais de saúde e assistência social. Além disso, há evidências de que esses profissionais não possuem ferramentas para gerenciar a confusão criada

pelo diagnóstico e tratamento de uma infecção desconhecida (levando a perda de capacidade de gerenciamento e de compreensão), associado ao fato de ter que experimentar uma redução de trabalho para interações essenciais, em vez de significativas, com o paciente (levando a perda de significado) que combinadas podem perturbar seu senso de coerência (uma medida de resiliência – capacidade de lidar com os efeitos negativos do estresse). Não bastasse, há ainda a preocupação da equipe com seus próprios riscos de exposição ao vírus, ou com os riscos de infectar familiares ou amigos. Tudo isso afeta negativamente a saúde mental desses profissionais³.

Finalizando, destaca-se a importância da necessidade de pesquisas qualitativas para explorar fatores que possam ajudar a aliviar a angústia e aumentar a resiliência entre os profissionais de saúde e assistência social durante uma pandemia. Isso é crucial no fornecimento de dados mais ricos de suas experiências para auxiliar a compreensão de estressores específicos, orientar apoios e intervenções futuras³.

Para ilustrar como todas essas questões foram trabalhadas na prática, foram selecionados estudos¹⁷⁻²² que trazem experiência da vivência no trabalho em saúde mental durante a pandemia. Esses relatos são debatidos juntamente com outras informações na próxima seção desse artigo.

DISCUSSÃO

É preciso reconhecer que os cuidados para com um paciente com doença mental ou transtorno psiquiátrico são um grande desafio, não apenas para a família, mas também para a equipe de saúde que atende o paciente, pois mesmo aqueles que apresentam a mesma patologia reagem a ela de maneiras diferentes, apresentando sintomas mais ou menos exacerbados, o que faz com que cada caso deva ser avaliado com individualidade e atenção, para que o paciente em questão possa receber os cuidados e tratamentos mais adequados a seu caso. Ou seja, o paciente precisa ser tratado com atenção individualizada, carinho e segurança, em outras palavras, necessita de um tratamento mais humanizado para que possa ter uma melhor qualidade de vida.

No intuito de prover este tipo de tratamento mais humanizado, a sociedade brasileira tem vivenciado, uma transformação no modelo de assistência ao paciente com transtorno psiquiátrico, através da Reforma Psiquiátrica Brasileira. Como visto, essa reforma buscou substituir o sistema que funcionava anteriormente, considerado um modelo asilar, segregador, excludente, reducionista e tutelar que tinha como foco o atendimento hospitalar psiquiátrico, onde o paciente portador de doença mental era simplesmente internado, sem que outros tipos de tratamentos fossem cogitados, como os que poderiam permitir que este paciente recebesse cuidados permanecendo em sua própria moradia, no convívio da família.

Com bem dizem Barbosa et al.⁴, “os CAPS têm valor estratégico na produção de cuidados em saúde mental por meio de ações intersetoriais que fortalecem os laços sociais do usuário em seu território, fortalecimento dos laços familiares e comunitários e, conseqüentemente, evitando internações em hospitais psiquiátricos”.

Assim, com essa reforma, a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais foram redirecionados para um modelo assistencial em saúde, tendo por base à implantação

de uma rede de serviços extra-hospitalares, procurando integrar a saúde mental a estratégias ou programas de saúde, movimentos sociais e instituições. Assim, a atual Política Nacional de Saúde Mental objetivou reduzir progressivamente os leitos em hospitais psiquiátricos, expandindo, qualificando e fortalecendo a rede extra-hospitalar através da implementação de serviços substitutivos como os CAPS. Dessa forma, a saúde mental passou a ser vinculada à Atenção Primária à Saúde, permitindo a promoção de modelos substitutivos concentrados na comunidade e integrados com suas redes sociais, preponderando à manutenção do doente em seu meio social.

Essa foi uma grande conquista no Brasil, tendo em vista que esse modelo de assistência em saúde mental, em regime aberto, preconiza um ganho terapêutico que atende melhor às necessidades de relacionamento afetivo e social do paciente, o que inclui seus relacionamentos sociais e familiares. No entanto, em tempos de pandemia, como visto nesse estudo, esse modelo acabou gerando uma série de dificuldades para o atendimento personalizado a esses pacientes em nível de CAPS, devido ao risco do contágio e propagação de COVID-19. Afinal, inclui atividades sociais, grupais, com terapias ocupacionais e recreacionais, que envolvem muito contato e interação física. Os profissionais de saúde não estavam preparados para agir diante dos obstáculos que lhes foram impostos pelo risco à saúde pública, assim como pela falta de prática do uso dos EPIs que passaram a ser necessários nos atendimentos, e tiveram que se adaptar com muita rapidez, além de desenvolverem inovações para continuar prestando a atenção necessária a esses pacientes.

Como destacam Barbosa et al.⁴, no cenário singular de um serviço de saúde mental, teve que se inovar em aspectos de coordenação, planejamento e monitoramento; comunicação de risco e envolvimento da comunidade; vigilância, equipes de resposta rápida e investigação de caso; gestão de caso; e suporte de operações e logística. Dentre as recomendações básicas que foram direcionadas para os CAPS, e citando um exemplo ocorrido no CAPS UERJ, na cidade do Rio de Janeiro, os autores informam que, para contemplar os objetivos recomendados, as equipes de trabalho viram-se de frente à necessidade de promover uma reorganização do processo de trabalho e a reconfiguração dos fluxos de informações para a comunidade interna do CAPS, além de montarem esquemas para acompanhamento dos pacientes de forma intensiva via teleatendimento.

Em um CAPSi no Distrito Federal, Martins et al.¹⁷ descrevem que para cumprir com as mudanças recomendadas, houve a elaboração de uma nova configuração para funcionamento. Os pacientes foram classificados em intensivos, semi-intensivos e não-intensivos, para identificação da gravidade dos casos, com o objetivo de aplicar intervenções mais compatíveis com as demandas particulares. Assim, os profissionais do CAPSi se organizaram de forma que as equipes de referência de cada coletivo mantivessem suas intervenções direcionadas aos grupos de pacientes já existentes, em respeito ao vínculo terapêutico construído previamente. Dessa forma, se organizaram para dar seguimento ao processo terapêutico desses pacientes, permanecendo em contato, ainda que o atendimento no contexto de pandemia ocorresse de forma individual e de acordo com as demandas apresentadas pelo usuário e seus familiares, onde aqueles classificados como intensivos tinham acompanhamento por teleatendimento uma ou mais vezes por semana ou, quando necessário (situações de crises, de vulnerabilidade, agravo em sofrimento psíquico), atendimento individual in loco. Já aqueles classificados como semi-intensivos e não-intensivos tinham acompanhamento

por teleatendimento com maior intervalo de tempo.

Em outro exemplo, em um CAPSi no Distrito Federal, Brandão et al.⁸ fizeram um comparativo entre os atendimentos de 2019 e 2020, identificando que a pandemia diminuiu bruscamente a procura por livre demanda ao serviço. Entre os motivos que levaram a essa queda, a grande maioria estava relacionada a falta de locomoção, falta de comunicação por meios telefônicos e o próprio cumprimento da medida de distanciamento social imposta pelo governo. No mesmo estudo, os autores também verificaram que isso provocou o risco de maior incidência de Transtornos Depressivos e de Ansiedade, além de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Também interferiu nas atividades físicas de atenção à saúde, o que pode causar alterações no funcionamento do corpo e mente, perante alterações de rotina, bem como expor crianças e adolescentes a situações de vulnerabilidade e violência física, psicológica, sexual ou autoprovocada, tendo em vista que a maioria desses episódios ocorre dentro das próprias residências.

Também no estudo de Brum e Caneda⁵, em um CAPS II no município de Cachoeira do Sul, foi possível verificar um aumento na procura pelo CAPS, tendo como justificativa o isolamento social que afetou muitos indivíduos negativamente. Castro-de-Araújo e Machado⁷ destacam que situações de pandemia podem ser significativamente mais problemáticas para pessoas com transtornos mentais, pois a psicopatologia pode reduzir a resistência durante o confinamento. Consequentemente, pode potencialmente reduzir a adesão ao tratamento em andamento, resultando na recorrência evitável de um distúrbio. Além disso, há o estresse causado pelo risco eminente de infecção ou incerteza econômica, especialmente em ambientes de renda média-baixa. Assim, compreender o peso de um surto na saúde mental é fundamental para uma ação eficaz no sentido de conter a propagação da doença.

Por outro lado, a situação emergencial que a pandemia impôs aos profissionais de saúde mental tornou possível dar um salto no uso da tecnologia como auxiliar em atenção e cuidados em saúde. Além do já citado exemplo ocorrido no Estado de Goiás, também na Bahia, conforme informam Cruz et al.¹⁸, houve a experiência positiva com a criação de um grupo de WhatsApp para usuários de um CAPS, com impactos na proximidade das interações entre eles, e entre eles, a equipe e a comunidade. Os autores alegam que tal experiência é encorajadora, na medida em que nasceu uma mútua ajuda entre os atores envolvidos, produzindo autonomia e protagonismo para os pacientes. Nesses cenários, as experiências com mídias virtuais têm criado e fortalecido novas estratégias de saúde mental, ampliando atores sociais, ferramentas e setores, na produção do cuidado na comunidade.

Nesse contexto, Dantas¹⁹ reforça a importância das RAPS como instrumento de apoio aos profissionais de saúde mental que precisam de cuidados de base territorial e destaca a resiliência psicológica como estratégia de enfrentamento das adversidades provenientes da pandemia. McFadden et al.²⁰ apontam para a importância do apoio organizacional e gerencial em momentos de estresse, que pode incluir psicoeducação e treinamento sobre enfrentamento ativo e pode assumir a forma de oficinas destinadas a equipar a equipe com melhores habilidades de enfrentamento a essas situações.

Isso é fundamental, pois como citado no estudo de Minervino et al.⁶, é fundamental

cuidar do bem-estar dos profissionais de saúde. Esses autores trazem a experiência da criação do projeto Acolhimento em Saúde Mental em Tempos de Pandemia, desenvolvido para assistir os profissionais de saúde do centro psiquiátrico de um hospital em João Pessoa, para orientá-los quanto a prevenção e tratamento precoce de transtornos mentais relacionados ao período pandêmico. O projeto oferecia escuta qualificada para esses profissionais, tendo em vista que se reconhece que em períodos pandêmicos os profissionais de saúde ficam mais suscetíveis a desenvolver transtornos mentais, como o de estresse agudo, de estresse pós-traumático e o uso de substâncias. Após o diagnóstico, os pacientes eram encaminhados para o tratamento mais adequado, como terapia cognitivo-comportamental, técnicas de mindfulness, intervenção breve focada no estresse e o treinamento de resiliência. Os autores também alegam que nessa atual pandemia, tem-se verificado aumento na incidência de sintomas de transtornos mentais nesta população, sendo os depressivos os mais frequentes, seguidos de ansiedade, insônia e angústia.

Segundo Pollock et al.²¹, os sintomas de problemas de saúde mental geralmente incluem depressão, ansiedade, estresse e problemas cognitivos e sociais adicionais, que podem ter impacto na função no local de trabalho. Diante disso, a saúde mental e a resiliência dos profissionais de saúde e assistência social podem ser apoiadas durante epidemias de doenças por intervenções no local de trabalho, intervenções para apoiar as necessidades diárias básicas, intervenções de apoio, intervenções farmacológicas ou uma combinação de qualquer um ou de todos eles.

Noal et al.²² reforçam a importância do cuidado com os profissionais de saúde, e isso inclui a capacitação desses profissionais, sendo essa uma questão central para a resposta em emergências sanitárias, visto que situações anteriores a COVID-19 mostraram que o suporte em saúde mental e atenção psicossocial durante um evento epidêmico deve ser parte do planejamento e manejo de desastres. Portanto, treinar equipes de saúde com base em evidências deve fazer parte de um planejamento governamental, a fim de fortalecer a capacidade de resposta nos contextos de desastres e crises humanitárias.

Dantas¹⁹ também alerta para a necessidade de se estudar a fundo as inovações que surgiram nos atendimentos nesse período de pandemia, para que surjam estratégias eficazes para serem utilizadas no campo da saúde pública, mental e coletiva para os devidos enfrentamentos de novas situações emergenciais futuras, de forma mais assertiva e em tempo hábil.

Por fim, pode-se verificar que o uso das diversas inovações que surgiram nesse período foi capaz de ressignificar o termo tecnologia, pois nesse cenário de pandemia elas foram além do simples instrumento/aparelho para a tecnologia de cuidado relacional, uma vez que o contato telefônico/virtual foi o que permitiu marcar a força do vínculo entre paciente e os profissionais de saúde, reforçando o papel protagonista do usuário no seu cuidado e do poder que as relações têm para a produção de cuidado em saúde mental⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cumprindo com o objetivo primário desse estudo, observou-se que as principais dificuldades encontradas no cenário de pandemia, para seguir com a prestação de serviço em

saúde mental em CAPS, foram a adaptação ao uso de EPIs e aos protocolos de segurança e ter que manter o isolamento social, com a restrição de contato presencial com os pacientes. Para conseguir superar esses desafios, foram necessários maiores investimentos em compras de EPIs, capacitação dos profissionais para seu uso, educação dos usuários do serviço nos protocolos de proteção e uso de máscaras e álcool em gel, além do desenvolvimento de novas formas de prestação em serviço na modalidade virtual.

Alguns exemplos de sucesso que foram utilizados foram o teleatendimento, formação de grupos de WhatsApp para promover educação em saúde, uso de redes sociais e rádio com o mesmo propósito e criação de vídeos educativos, que foram veiculados via canal no Youtube. Também foi reforçada a visita em domicílio para aqueles mais necessitados de apoio em saúde mental e os pertencentes a grupos de risco, para evitar que tivessem que se deslocar até os CAPS.

Entre os agravantes para a saúde mental dos pacientes, trazidos pela pandemia de COVID-19, pode-se citar a angústia, o medo, o isolamento, que acabaram por agravar o quadro mental dos pacientes, bom como sujeitar crianças e adolescentes a maiores situações de risco de violência doméstica. Da mesma forma, esses mesmos fatores (angústia, medo, isolamento) associados a questões ligadas ao trabalho, como a incerteza, falta de controle sobre o gerenciamento imediato da situação, necessidade de inovar no atendimento entre outros, também afetou a saúde mental dos profissionais que trabalham em saúde mental em CAPS. Faz-se necessário o investimento em cuidados específicos direcionados a saúde mental desses profissionais em tempos de pandemia.

Após toda essa análise, pode-se concluir que a criatividade associada a tecnologia e ao amor pela profissão fizeram surgir várias inovações para atendimento em saúde mental em CAPS durante a pandemia. Assim, os profissionais de saúde conseguiram dar continuidade aos atendimentos, respeitando os protocolos de segurança, inclusive com incremento em qualidade na prestação do serviço, como foi constatado no Estado de Goiás, onde foram desenvolvidos novos canais virtuais para atendimento e educação em saúde.

Dessa forma, as ações inovadoras realizadas tornaram possível a construção de novos espaços para atendimento e discussão de temas relacionados à saúde em geral, assim como para o fortalecimento do cuidado em saúde mental. Esses exemplos de sucesso apresentados nesse estudo servem de parâmetro para que outros Estados e Municípios possam se espelhar e adotar tais inovações, pois elas facilitam o trabalho dos profissionais de saúde, melhoram o acesso aos serviços para os pacientes e comunidade, e preparam para a implementação rápida de alternativas em cuidado em caso de novas epidemias ou pandemias.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus. 2021 [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Harzheim E, Martins C, Wollmann L, Pedebos LA, Faller LA, Marques MC, et al. Ações federais para apoio e fortalecimento local no combate ao COVID-19: a Atenção Primária à

- Saúde (APS) no assento do condutor. *Cien Saude Colet.* 2020; 25(supl.1):2493-2497.
3. Aughterson H, Mckinlay AR, Fancourt D, Burton A. Psychosocial impact on frontline health and social care professionals in the UK during the COVID-19 pandemic: a qualitative interview study. *BMJ Open.* 2021; 11:e047353.
 4. Barbosa AS, Nascimento CV, Dias LBS, Espírito Santo TB, Chaves RCS, Fernandes TC. Processo de trabalho e cuidado em saúde mental no Centro de Atenção Psicossocial da UERJ na pandemia de COVID-19. *BJHBS.* 2020; 19(1):11-19.
 5. Brum HK, Caneda CRG. Atuação do psicólogo no centro de atenção psicossocial (CAPS) em tempos de pandemia Covid-19. *Anais do 1º (INTER) FACES, 2020.* Cachoeira do Sul: Universidade Luterana do Brasil, 2020.
 6. Minervino AJ, Oliveira MB, Cunha KAL, Bereza YTA. Desafios em saúde mental durante a pandemia: relato de experiência. *Rev Bioét.* 2020; 28(4):647-654.
 7. Castro-de-Araujo LFS, Machado DB. Impact of COVID-19 on mental health in a low and middle-income country. *Cien Saude Colet.* 2020; 25(supl.1):2457-2460.
 8. Brandão AT, Lima CC, Mesquita GS, Costa WD. Impactos da pandemia de coronavírus em um CAPS infantojuvenil do Distrito Federal. *HRJ.* 2020; 1(1). [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: <https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/19>
 9. Pan American Health Organization Operational (PAHO). Considerations for psychiatric hospitals, inpatient units, and other psychiatric institutions during the COVID-19 Pandemic, July 2020. *Washington: PAHO, 2020.* [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52557>
 10. Pan American Health Organization Operational (PAHO). COVID-19: intervenciones recomendadas en salud mental y apoyo psicossocial (SMAPS) durante la pandemia. *Washington: PAHO, 2020.* [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/es/file/67771/download?token=7TPwXMBG>
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Recomendações à rede de atenção psicossocial sobre estratégias de organização no contexto da infecção da COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nota técnica nº 12/2020-CGMAD/DAPES/SAPS/MS. [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/103>
 12. Bahia. Governo do Estado. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. Orientação para os Serviços da Rede de Atenção Psicossocial do Estado da Bahia voltadas à Prevenção ao novo Coronavírus (SARS-COV-2) e proteção à saúde do trabalhador e das pessoas com transtornos mentais e uso abusivo de álcool e outras drogas. Nota Técnica COE Saúde nº 24 de 25 março 2020. [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/NT-n%C2%BA24-25-03-RAPS-Saude-mental.pdf>
 13. Piauí. Governo do Estado. Diretoria de Unidade de Vigilância e Atenção à Saúde Gerência de Atenção à Saúde Mental. Instrutivo sobre atenção psicossocial em face da pandemia do novo coronavírus. 2020. [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: http://www.saude.pi.gov.br/uploads/warning_document/file/510/Instrutivo_sobre_aten%C3%A7%C3%A3o_

- psicossocial_em_face_da_pandemia_do_novo_coronav%C3%ADrus_PDF.pdf
14. Rio Grande do Sul. Governo do Estado. Secretaria de Estado da Saúde. Departamento de Ações em Saúde. Orientações aos serviços da rede de atenção psicossocial sobre estratégias de prevenção de disseminação do COVID-19. 31 mar. 2020. [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: <https://saude-admin.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/01120813-orientacoes-raps-covid19-31-03-2020.pdf>
 15. Santa Catarina. Governo do Estado. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Planejamento em Saúde. Diretoria de Atenção Primária à Saúde. Recomendações para os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) para prevenção e controle de infecções pelo novo coronavírus (COVID-19). Nota Técnica nº 001/2020 – DAPS/SPS/SES/SC (13 abr. 2020). [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/arquivos/Nota_Tecnica_DAPS_001.pdf
 16. Goiás. Governo do Estado. Secretaria de Estado da Saúde. Equipe de Saúde Mental. Atenção psicossocial em tempos de Covid 19 no estado de Goiás. Boletim informativo. Ano 1, n.2, junho de 2020. [citado em 18 fev. 2022]. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/files/boletins/informativos/atencapsicossocial-covid19/boletimatencapsicossocial-covid19n-1.pdf>
 17. Martins DS, Vieira JCC, Castro MSR, Lima MS, Portella NM, Fonseca, R.P.O, et al. Da proximidade ao distanciamento social: desafios de sustentar a lógica da atenção psicossocial em tempos de pandemia. HRJ. 2020; 1(1). [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: <https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/21>
 18. Cruz N, Souza E, Sampaio C, Santos A, Chaves S, Hora R, Souza R, Santos J. Apoio psicossocial em tempos de COVID-19: experiências de novas estratégias de gestão e ajuda mútua no sul da Bahia, Brasil. APS em Revista. 2020; 2(2):97-105.
 19. Dantas ESO. Saúde mental dos profissionais de saúde no Brasil no contexto da pandemia por Covid-19. Interface. 2021; 25(supl.1):e200203.
 20. McFadden P, Ross J, Moriarty J, Mallett J, Schroder H, Ravalier J, et al. The role of coping in the wellbeing and work-related quality of life of uk health and social care workers during COVID-19. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(2):815.
 21. Pollock A, Campbell P, Cheyne J, Cowie J, Davis B, Mccallum J, et al. Interventions to support the resilience and mental health of frontline health and social care professionals during and after a disease outbreak, epidemic or pandemic: a mixed methods systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 11:CD013779.
 22. Noal DS, Freitas CM, Passos MFD, Serpeloni F, Melo BD, El Kadri MRA, et al. Capacitação nacional emergencial em saúde mental e atenção psicossocial na COVID-19: um relato de experiência. Saúde Debate. 2021. [Preprint online]. [citado em 20 jun. 2021]. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1321/2073>

CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL: PREVENÇÃO DA MORTE SÚBITA CARDÍACA

IMPLANTABLE CARDIODEFIBRILLATOR: PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Anna Júlia de C. Laginestra¹; Marcel Vasconcellos²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; ²Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A morte súbita cardíaca é a consequência final da parada cardíaca e sua patogênese correlaciona-se com cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas. O cardiodesfibrilador implantável surgiu como medida terapêutica na prevenção primária e secundária desses eventos. Embora apresente resultados positivos, ainda faltam evidências para avaliar seu uso. Assim, o presente estudo buscou reunir dados acerca da terapia e de seu impacto na prevenção de morte súbita em pacientes cardiopatas. **Objetivos:** Discutir o uso do desfibrilador implantável. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa em que foram utilizadas as bases de dados do PubMed, SciELO e EBSCO host. Foram utilizados os descritores: “Implantable Cardioverter Defibrillator”, “sudden cardiac death” e “cardiac arrest”. A busca abrangeu artigos publicados a partir de 2016, nos idiomas inglês ou português. Foram encontrados um total de 559 artigos, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 17 artigos. **Resultados:** O cardiodesfibrilador atua na reversão de arritmias malignas, e suas indicações variam entre as condições cardíacas e os fatores de risco associados, devendo ser feita uma avaliação individualizada dos pacientes. Observa-se um consenso sobre o implante desses dispositivos em casos de parada cardíaca prévia. Os benefícios de seu uso são conhecidos e justificam, em sua grande maioria, os altos custos associados. **Conclusões:** O cardiodesfibrilador destaca-se como medida preventiva na redução da incidência de morte súbita, aumentando a expectativa de vida dos pacientes com indicação de seu uso. Contudo, ainda são necessários estudos que garantam uma melhor estratificação de risco e benefício desses dispositivos. **Descritores:** Morte súbita cardíaca; Parada cardíaca; Desfibriladores implantáveis.

ABSTRACT:

Introduction: Sudden cardiac death is the final consequence of cardiac arrest and its pathogenesis is correlated with ischemic and non-ischemic heart diseases. The implantable cardioverter-defibrillator emerged as a therapeutic measure in the primary and secondary prevention of these events. Although it presents positive results, there is still a lack of evidence to

evaluate its use. Thus, the present study sought to gather data about the therapy and its impact on the prevention of sudden death in patients with heart disease. **Aims:** Discuss the use of implantable defibrillator. **Methods:** This is a narrative review in which PubMed, SciELO and EBSCO host databases were used. The descriptors were used: “Implantable Cardioverter Defibrillator”, “sudden cardiac death” and “cardiac arrest”. The search covered articles published from 2016 onwards, in English or Portuguese. A total of 559 articles were found, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 17 articles were selected. **Results:** The cardioverter defibrillator acts in the reversal of malignant arrhythmias, and its indications vary between cardiac conditions and associated risk factors, and an individualized assessment of patients should be carried out. There is a consensus on the implantation of these devices in cases of previous cardiac arrest. The benefits of its use are known and justify, for the most part, the high associated costs. **Conclusions:** The cardioverter defibrillator stands out as a preventive measure in reducing the incidence of sudden death, increasing the life expectancy of patients with indication of its use. However, studies are still needed to ensure better risk and benefit stratification of these devices. **Keywords:** Sudden cardiac death; Cardiac arrest; Implantable defibrillator.

INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como aquela que ocorre em até uma hora após o início dos sintomas, como taquicardia, precordialgia, dispneia e síncope, ou mesmo em pacientes previamente assintomáticos.¹⁻² Esse evento é caracterizado como a consequência final de uma parada cardíaca, quando esta não é revertida imediata e corretamente por manobras de ressuscitação cardiopulmonar, uso de fármacos ou desfibrilação.¹⁻³ Sua patogenia pode estar relacionada tanto a casos de cardiomiopatia isquêmica quanto não isquêmica, sendo, na maior parte das vezes, resultado de taquiarritmias ventriculares.¹⁻⁶ A morte súbita cardíaca apresenta altas taxas de mortalidade, principalmente em ambientes extra-hospitalares, representando, dessa forma, um importante problema de saúde pública a ser prevenido.^{1,4,5}

O maior risco de MSC está fortemente ligado a alguns fatores e doenças cardíacas subjacentes.¹⁻² Geralmente, as causas de maior associação com esses eventos são as cardiopatias isquêmicas, as quais se manifestam principalmente em adultos e idosos.¹⁻² Quanto aos eventos não isquêmicos, destacam-se as cardiomiopatias, doenças cardíacas congênitas e síndromes de arritmia herdada, como a Síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, Síndrome do QT curto e Síndrome de repolarização precoce.^{1,2,5,6} Essas condições ocorrem por mutações genéticas que alteram a função de canais iônicos e podem culminar em arritmias.^{1,2,5,6} Ainda, deve-se ressaltar que muitos dos pacientes portadores de tais síndromes permanecem assintomáticos, o que afirma a importância de testes genéticos para auxílio no diagnóstico e manejo adequado na prevenção da morte súbita.^{1,2,5,6} Quanto as cardiomiopatias, destacam-se a cardiomiopatia hipertrófica e dilatada, as quais também possuem importante influência de fatores genéticos, que devem ser investigados.⁷ Por fim, pacientes com frações de ejeção menores que 30%, devem ser acompanhados pois são considerados grupo de risco para morte súbita cardíaca.¹

Como alternativa terapêutica para a prevenção da morte súbita cardíaca, o CDI tem sido frequentemente utilizado.^{1-3,6,8} Sua ação é baseada em constante monitoramento do ritmo cardíaco e reversão de quadros de arritmia que poderiam culminar em morte súbita do paciente. A prevenção desses eventos a partir do uso de cardiodesfibriladores pode ser caracterizada como primária ou secundária.¹⁻² A prevenção primária é empregada em pacientes que não apresentam taquicardia ventricular sustentada ou episódio de parada cardíaca súbita anterior, porém com risco aumentado para tais eventos.^{1,2} Já a prevenção secundária ocorre em pacientes que apresentam uma das condições citadas ou caso de síncope gerada por arritmias ventriculares.^{1,2} Apesar de ser uma opção eficaz, o uso ideal desses dispositivos depende da condição cardíaca e fisiológica de cada paciente e de sua estratificação de risco para morte súbita, sendo necessário, portanto, avaliação minuciosa de cada caso.^{5,6}

Existem dois tipos de cardiodesfibriladores implantáveis disponíveis: transvenoso e o subcutâneo.^{1-3,8} O CDI transvenoso exige acesso ao sistema vascular para introdução de um eletrodo na cavidade cardíaca, o que aumenta as chances de complicações.¹⁻³ Já o CDI subcutâneo é extravascular e, portanto, tem sido utilizado como opção em pacientes em que se contraindica o uso do CDI transvenoso.^{2,3} Contudo, esse tipo de desfibrilador apresenta atuação limitada para pacientes com distúrbios de condução ou taquicardias ventriculares, já que não são capazes de gerar estimulação.³ É importante atentar às complicações que podem decorrer do implante e uso dos CDI.^{1,3,8,9} Infecções, hematomas e choques inadequados são alguns dos eventos mais comuns, contudo, casos de pneumotórax, tamponamento cardíaco e perfuração cardíaca também podem ocorrer em implantes de CDI transvenoso, embora mais raros.^{1,3,8,9}

Apesar de resultados positivos significativos, a indicação e uso dos CDI ainda apresentam algumas divergências. A estratificação do risco que cada paciente apresenta para morte cardíaca súbita, o tipo de dispositivo a ser utilizado, as complicações e o alto custo são algumas das variáveis que dificultam uma conduta unânime entre especialistas. Portanto, o presente trabalho visa reunir as recentes evidências e dados quanto ao uso do cardiodesfibrilador implantável, buscando compreender e avaliar o seu impacto em pacientes cardiopatas.

OBJETIVOS

Primário:

Discutir o uso do desfibrilador implantável e seu impacto na prevenção de morte súbita em pacientes cardiopatas.

Secundários:

1. Definir a previsão de risco para eventos de parada cardíaca e morte súbita em cardiopatas.
2. Reconhecer as indicações para implante de cardiodesfibrilador como prevenção primária ou secundária.
3. Avaliar os tipos de cardiodesfibriladores implantáveis disponíveis e sua eficácia.
4. Discutir os riscos e benefícios do desfibrilador implantável.
5. Analisar o impacto do desfibrilador implantável na qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual, foi realizada pesquisa na literatura médica por meio das bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine), Academic Search Premier (EBSCO host) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Para a busca dos artigos, foram utilizados os descritores: “Implantable Cardioverter Defibrillator”, “sudden cardiac death” e “cardiac arrest” combinados através do operador booleano “AND”.

A pesquisa foi concluída em maio de 2022, com a seleção de 17 artigos publicados a partir de 1º de janeiro de 2016, nos idiomas inglês ou português. A seleção buscou incluir trabalhos que abordassem de forma ampla o uso dos cardiodesfibriladores em pacientes com risco de morte súbita, apontando de forma objetiva sua eficácia, riscos e benefícios. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos cujo conteúdo não apresentava compatibilidade com o tema.

Na base de dados do MEDLINE/PubMed®, foram encontrados 164 artigos, enquanto na Academic Search Premier e SciELO, a busca revelou 395, totalizando 559 artigos.

Dentre os resultados encontrados, foram excluídos 232 artigos duplicados. Após a leitura dos resumos dos artigos restantes, foram excluídos 276 artigos, cujo conteúdo não abordava a temática central desse trabalho. Os 51 artigos restantes, foram lidos na íntegra e excluídos de acordo com o critério descrito. Ao final foram selecionados 17 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A morte súbita cardíaca, apesar dos recentes avanços quanto a sua prevenção, ainda permanece como um importante problema de saúde pública, mantendo índices elevados de mortalidade.¹⁰ Na década de 1980, surgiu como opção terapêutica o cardiodesfibrilador implantável, cujo objetivo é a prevenção, primária ou secundária, de eventos cardíacos que podem culminar em morte súbita.¹⁰ Desde então, diferentes modelos têm sido lançados a fim de aprimorar sua eficácia, aumentar a sobrevida dos pacientes e sua qualidade de vida.¹⁰

O CDI monitora o ritmo cardíaco do paciente e, através de parâmetros pré-estabelecidos, identifica ritmos chocáveis de parada cardíaca, como fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV), e, dispara choques de desfibrilação.¹ O cardiodesfibrilador pode ser transvenoso ou subcutâneo e a escolha entre esses dois modelos deve ser individualizada.^{1,3,10}

O CDI transvenoso (TV-CDI) é implantado na região subclavicular e, por via intravenosa, eletrodos são posicionados em ventrículo direito (câmara única) e, em alguns casos, também em átrio direito (câmara dupla).¹ Esse tipo de dispositivo também oferece a opção de associar a terapia ressincronização cardíaca (TRC) biventricular, a fim de melhorar a função inotrópica do coração.^{1,11} Seu implante está associado a um maior número de complicações a curto e longo prazo. O procedimento pode provocar eventos, como pneumotórax, infecções locais ou sistêmicas, ruptura venosa e até mesmo tamponamento cardíaco, apesar de estatisticamente raros. Destaca-se também a exposição contínua ao chumbo, que pode culminar em infecção. Além disso, ao longo do tempo aumenta a incidência de problemas relacionados aos eletrodos, como deslocamento e

falhas, sendo a extração a única medida viável.^{3,12-14}

Já o CDI subcutâneo (S-CDI) surgiu como medida alternativa ao TV-CDI e as diretrizes atuais sugerem seu uso para reduzir a taxa de complicações que resultavam do implante desse último.³ Deve-se ressaltar também a vantagem dessa metodologia para a população pediátrica, visto que são menos afetados pelo crescimento, e para indivíduos com prática frequente de atividade física.¹³ Essa cardiodesfibrilador é implantado entre os músculos serrátil anterior e grande dorsal esquerdo, ao nível do ápice cardíaco, e seus eletrodos posicionados em espaço extravascular a fim de que seus vetores resultantes possam identificar o ritmo cardíaco.^{1,10,13} É indicado para pacientes que não necessitem de terapia antiataquicardia, antibradicardia ou TRC e para aqueles que possuem acesso vascular inadequado ou alto risco de infecção, como portadores de doença renal crônica, diabetes mellitus e imunossuprimidos.^{1,3} Além disso, a presença de anomalias estruturais cardíacas podem não permitir o uso de TV-CDI.¹⁴ O implante desse tipo de dispositivo exige a realização de triagem pré-implante com o objetivo de avaliar a morfologia de onda QRS-T, garantir a adequada detecção de arritmias ventriculares e reduzir os choques inadequados.^{1,13}

Ambos os tipos de dispositivos apresentam como desvantagem os choques inapropriados, não havendo diferença significativa na taxa de incidência entre os modelos.^{3,12-14} No caso do TV-CDI, os choques se correlacionam com a TV, enquanto com o S-CDI, o oversensing é a principal causa.³ A frequência desses correlaciona-se com a qualidade de vida dos pacientes, visto que os choques são dolorosos e ocorrem sem qualquer tipo de medicação anestésica ou analgésica.^{1,3} Dessa forma, deve-se buscar evitar o implante desnecessário, garantir a correta pré-programação dos dispositivos e, em alguns casos, associar a terapia medicamentosa.^{1,3} O S-CDI se mostrou superior ao TV-CDI quanto a menor incidência de quadros de pneumotórax e complicações relacionadas aos eletrodos.^{1,3} Contudo, os estudos não apresentaram diferença estatística significativa entre ambos os modelos quanto ao risco de infecção, hematoma, erosão do dispositivo, tamponamento ou perfuração cardíaca, mesmo que uma das recomendações ao uso do S-CDI seja a redução das complicações relacionadas ao TV-CDI.^{3,12,13}

De forma geral, os estudos apontaram baixo impacto dos cardiodesfibriladores na qualidade de vida do paciente, já que seu objetivo é evitar a MSC e não tratar ou reduzir sintomas provenientes das arritmias cardíacas.^{1,3}

Ainda que os índices de mortalidade por MSC tenham reduzido com a introdução desses dispositivos, suas indicações são restritas e variam consideravelmente com as condições cardíacas que predisõem a esse evento.^{5,6} Portanto, a conduta deve ser individualizada e baseada na causa subjacente apresentada pelo paciente.^{5,6} Dentre as causas de MSC, destacam-se as cardiopatias isquêmicas, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, doença cardíaca congênita e síndromes de arritmias hereditárias.^{1,2,5,6,15,16}

Cardiopatia Isquêmica

É a principal causa de morte súbita cardíaca, principalmente em indivíduos acima de 35 anos.^{1,2} A cardiopatia isquêmica pode ter sua etiologia relacionada ao espasmo coronariano ou à doença arterial coronariana, sendo essa última mais comum.¹ Pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) podem evoluir com taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular),

sendo, ambos, ritmos que podem culminar em parada cardíaca e, conseqüentemente, morte súbita se não forem instantaneamente interrompidos.¹ O surgimento dessas arritmias tem grande correlação com histórico prévio de infarto, hipertensão arterial, alteração do segmento ST e doença pulmonar crônica.¹ Exames como eletrocardiograma, holter e teste de esforço são importantes ferramentas para diagnóstico dessa condição cardíaca e auxiliam na conduta a ser implementada.¹

Como prevenção primária, o implante de cardiodesfibrilador na doença coronariana está indicado para pacientes pós-IAM com FE menor ou igual a 35% e classe dois ou três na classificação de NYHA ou pós-IAM com FE menor ou igual a 30% e classe um NYHA.¹ Deve-se considerar 40 dias pós-infarto ou 90 dias pós-revascularização para indicar CDI em ambos os casos citados, visto que não houve indício de benefício de implante antes do período estipulado. Pacientes com infarto prévio e TV não sustentada, induzida ou não, e FE menor que 40% também têm indicação para implante do cardiodesfibrilador.¹ Já a prevenção secundária, a indicação para uso de CDI ocorre em paciente que sobreviveram à parada cardíaca prévia ocasionada por TV ou FV, principalmente se esses apresentarem fração de ejeção (FE) menor que 35%, e em casos de TV sustentada, porém sem causas reversíveis.¹

Já os pacientes com cardiopatia isquêmica em decorrência de vasoespasma coronariano têm indicação de CDI em caso de surgimento de arritmia ventricular e terapia medicamentosa ineficaz ou intolerada.¹ Alguns estudos recentes já indicam o cardiodesfibrilador junto com a medicação.¹

É importante ressaltar que nos casos de arritmias ventriculares recorrentes ou incessantes deve-se obter o controle da arritmia antes do implante, a fim de evitar choques repetitivos.¹ Em caso de o paciente já ter o cardiodesfibrilador implantado, recomenda-se o uso de betabloqueadores ou antiarrítmicos, como amiodarona ou sotalol. Se intolerância ou persistência da arritmia, recomenda-se ablação por cateter.¹

Quando consideradas as recomendações e evidências acerca dos pacientes que mais se beneficiariam do uso do CDI, esses dispositivos apresentaram considerável superioridade em relação a outras medidas terapêuticas na redução de mortalidade.^{1,2}

Insuficiência Cardíaca

A disfunção ventricular esquerda, apresentada em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), aumenta consideravelmente o risco de morte súbita.¹⁵ A fração de ejeção tem íntima relação com esse risco, visto que, quanto menor a FE, maior é a probabilidade de desfechos negativos.¹⁵ Outro fator que também se associa a MSC é a história prévia de TV sustentada ou síncope sem causa esclarecida nesses pacientes.¹⁵

Para avaliar as indicações de implante do cardiodesfibrilador nessa condição cardíaca, o paciente deve ter sua doença classificada em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou com fração de ejeção reduzida (ICFER).¹ Para a primeira classificação, faltam dados científicos suficientes para estabelecer indicações precisas e eficazes acerca do uso do CDI, logo não há consenso sobre a conduta de melhor resultado.¹ Contudo, pode ser benéfica a realização de estudo eletrofisiológico a fim de avaliar o risco de evolução com morte súbita e definir terapia naqueles que apresentam sintomatologia sugestiva de arritmia ventricular.¹ Já os pacientes com

ICFER tem prognóstico mais reservado e o CDI revolucionou o manejo da IC nesses casos, resultando em melhora estatística da expectativa de vida dos usuários desses aparelhos.¹¹ Suas indicações envolvem histórico de FV, TV instável ou com síncope associada a FE menor igual ou 40%, como prevenção secundária e FE menor ou igual a 35% em casos de cardiopatias não isquêmicas, como prevenção primária.^{1,15} Pacientes pós-IAM seguem as recomendações citadas anteriormente nesse artigo.^{1,15} Indivíduos com classe quatro na classificação de NYHA não se beneficiam do uso de CDI, logo não são recomendados.^{1,15}

Cardiomiopatias

Essa condição cardíaca pode ser dividida em 4 tipos: cardiomiopatia hipertrófica, dilatada, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito.^{1,7} O paciente pode variar de um perfil assintomático, com manifestações apenas a nível microscópico, até quadros de franca insuficiência cardíaca e MSC.⁷ É importante que esses pacientes sejam identificados, sua doença e prognóstico avaliados e definidos a fim de que intervenções precoces, quando necessárias, possam ser adotadas para evitar desfechos negativos.⁷ Para diagnóstico dessas patologias, além da anamnese e exame físico, são fundamentais o eletrocardiograma e ecocardiograma.⁷ Os testes genéticos surgiram recentemente como uma importante ferramenta diagnóstica, tendo sua indicação se tornado cada vez mais frequente para estratificação de pacientes de risco.⁷

A cardiomiopatia hipertrófica é a cardiomiopatia primária mais comum e tem como definição a hipertrofia do ventrículo esquerdo sem dilatação dessa câmara cardíaca.⁷ O tratamento se baseia no uso de betabloqueadores, contudo, todo paciente deve ser avaliado quanto ao risco de MSC e indicação de CDI.⁷ Como prevenção primária, o cardiodesfibrilador é indicado em casos de pacientes estratificados como alto risco, ou seja, aqueles que apresentaram pelo menos um episódio de síncope sem causa definida nos últimos seis meses, histórico de MSC em parente de primeiro grau ou espessamento ventricular maior ou igual a 30 mm.¹ Já a prevenção secundária envolve história prévia de parada cardíaca causada por FV ou TV, visto que os antiarrítmicos apresentam baixa eficácia.^{1,7} Nesses pacientes, as evidências mais recentes apontam que a melhor opção terapêutica seria o CDI subcutâneo, apresentando altos índices de sucesso na reversão de arritmias ventriculares que poderiam degenerar para parada cardíaca.⁸

A cardiomiopatia dilatada é caracterizada pelo aumento ventricular e disfunção sistólica.⁷ Seu tratamento pode incluir uso de drogas como inibidor de enzima conversora de angiotensina ou bloqueador de receptor angiotensina II, além de betabloqueador.⁷ Em alguns casos, o uso dos CDI é superior à terapia medicamentosa e deve ser empregado.¹ Suas indicações são parada cardíaca prévia por FV e TV, além de TV associado a quadros de instabilidade hemodinâmica ou síncope e FE menor 35%.^{1,7} Com essa fração de ejeção, também deve-se considerar a implantação desse dispositivo em casos de TV não sustentada identificadas no holter.^{1,7}

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito ocorre em decorrência da infiltração fibrogordurosa do miocárdio saudável, ocasionando afinamento e alargamento da parede ventricular, especificamente de ventrículo direito.⁷ Esses pacientes apresentam alto risco de MSC, podendo essa ser a primeira manifestação da doença.⁷ As indicações para uso de CDI envolvem o diagnóstico dessa condição associado a um dos seguintes fatores de risco: TV sustentada, disfunção

de ventrículo esquerdo com FE menor ou igual a 35% e parada cardíaca revertida.¹

A cardiomiopatia restritiva é a menos comum e geralmente tem correlação com condições sistêmicas.^{1,7} Nesse caso, a abordagem terapêutica depende do tratamento da condição subjacente associada e as indicações para uso de CDI não apresentaram evidências suficientes que comprovassem sua maior eficácia quando comparado à terapia medicamentosa.^{1,7}

Doença Cardíaca Congênita

Dentre as doenças cardíacas congênitas (DCC) associadas ao maior risco de MSC destacam-se a tetralogia de fallot, transposição das grandes artérias e fisiologia de ventrículo único.⁵ Em decorrência da melhoria dos métodos diagnósticos e técnicas cirúrgicas, a prevalência de adultos com DCC aumentou de forma considerável.⁵ Conseqüentemente, há aumento da mortalidade por MSC nesses pacientes, visto que há possibilidade de degeneração com arritmias ventriculares nessas condições.^{5,16} Os fatores que mais se correlacionam ao risco de um desfecho negativo são: insuficiência cardíaca, complexo QRS alargado, arritmias atriais e prejuízo de função ventricular.¹⁶ A avaliação de cada uma dessas condições é importante para estratificação de risco mais apropriada, contudo, seu valor preditivo positivo é baixo.¹⁶ As indicações de CDI não variam de acordo com as doenças congênitas apresentadas por cada paciente, apesar de a estratificação de risco diferir entre elas.⁵ Quanto a prevenção primária, não há consenso sobre a indicação de CDI, devido a falta de evidências que apontem os benefícios acerca de seu uso.^{5,16} Já a prevenção secundária baseia-se nos seguintes critérios: parada cardíaca prévia causada por FV ou TV e sem causas reversíveis identificadas e TV sustentada espontânea sintomática.^{5,16} Nesses casos, os estudos apontam para superioridade dos cardiodesfibriladores em comparação a outras medidas terapêuticas, proporcionando desfechos mais favoráveis para os pacientes que fazem seu uso.^{5,16}

Arritmias Hereditárias

Essas condições cardíacas são a segunda a maior causa de MSC, geralmente sendo mais comum em jovens.^{5,8} Sua patogênese correlaciona-se com mutações genéticas.^{5,8} Podem ser divididas em síndrome do QT longo, síndrome QT curto, síndrome de Brugada e síndrome de repolarização precoce.^{5,8} A expressão dessas doenças pode variar desde indivíduos assintomáticos até à parada cardíaca, o que dificulta a estratificação de risco para MSC.^{1,5,8}

A síndrome do QT longo (SQTL) e QT curto (SQTS) são caracterizadas por alteração da repolarização ventricular e risco aumentado de surgimento de arritmias ventriculares.^{5,8} O diagnóstico dessas condições nem sempre é fácil de ser estabelecido e o eletrocardiograma deve ter o passo inicial da investigação.⁵ Quando identificado o prolongamento do intervalo QT, causas secundárias sempre devem ser eliminadas antes de prosseguir a investigação de causas hereditárias.⁵ O diagnóstico da SQTL baseia-se em uma escala chamada pontuação de Schwartz e os pacientes com essa condição possuem prognósticos diferentes entre si, a depender da correlação genótipo-fenótipo de cada um.⁵ Portanto, nesses casos sempre solicitar teste genético para avaliação e estratificação de risco para MSC individualizada.⁵ A indicação para uso de CDI na SQTL é apenas como prevenção secundária em pacientes que sobreviveram à parada cardíaca por TV ou FV e naqueles que apresentam síncope recorrente e arritmia ventricular sem melhora com terapia medicamentosa.^{1,5,8} Já na SQTS as indicações para implante do cardiodesfibrilador variam entre

as diretrizes e estudos.⁵ Contudo, parece ser consenso geral o uso em casos prévios de parada cardíaca, TV sustentada espontânea e em pacientes assintomáticos com histórico familiar rico de MSC.⁵ Em ambos os casos, apesar do benefício comprovado, o CDI costuma apresentar alta taxa de choques inapropriados, devendo ter sua programação muito bem ajustada a fim de tentar reduzir a incidência dessa complicação.^{5,8}

A síndrome de Brugada pode se apresentar com padrão morfológico de tipo 1, 2 ou 3.^{1,5} Nessa condição, os principais fatores de risco para MSC são: morfologia tipo 1, sexo masculino, fibrilação atrial e fragmentação do complexo QRS.⁵ A recomendação para o uso do CDI inclui sobreviventes de parada cardíaca e pacientes com morfologia do tipo 1 e síncope sem causa esclarecida ou arritmia ventricular sustentada.^{1,5} Nesses casos, as evidências mais recentes apontam para maiores benefícios terapêuticos com a escolha do CDI subcutâneo.⁸

A Síndrome de repolarização precoce é caracterizada por elevação do ponto J e segmento ST em duas ou mais derivações contíguas.⁵ Quando essas alterações eletrocardiográficas ocorrem em derivações laterais ou inferiores há maior correlação com casos de MSC.⁵ As indicações para CDI nesse caso envolvem parada cardíaca prévia, TV sustentada e paciente assintomático com histórico familiar de MSC na infância sem causa identificada.^{1,5}

É importante ressaltar que a indicação ao uso do CDI só deve prevalecer caso o paciente em questão apresente pelo menos um ano de sobrevida, independente da condição cardíaca associada.¹ Caso contrário, essa conduta é contraindicada.¹ Sempre deve-se buscar investigar de forma individualizada as medidas terapêuticas a serem adotadas, a fim de reconhecer se há, de fato, benefício ou prejuízo ao paciente.^{1,17}

O CDI deve ser avaliado não somente quanto à indicação para implante, mas também para continuidade de uso.^{1,17} Alguns dos pacientes, em seus últimos momentos de vida, têm seu sofrimento prolongado de forma dispensável por choques originados pelo CDI.^{1,17} O desligamento desses aparelhos é muito pouco discutido entre os profissionais de saúde e os pacientes, que muitas vezes desconhecem tal possibilidade.^{1,17} A recomendação é que a discussão acerca desse assunto seja feita antes mesmo do implante, devendo o médico esclarecer todo o processo para que o paciente esteja ciente de suas opções.^{1,17} O desligamento do aparelho não provoca morte imediata, mas evita que ele atue de forma desnecessária na tentativa de reverter ritmos cardíacos que culminem em parada cardíaca e morte subsequente.^{1,17} Sua desativação é simples e deve ser considerada quando seu uso é considerado oneroso.^{1,17}

Além dos altos custos iniciais, o uso dos CDI, em longo prazo, também se correlaciona com gastos elevados.¹ Somado a necessidade de acompanhamento constante desses pacientes, podem surgir complicações e necessidade de troca de dispositivos.¹ Contudo, o custo-benefício de todo esse processo independe da indicação clínica e é avaliado de acordo com o sucesso terapêutico de cada indivíduo.^{1,3} Ou seja, quanto maior o tempo de vida que o dispositivo garante ao paciente, mais justificáveis se tornam os custos.¹ As evidências mais recentes apontam para melhora global da expectativa de vida nos pacientes candidatos ao uso de CDI quando comparados a outros métodos terapêuticos.¹ A queda nas taxas de incidência de morte súbita é representada pela redução do risco relativo de 27% em dois anos e redução de risco absoluto de 7%, justificando,

dessa forma, a adoção dessa terapia e gastos subsequentes.¹

CONCLUSÕES

A elevada incidência de morte súbita pode ser explicada pela necessidade urgente da adoção de medidas terapêuticas em casos de parada cardíaca, o que nem sempre é possível. Sendo assim, a prevenção surge como a principal alternativa para reduzir a incidência desse desfecho. A melhora na expectativa de vida dos pacientes em uso de CDI pôde ser observada tanto na prevenção primária, com indivíduos com risco aumentado de arritmias ventriculares malignas, quanto na secundária, em que predominava o contexto prévio de parada cardíaca. Sua eficácia foi superior à terapia medicamentosa naqueles cuja indicação era pelo implante do CDI, demonstrando vantajoso custo-benefício em seu uso. Contudo, algumas condições cardíacas ainda apresentam poucas evidências para recomendação do implante, ressaltando, assim, a necessidade de maiores estudos que busquem guiar a definição de conduta. Ainda, destaca-se a importância da estratificação de risco individualizada e rigorosa a fim de garantir que os indivíduos selecionados sejam aqueles com maior probabilidade de obter benefícios com o cardiodesfibrilador.

REFERÊNCIAS

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (14): 1677-749. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717413064?via%3Dihub#sec4>
2. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021; 22(1): 147-58. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/22/1/10.31083/j.rcm.2021.01.207>
3. Salas BL, Trujillo-Martín MM, García JG, Farinã YR, Quintana AG, López RQ, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in primary and secondary prevention of sudden cardiac death: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42 (9): 1253–68. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=1&sid=e63b0881-12ab-4836-995d-ae7520efa4ef%40sdc-v-sessmgr01&bdata=Jmxhbm9cHQYnImc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=31396970&db=mdc>
4. Hindricks G, Lenarczyk R, Kalarus Z, Doring M, Shamloo AS, Dagres N. Prevention of sudden cardiac death by the implantable cardioverter-defibrillator. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128(12): 764-70. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/4386/>
5. Goldstein AS, Ward CC, Al-Khatib SM. The Use of Implantable Cardioverter-defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Focus on Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia Syndromes. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018; 9(1): 2996–3005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252881/>
6. Pathak RK, Sanders P, Deo R. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and

- opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2018; 39(31): 2859–66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6100755/>
7. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017; 96(10): 640-6. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2017/1115/p640.html>
 8. Probst V, Boveda S, Sadoul N, Marquié C, Chauvin M, Mondoly P, et al. Subcutaneous implantable cardioverterdefibrillator indication in prevention of sudden cardiac death in difficult clinical situations: A French expert position paper. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 113: 359-66. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213620300917?via%3Dihub>
 9. Boveda S, Garcia R, Defaye P, Piot O, Narayanan K, Barra Sergio, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in the real world: Main findings from the French multicentre DAI-PP programme (pilot phase). *Arch Cardiovasc Dis*. 2019; 112: 523-31. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213619301287?via%3Dihub>
 10. Steffel J. The subcutaneous ICD for prevention of sudden cardiac death: Current evidence and future directions. *Pacing & Clinical Electrophysiology*. 2020; 43(12): 1421-27. Disponível em: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=1&sid=6df46d20-d7bc-4c7c-9768-8e09da07ed83%40redis&bdata=Jmxhbmc9cHQYnImc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=aph&AN=147642204>
 11. Gierula J, Paton MF, Witte KK. Advances in cardiac resynchronization and implantable cardioverter/defibrillator therapy: Medtronic Cobalt and Crome. *Future Cardiol*. 2021; 17(4): 609-18. Disponível em: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fca-2020-0117?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
 12. Van Dijk VF, Boersma LVA. The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in 2019 and beyond. *Trends Cardiovasc Med*. 2020. 30(6): 378-84. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173819301355?via%3Dihub>
 13. Schukro C, Santer D, Prenner G, Stühlinger M, Martinek M, Teubl A, et al. State-of-the-art consensus on non-transvenous implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Clin Cardiol*. 2020; 43(10): 1084–92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533987/>
 14. Lewis GF, Gold MR. Safety and Efficacy of the Subcutaneous Implantable Defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(4): 445-54. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715074793?via%3Dihub>
 15. Chia PL, Foo D. Overview of implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronisation therapy in heart failure management. *Singapura Med J*. 2016; 57(7): 354-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958710/>
 16. Vehmeijer JT, Koyak Z, Leerink JM, Zwinderman AH, Harris L, Peinado R, et al. Identifi

1. cation of patients at risk of sudden cardiac death in congenital heart disease: The prospective study on implantable cardioverter defibrillator therapy and sudden cardiac death in adults with Congenital Heart Disease (PREVENTION-ACHD). Heart Rhythm. 2021; 18(5): 785-92. Disponível em: [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(21\)00029-1/fulltext](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(21)00029-1/fulltext)
2. [McEvedy](#) SM, [Cameron](#) J, [Lugg](#) E, [Miller](#) J, [Haedtke](#) , [Hammash](#) m, et al. Implantable cardioverter defibrillator knowledge and end-of-life device deactivation: A cross-sectional survey. Palliat Med. 2018; 32(1): 156-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899887/>

DOENÇA CELÍACA E INFERTILIDADE: UMA ASSOCIAÇÃO FREQUENTEMENTE SUBESTIMADA NA SAÚDE REPRODUTIVA DA MULHER.

CELIAC DISEASE AND INFERTILITY: AN OFTEN UNDERESTIMATED ASSOCIATION IN WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH.

Bianca Valinhas¹; Roberto Pessoa²

¹Aluna de Medicina do UNIFESO; ²Professor do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: Sintomas relacionados ao aparelho reprodutor feminino em pacientes com doença celíaca têm sido descritos na literatura, apesar de suas causas ainda não estarem completamente elucidadas. Parece haver um aumento da prevalência da doença em mulheres com queixa de infertilidade, sobretudo naquelas com infertilidade sem causa aparente. **Objetivos:** Revisar os dados já publicados sobre desfechos gestacionais desfavoráveis e doença celíaca, analisando os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os possíveis benefícios de uma dieta isenta de glúten. **Métodos:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, na qual todos os artigos foram selecionados de acordo com o recurso MeSH Database do PubMed e nas bases de dados da SciELO, em que foram utilizados 15 artigos publicados nos últimos 10 anos. **Resultados:** Os déficits nutricionais podem ser a principal causa de distúrbios ginecológicos e desfechos adversos da gravidez na doença celíaca. Além da anemia causada pela atrofia das vilosidades intestinais, há baixa absorção de zinco, selênio e ácido fólico, e a diminuição da absorção desses elementos influencia a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, afetando a manutenção da gestação e o desenvolvimento fetal. Ademais, nos últimos anos, novos mecanismos imunopatogênicos tem sido investigados e é possível que exista uma ligação direta de anticorpos circulantes às células placentárias. **Conclusão:** a doença celíaca não diagnosticada e, portanto, provavelmente não tratada, pode aumentar o risco de desfechos adversos na gravidez. No entanto, após o diagnóstico da doença e, provavelmente, após um tratamento sem glúten, o risco aumentado parece reduzir. **Descritores:** Celiac disease, infertility, reproductive disorders, doença celíaca, infertilidade

ABSTRACT:

Introduction: Symptoms related to the female reproductive system in patients with celiac disease have been described in the literature, although their symptoms are not fully elucidated. There is an increased prevalence of the disease in women with an appearance of

infertility, especially in those with apparent infertility. **Objectives:** To review already published data on unfavorable gestational studies and celiac disease, analyzing the possible pathophysiology involved and the possible benefits of a gluten-free diet. **Methods:** This work consists of a literature review, in which all articles were selected according to the MeSH Database resource of PubMed and SciELO databases, in which 15 articles published in the last 10 years were used. **Results:** Nutritional deficits may be the main causes of gynecological disorders and adverse consequences of pregnancy in celiac disease. In addition to anemia caused by intestinal villous atrophy, there is low absorption of zinc and folic acid and the increased absorption of these elements influences the regulation of the hypothalamus-pituitary-ovarian and fetal development. In recent years, new immunopathogenic mechanisms have been investigated and it is possible that there is a direct link between circulating and placental cells. **Conclusion:** undiagnosed and therefore likely untreated celiac disease will increase the risk of adverse pregnancy consequences. However, after diagnosis of the disease and probably after gluten-free treatment, the increased risk appears to reduce. **Keywords:** Celiac disease, infertility, reproductive disorders.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune de células T que ocorre em resposta a ingestão de alimento que contém glúten entre indivíduos geneticamente predispostos.¹ Representa a síndrome absorptiva de origem genética mais prevalente no mundo, acometendo cerca de 1% da população mundial, com uma prevalência aumentada no sexo feminino, particularmente durante o período fértil.² Os sintomas podem incluir perda de peso, constipação, diarreia, dor abdominal e inchaço, mas também sintomas não gastrointestinais. No entanto, alguns pacientes podem apresentar poucos ou nenhum sintoma.³ Sua patogênese depende de fatores genéticos e ambientais.⁴

Desde a década de 1970, diversos tipos de distúrbios reprodutivos têm sido descritos em um número crescente de artigos e agora é bem reconhecido que a DC pode ter implicações na saúde reprodutiva das mulheres. A infertilidade inexplicada é um dos distúrbios investigados.^{5,6} Apesar da patogênese dessa relação não ser totalmente estabelecida, duas grandes hipóteses são estudadas: deficiência de nutrientes e mecanismos autoimunes.⁵

Estima-se que 8 a 12% dos casais no mundo tenham problemas reprodutivos. Aproximadamente 30% deles são diagnosticados com infertilidade inexplicada, o que significa que não há causa aparente para essa condição. Considerando a natureza estigmatizante da infertilidade e seu impacto negativo na vida de inúmeros casais, mostra-se importante um maior entendimento a respeito da relação entre DC e distúrbios reprodutivos femininos.⁷

OBJETIVO

Primário:

Revisar os dados já publicados sobre a associação entre desfechos gestacionais

desfavoráveis e doença celíaca, a fim de ressaltar a importância dessa patologia como uma entidade capaz de gerar distúrbios reprodutivos.

Secundário:

Analisar os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre doença celíaca e infertilidade e os possíveis benefícios de uma dieta isenta de glúten.

MÉTODOS

Esse trabalho consiste em uma revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados foram utilizados os recursos do MeSH Database do PubMed e as bases de dados da SciELO.

A pesquisa foi iniciada em dezembro de 2021 e finalizada em abril de 2022, e inclui artigos publicados a partir de 2011 e que estivessem no idioma inglês ou português. Foram excluídos artigos fora desse intervalo de tempo, bem como aqueles, que, após a leitura do título e resumo, percebeu-se não contemplarem a temática pretendida para este trabalho.

Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: Celiac Disease / Infertility / Reproductive Disorders/ Doença Celíaca /Infertilidade.

Os artigos escolhidos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os pontos propostos e discutidos por cada autor. Como critério de inclusão, foram levados em consideração artigos com conteúdo de algum mecanismo fisiopatológico da doença estudada e/ou sua correlação com a infertilidade, com o objetivo de reunir o máximo de evidências científicas disponíveis.

Para a busca através do indexador PubMed foram usados os filtros “textos completos gratuitos” e “artigos publicados nos últimos 5 anos”, sendo utilizados 10 artigos desses. Além disso, também foram utilizados 5 artigos publicados entre os anos de 2011 e 2016, escolhidos devido à escassez de artigos relevantes para esse trabalho. Diante disso, foram selecionados 15 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infertilidade pode afetar 80 milhões de mulheres em todo o mundo. A infertilidade feminina é definida como infertilidade causada principalmente por fatores femininos, como distúrbios da ovulação, redução da reserva ovariana, distúrbios do sistema reprodutivo ou doenças crônicas.⁸

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a definição de infertilidade é a falha em conceber após 12 meses de relações sexuais regulares desprotegidas, afetando muitos casais em idade reprodutiva que tentam engravidar. Estima-se que 15% dos casais em todo o mundo têm dificuldade em engravidar; no entanto, a infertilidade feminina contribui para apenas 35% dos casos gerais de infertilidade, 20% dos casos estão relacionados tanto a mulheres quanto a homens, 30% envolvem problemas apenas por parte dos homens, enquanto 15% dos casos de infertilidade

permanecem inexplicáveis. Nesses casos, as mulheres são completamente assintomáticas para DC e a infertilidade pode ser a única expressão clínica.⁷

Além dos fatores fisiológicos relacionados à idade, a fertilidade feminina também é afetada pelas condições relacionadas à fisiopatologia dos órgãos reprodutivos e vários outros fatores, como o ambiente e o estilo de vida. No entanto, a etiologia de alguns casos de infertilidade feminina permanece desconhecida.⁸

Há um interesse crescente no estilo de vida (incluindo composição da dieta), estresse psicológico, fatores socioeconômicos, IMC, tabagismo, álcool, cafeína e substâncias psicoativas no contexto da fertilidade.⁸

Tendo em vista os fatores acima mencionados, é vital adotar uma abordagem holística para compreender os aspectos da infertilidade em mulheres, mais especificamente sua possível relação com a doença celíaca.^{2,7,8}

A doença celíaca (DC) é uma doença crônica autoimune de células T induzida pela exposição ao glúten entre indivíduos geneticamente predispostos. Essa patologia é uma forma comum de enteropatia com frequentes manifestações extraintestinais. Mimetismo antigênico, autoanticorpos circulantes, citocinas inflamatórias e deficiências nutricionais são alguns dos fatores que contribuem para as manifestações gastrointestinais.¹

Fisiopatologia

A patogênese da DC depende de fatores genéticos e ambientais. O fator ambiental é principalmente a ingestão de glúten, enquanto vários genes contribuem para a predisposição genética.⁴

Os conhecimentos de imunopatologia têm mostrado de modo importante, nos últimos anos, a participação de componentes humorais e celulares na resposta imunológica quando ocorre lesão da mucosa intestinal ou mesmo em outros tecidos.⁹

Sabe-se que o glúten é uma proteína presente no trigo, cevada, centeio e aveia, composta de prolamina e glutelina. A maioria das proteínas dos alimentos responsáveis pela reação imune na DC são as prolaminas. As prolaminas são encontradas em vários grãos, como trigo (gliadina), cevada (hordeína) e centeio (secalina), milho (zeína) e como proteína menor, avenina na aveia.⁴

A gliadina inicia o dano na mucosa intestinal e envolve toda uma sequência de anormalidades imunológicas em indivíduos geneticamente predispostos. Devido ao seu alto teor de glutamina e padrões de sequência específicos, as prolaminas são resistentes a enzimas proteolíticas gastrointestinais e são excelentes substratos para desamidação por transglutaminase tecidual. Essa enzima tem a capacidade de modificar os peptídeos pela desaminação dos resíduos da glutamina, que são convertidos em ácido glutâmico. Os resíduos têm carga elétrica negativa e ligam-se de modo eficiente às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (locus gênicos que atuam de modo importante no desencadear da DC), que são capazes de induzir uma resposta proliferativa dos linfócitos T CD4 gliadina-específicos. A mucosa intestinal dos celíacos tem uma população de células T CD4 que reconhecem, através de seus receptores, esses complexos de peptídeos e, desse modo, emitem uma resposta imunitária com a liberação de citocinas.^{1,9}

O protótipo de peptídeo eficaz na resposta inata é o peptídeo 31-43/49, que foi

comprovado tanto em vitro como em vivo ser tóxico para pacientes com DC. O peptídeo 31-43 (p31-43) estimula a síntese e liberação de interleucina IL-15, uma citocina pró-inflamatória, que promove a resposta imune adaptativa, envolvendo células T CD4⁺ que reconhecem vários peptídeos de gliadina desaminados. Portanto, os chamados peptídeos tóxicos, dos quais p31-43 é provavelmente o mais estudado, modulam a biologia da mucosa do intestino delgado através de um mecanismo imunológico inato.⁴

É de grande relevância o infiltrado de células T na lâmina própria e no epitélio das vilosidades da mucosa intestinal dos celíacos. Na lâmina própria condicionada pela reação inflamatória, existe a predominância de plasmócitos e linfócitos T CD4 e CD8, bem como de neutrófilos, mastócitos e eosinófilos. Por sua vez, nos pacientes com DC, mas não tratados, existe a presença de imunoglobulinas (IgA e IgM) na mucosa intestinal e, também, ocorre a secreção de citocinas pelos linfócitos intraepiteliais, como o interferon γ .⁹

Em síntese, os peptídeos de gliadina causam estimulação do sistema imunológico inato e adaptativo.⁴

Diagnóstico

Embora a DC possa ser diagnosticada em qualquer momento da vida, está presente principalmente na primeira infância (entre 9 e 24 meses) ou na terceira ou quarta década de vida. Em contraste com a proporção de gênero de 1/1 em crianças, na idade adulta é diagnosticada duas vezes no sexo feminino.⁴

Desde o advento dos testes sorológicos, a maioria dos casos de doença celíaca foi encontrada sem sintomas, sintomas mínimos ou não clássicos e, portanto, o seu diagnóstico é muitas vezes perdido ou atrasado por anos.¹⁰

O diagnóstico inicial da doença celíaca é feito por testes sorológicos, mas em adultos deve ser confirmado por achados histológicos em biópsias do intestino delgado. Além disso, é possível confirmar o diagnóstico por testes genéticos para os alelos HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8. Os testes sorológicos mais sensíveis para a doença celíaca são IgA transglutaminase tecidual (IgA TGA) ou anticorpo IgA endomísio (IgA EMA). IgA TGA é o teste mais comumente preferido porque é menos dispendioso. Recomenda-se também testar para IgA total, pois um teste de IgA TGA/EMA será negativo se o paciente sofrer de deficiência de IgA. Se a deficiência de IgA estiver presente, é padrão testar o peptídeo de gliadina desaminado de IgG (DGP).^{7,10}

Manifestações clínicas extraintestinais e relação com a infertilidade

Os sintomas podem incluir perda de peso, constipação, diarreia, dor abdominal e inchaço, mas também sintomas não gastrointestinais, como distúrbios reprodutivos e manifestações autoimune.³ As manifestações clínicas diferem de forma significativa, variando desde uma forma assintomática e silenciosa, até uma forma com todas as manifestações condicionadas pela má absorção intestinal. A severidade das manifestações não é proporcional ao grau de lesão e de atrofia da mucosa intestinal, pois mesmo pacientes com atrofia total das vilosidades intestinais, muitas vezes, poderão ser assintomáticos.⁹ A maioria das pessoas com DC não é diagnosticada porque não apresenta queixas típicas. Isso pode ser um problema em mulheres férteis, pois a DC não diagnosticada pode estar associada a problemas de fertilidade e resultados fetais adversos.¹¹

A primeira descrição de uma associação entre DC e anormalidades reprodutivas foi feita por Morris, et al. em 1970, quando descreveram pacientes com DC não tratada e infertilidade, que engravidaram após iniciar a dieta sem glúten. A partir dessa descrição, a DC tem sido associada a várias condições que influenciam a reprodução feminina e os resultados da gravidez.¹² Como exemplos de distúrbios reprodutivos que tem sua prevalência aumentada entre portadores de doença celíaca podemos citar período fértil encurtado, amenorreia, hipogonadismo, menarca tardia, menopausa precoce, abortos espontâneos recorrentes, prematuridade e crianças com baixo peso ao nascer.^{2,3}

No entanto, achados contraditórios ainda mantêm essa associação como uma questão em debate. A falta de um grupo de controle, o baixo tamanho das amostras estudadas, variações na definição de DC, a investigação diagnóstica ou os diversos testes sorológicos usados para triagem da doença são fontes de discrepância sobre o tema.^{13,14.}

Um relato de caso de uma revista de Ginecologia e Obstetrícia da Holanda acompanhou uma mulher de 37 anos, gesta 4, para 2, com um episódio de aborto espontâneo e uma morte fetal intrauterina. A segunda gravidez foi complicada por uma morte fetal intrauterina com 27 semanas e 4 dias de gestação. Na investigação diagnóstica adicional não mostrou anormalidades além de uma trombocitose materna. A ressonância magnética, radiografia fetal e citogenética foram normais. O exame anatomopatológico da placenta mostrou 10%-30% de infarto e aumento da maturação parenquimatosa, e a morte fetal foi atribuída à insuficiência placentária. Na terceira gestação a paciente foi orientada a iniciar ácido acetilsalicílico 80mg ao dia da 12ª semana gestacional à 36ª semana. Apresentou algumas vezes perda de sangue vaginal no primeiro trimestre e, após o segundo episódio de sangramento vaginal, o ácido acetilsalicílico foi descontinuado. Com ultrassonografia abdominal, um hematoma retroplacentário foi visto. Swabs vaginais não mostraram anormalidades bacterianas. A avaliação laboratorial revelou o seguinte: hemoglobina (Hb) 97 g/L (115–152), volume corpuscular médio 77 fL (83–100), leucócitos $9,6 \times 10^9/L$ (4–10), trombócitos $530 \times 10^9/L$, ferro $4,7 \mu\text{mol/L}$ (10-30) e ferritina $10 \mu\text{g/L}$ (10–100). Com 15 semanas e 4 dias de gestação.¹¹

Após exclusão de trombocitose primária, foi considerada uma trombocitose secundária por deficiência de ferro. Uma investigação diagnóstica para descobrir a causa da deficiência de ferro revelou um nível muito alto de IgA contra transglutaminase tecidual (anti-tTG) de $>128U/mL$ (normal $< 7,0U/mL$) e o exame histológico de uma biópsia duodenal mostrou a presença de linfocitose intraepitelial, cripta-hipertrofiada e atrofia vilosa grave confirmando o diagnóstico de DC. O paciente não apresentava outros sintomas.¹¹

O paciente foi tratado com uma dieta rigorosa sem glúten. Os níveis séricos de ferro e ferritina, assim como a contagem de Hb e trombócitos, normalizaram e houve um declínio gradual e normalização do nível de anti-tTG. Uma gravidez subsequente foi sem intercorrências com o nascimento de um filho saudável.¹¹ Esse é apenas um dos estudos que já sugeriram que a correlação de doença celíaca assintomática e infertilidade inexplicada. Essa prevalência pode ser de 4 a 10,3%. A infertilidade afeta principalmente mulheres não tratadas.¹

A patogênese dos distúrbios reprodutivos na DC não é totalmente estabelecida, mas duas

grandes hipóteses foram sugeridas: deficiência de nutrientes e mecanismos autoimunes.⁵

Sabemos que a estrutura anormal das vilosidades do intestino delgado, característica dessa patologia, geralmente provoca uma má absorção, podendo levar a pequenas anormalidades hematológicas, anemia e outras deficiências seletivas de nutrientes, como zinco, selênio e ácido fólico.⁵

Demonstrou-se que a deficiência de zinco causa deficiência na síntese e secreção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), o que implica em consequências no eixo ovariano. A deficiência de selênio também afeta a síntese e secreção de FSH e LH.⁵

É bem estabelecido que o ácido fólico é uma vitamina essencial no metabolismo do ácido nucleico, e que sua deficiência tem impacto em tecidos de rápida proliferação, como o embrião, principalmente em seu desenvolvimento neuronal.⁵

O impacto do ácido fólico, vitamina B-12 e vitamina B-6 na fertilidade está possivelmente associado ao metabolismo da homocisteína. A falta de vitamina B-12 perturba o processo de metilação, enquanto a deficiência de vitamina B-6 leva diretamente ao acúmulo de homocisteína devido à indução de uma enzima chamada cistationa b-sintase. Consequentemente, o processo de transsulfuração, através do qual a histamina é convertida em cisteína, desacelera. Estudos clínicos mostram que a hiper-homocisteinemia combinada com uma baixa concentração de ácido fólico constitui um fator de risco para abortos recorrentes. Além disso, uma concentração mais alta de homocisteína tem sido associada a uma vascularização defeituosa do córion entre mulheres com perda recorrente de gravidez precoce. De fato, é a homocisteína que induz a apoptose do trofoblasto e diminui a gonadotrofina coriônica, enquanto uma alta concentração de homocisteína causa inflamação endotelial através do aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, uma concentração aumentada de homocisteína no líquido do folículo ovariano pode afetar a interação entre o folículo ovariano e o espermatozóide, diminuindo as chances de fertilização. Ademais, a hiper-homocisteinemia aumenta o estresse oxidativo, que afeta a fertilidade da mulher.⁸

Levando esses fatores em consideração, uns autores sugerem que os déficits nutricionais são a principal causa de distúrbios ginecológicos e desfechos adversos da gravidez na DC. Outros autores relataram que, além da anemia causada pela atrofia das vilosidades intestinais, há baixa absorção de zinco, selênio e ácido fólico. A diminuição da absorção desses elementos influencia a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, afetando a manutenção da gestação e o desenvolvimento fetal. Por outro lado, observa-se que as manifestações clínicas dos pacientes com DC mudaram nos últimos anos. No passado, frequentemente, na primeira consulta, o paciente apresentava déficit grave por menor absorção intestinal. Atualmente, os pacientes geralmente apresentam quadro clínico oligossintomático. Portanto, não é possível explicar os distúrbios ginecológicos presentes em pacientes celíacos com base apenas por déficit de absorção, como já sugerido por outros autores. Nos últimos anos, novos mecanismos imunopatogênicos que podem influenciar o desenvolvimento fetal e placentário de mulheres celíacas têm sido investigados. Portanto, apesar desses fatos, o conhecimento atual não aponta a deficiência de nutrientes como a principal condição patológica responsável.^{13,8}

No que diz respeito aos mecanismos autoimunes, pacientes com DC em dieta contendo

glúten geralmente apresentam níveis aumentados de autoanticorpos séricos, em particular, de anticorpos anti-TG. É possível que exista uma ligação direta desses anticorpos circulantes às células placentárias. Mais especificamente, foi demonstrado que a enzima TG é expressa em células endometriais, bem como em células estromais e trofoblásticas da placenta, com níveis mais elevados no final da gravidez.⁵

Uma vez que as TG estão envolvidas na montagem da matriz extracelular e adesão celular, disseminação e migração em diversos tecidos, é provável que uma ou mais das atividades celulares mediadas por TG provoquem um papel crítico no processo de implantação do embrião. Assim, TG nos sinciciotrofbastos pode ser um alvo de autoanticorpos maternos na DC e a ligação de anticorpos anti-TG circulantes às células placentárias pode ser um mecanismo imunológico pelo qual a DC pode interferir no resultado da gravidez.⁵

O desenvolvimento e a função normais da placenta requerem a invasão da decídua materna pelo trofoblasto extraviloso (EVT), seguido por um crescimento vascular abundante e organizado. Os trofoblastos extravilosos produzem grandes quantidades de proteínas básicas e hormônios envolvidos na manutenção da gravidez. Portanto, é provável que o aumento da apoptose do EVT possa contribuir para a fisiopatologia do aborto espontâneo, que são complicações placentárias características, encontradas em maior frequência em mulheres com DC ativa do que na população em geral.⁵

Portanto, existem inúmeros relatos de que a presença de anticorpos antitransglutaminase, presentes nas gestantes com DC, seriam os responsáveis pelo dano tecidual, especificamente dano no tecido trofoblástico, condicionando uma maior apoptose tecidual. Desse modo, existiria uma anormalidade à implantação trofoblástica e a progressão da gestação.⁹

Além disso, estudos demonstraram que os anticorpos transglutaminase afetam a angiogênese no endométrio, estão envolvidos na apoptose e na cicatrização tardia de lesões que afetam a interface embrião-materna após a implantação.⁸

A angiogênese endometrial e a decidualização, assim como a invasão trofoblástica, são pré-requisitos fundamentais para o sucesso da implantação e um bom resultado da gravidez. No útero grávido, sinais de angiogênese crítica provavelmente são produzidos pelas células endometriais decidualizantes que atuam nas células endoteliais para promover sua proliferação e diferenciação. Após estimulação por fatores angiogênicos, a membrana basal é degradada pelas proteínas metaloproteinase matriz (MMPs) e pelas enzimas proteolíticas secretadas pelas células endoteliais. Em seguida, as células invadem, migram e proliferam na matriz intersticial subjacente e formam novas estruturas capilares. Dessa forma, a angiogênese induz alterações fundamentais no endométrio, permitindo que ele aceite o blastocisto e inicie o processo de implantação.⁵

É provável que, entre os possíveis mecanismos moleculares responsáveis pela inibição da angiogênese induzida pelo anticorpo anti-TG, esteja a redução da secreção de MMP e da degradação da matriz extracelular.⁵

Dessa forma, juntamente com um dano apoptótico direto às células trofoblásticas, os anticorpos anti-TG circulantes poderiam ser responsáveis por um mecanismo adicional de comprometimento do desenvolvimento placentário, desta vez no sítio materno da placenta: a

angiogênese endometrial.⁵

Esses estudos fornecem um modelo patogênico de dano placentário imunomediado potencialmente ocorrendo nas mulheres com DC ativa e um alto título de anticorpos anti-TG circulantes, dando uma justificativa para o aumento da incidência de falhas obstétricas relacionadas à placenta em mulheres celíacas.⁵

Em conclusão, estruturas antigênicas adequadas para anticorpos anti-TG estão presentes nas células endoteliais endometriais humanas e a ligação de autoanticorpos às células endoteliais endometriais e sua consequente inibição funcional pode representar um mecanismo chave pelo qual os anticorpos anti-TG podem afetar a implantação do embrião e a placentação no sítio materno da unidade materno-fetal. Como a angiogênese endometrial é essencial para o desenvolvimento placentário e crescimento fetal, isso pode ser considerado um novo mecanismo patogênico que contribui para os resultados adversos da gravidez que ocorrem na DC.⁵

Em um estudo que avaliou aspectos ginecológicos e reprodutivos em mulheres celíacas da região Sul do Brasil, evidenciando que a DC influenciou significativamente a idade da menarca e o número de abortos espontâneos, houve um atraso significativo na idade da menarca em pacientes celíacos em relação ao grupo controle. Há poucas informações na literatura que tentam explicar esse achado, mas pode ser a alteração nos níveis hormonais, possivelmente deficiência de zinco e selênio afetando a síntese e secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), modificando o eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, causando o atraso na menarca.¹³

Estudos evidenciaram que seria entre 4 a 8% a prevalência de DC como fator de infertilidade inexplicável. Em um outro estudo, foi evidenciado que o retorno da fertilidade poderá suceder espontaneamente só com o estabelecimento de uma dieta isenta de glúten.⁷ O tratamento com dieta isenta de glúten pode levar à eliminação dos anticorpos transglutaminase circulantes em poucos meses e à recuperação total do intestino delgado em 66% dos pacientes adultos dentro de 5 anos após o diagnóstico.¹²

Apesar dessas evidências, não há recomendações indicando os benefícios de eliminar o glúten da dieta de todas as mulheres com infertilidade.⁸

Uma dieta sem glúten (DSG) introduzida sem diagnóstico precoce de DC impossibilita a confirmação ou excluir a existência desta condição em um paciente. Se um paciente decidir verificar a correção dessa decisão, a única opção será retornar a uma dieta normal e, em seguida, realizar o diagnóstico. Este é um procedimento arriscado, considerando que, se tal pessoa tiver DC, a reintrodução do glúten na dieta resultará na reformação de autoanticorpos, danos intestinais e recorrência dos sintomas.⁷

Deve-se notar que muitos estudos de pesquisa indicam um valor nutricional muito menor das dietas sem glúten em comparação com as dietas tradicionais. No entanto, esses diagnósticos frequentes de doença celíaca não diagnosticada anteriormente entre mulheres com infertilidade levantam a questão de saber se não é razoável realizar testes de triagem de doença celíaca em mulheres com infertilidade.⁸

Outra questão é o incômodo e o custo mais alto de uma DSG. Enquanto a compra de

um único produto “sem glúten” não é um problema hoje em dia, controlar cada item ou refeição comprada, também fora de casa, exige grande autodisciplina e é um verdadeiro desafio. Embora no caso de pessoas com DC, a DSG seja essencial e saudável, deve-se mencionar que está associada ao consumo de menos fibras e mais ácidos graxos saturados e produtos com maior índice glicêmico. Além disso, há relatos de que os produtos sem glúten são frequentemente pobres em Ca, Zn, Mg e Fe.⁷

Foi evidenciado que embora as mulheres com DC tivessem fertilidade normal em geral, os níveis de fertilidade diminuíram nos últimos dois anos anteriores ao diagnóstico de DC. Isso enfatiza o fato de que a DC não tratada é um fator de risco para infertilidade e que a DSG pode ser suficiente para corrigir essa anormalidade.¹⁵

CONCLUSÃO

A DC diagnosticada não foi associada a menos gestações, nascidos vivos ou aumento do risco de resultados adversos da gravidez, no entanto, como a doença pode ficar latente por um longo período, a DC não diagnosticada e, portanto, provavelmente não tratada, pode aumentar o risco de desfechos adversos na gravidez, como uma maior proporção de natimortos, abortos espontâneos e menos gestações e, posteriormente, menos nascidos vivos ocorridos no período 0- 2 anos antes do diagnóstico. Assim, após o diagnóstico da doença e, provavelmente, após um tratamento sem glúten, o risco aumentado parece desaparecer. Esses resultados coincidem com as hipóteses do possível efeito negativo de deficiências de vitaminas e minerais e anticorpos transglutaminase em diferentes processos relacionados à implantação e sobrevivência de uma gravidez.

Portanto, os dados até agora obtidos permitem dar suporte a hipótese de que a DC, clinicamente manifesta ou mesmo subclínica, nas formas latente ou silenciosa, representam um risco à fertilidade das pacientes e seu diagnóstico precoce é importante. Entretanto, a total compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos ainda permanece desconhecida.

Em última análise, considerando os aspectos discutidos acima, as evidências atuais sugerem que realizar uma dieta sem glúten, sem o diagnóstico de DC ou de outra doença dependente de glúten, a fim de melhorar a fertilidade ou evitar outros distúrbios ginecológicos e obstétricos, pode não trazer benefícios e sim prejuízos à saúde, uma vez que esse tipo de dieta está associada a um valor nutricional menor comparado a dietas tradicionais. O potencial de uma DSG para ter um efeito positivo na fertilidade é racionalizado pela melhora do desequilíbrio nutricional que inclui má absorção e deficiência sanguínea de zinco, selênio, ferro, folato; elementos importantes para desenvolver distúrbios reprodutivos mediados pela doença celíaca. Os pacientes devem ser encorajados a realizar um diagnóstico precoce, bem como a procurar aconselhamento de especialistas na área dietética nos casos em que desejam obter efeitos benéficos o sistema reprodutivo através da nutrição.

Em suma, é de extrema importância conscientizar as mulheres com DC que tentam engravidar sobre o potencial impacto positivo da adoção de uma DSG para a fertilidade, visto que não há dúvidas do benefício dessa dieta nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;54(1):8–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513026/>
2. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(4):241–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5118848/>
3. Glimberg I, Haggård L, Lebwohl B, Green PHR, Ludvigsson JF. The prevalence of celiac disease in women with infertility—A systematic review with meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021;20(2):224–33. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850456/#:~:text=Results%3A%20Based%20on%202011%20studies,CI%20%3D%200.0%25%2D1.6%25\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850456/#:~:text=Results%3A%20Based%20on%202011%20studies,CI%20%3D%200.0%25%2D1.6%25).)
4. Gujral N. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036–59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>
5. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582–93. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/4/582/833777>
6. Grode LB, Agerholm IE, Humaidan P, Parkner T, Bech BH, Ramlau-Hansen CH, et al. Unrecognised coeliac disease among men and women undergoing fertility treatment: A screening study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1477–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574318/>
7. Krawczyk A, Kretek A, Pluta D, Kowalczyk K, Czech I, Radosz P, et al. Gluten-free diet — remedy for infertility or dangerous trend? *Ginekol Pol* 2022;93(5):422-426. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156701/#:~:text=This%20finding%20leads%20to%20the,assisted%20reproductive%20technology%20\(ART\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156701/#:~:text=This%20finding%20leads%20to%20the,assisted%20reproductive%20technology%20(ART).)
8. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Adv Nutr*. 2021;12(6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139003/>
9. Piazza MJ, Urbanetz AA, Carvalho NS, Peixoto APL. Doença celíaca e infertilidade. *Femina*. 2011;39(11):522-25. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/sms/resource/pt/lil-641401>
10. Grode L, Møller Jensen T, Parkner T, Agerholm I, Humaidan P, Hammer Bech B, et al. Diagnostic Accuracy of a Point-of-Care Test for Celiac Disease Antibody Screening among Infertile Patients. *Inflamm Intest Dis*. 2019;4(3):123–30. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/501520#>
11. Boers K, Vlasveld T, van der Waart R. Pregnancy and coeliac disease. *BMJ Case Rep*. 2019 ;12(12):e233226. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888907/>
12. Grode L, Bech BH, Plana-Ripoll O, Bliddal M, Agerholm IE, Humaidan P, et al. Reproductive life in women with celiac disease; a nationwide, population-based matched cohort study. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1538–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912336/>
13. . Kotze LM da S, Mallmann A, Miecznikowski RC, Chrisostomo KR, Kotze LR, Nisihara

- R. Reproductive Aspects in Brazilian Celiac Woman. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(1):107–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/XhHk6FfFC hhVMsFSnfdHzwp/?format=pdf>
14. Castaño M, Gómez-Gordo R, Cuevas D, Núñez C. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility. *Nutrients.* 2019; 11(8):1950. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434238/>
15. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(2):144–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003268/>

MANEJO DA ÚLCERA PÉPTICA PERFURADA: UM RELATO DE CASO

MANEGMENT OF PERFORATED PEPTIC ULCER: A CASE REPORT

Andrey M. Lins ¹; Guilherme A. de Alencar ²

¹Estudante do curso de medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos; ²Professor Titular do curso de medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O número de prescrições médicas de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) aumenta a cada dia. Sua eficácia não é posta em dúvidas, entretanto caso não sejam utilizados com cautela, complicações do dano gastrointestinal como a perfuração e o sangramento podem ocorrer. **Objetivos:** Discutir sobre o manejo da úlcera péptica perfurada induzida por AINES. **Métodos:** Este trabalho é um relato de caso que ocorreu no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano e uma sucinta revisão literária, que discute a patogênese e manejo das complicações da úlcera péptica relacionada ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais, sendo um estudo observacional. Além da observação do paciente internado em ambiente hospitalar, foram levantados dados nas bases PubMed, LiLacs e Scielo. **Resultados:** As úlceras pépticas perfuradas estão no grupo das emergências cirúrgicas potencialmente complicadas e o seu manejo precoce é fundamental para evitar desfechos negativos. **Conclusões:** As complicações da úlcera péptica acontecem em um número significativo de pacientes. O manejo perioperatório da úlcera perfurada consiste no reconhecimento imediato da complicação com identificação dos pacientes de risco, ressuscitação cardiovascular se necessário, antibioticoterapia apropriada e tratamento cirúrgico com analgesia adequada. Essas medidas são fundamentais para evitar desfechos negativos e complicações pós-operatórias. **Descritores:** úlcera péptica, manejo úlcera perfurada, anti-inflamatório não esteroidal, multimodal.

ABSTRACT:

Introduction: The number of medical prescriptions for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increases every day. Their effectiveness is not in doubt, however if they are not used with caution, complications from gastrointestinal damage such as perforation and bleeding can occur. **Objectives:** Discuss the management of NSAID-induced perforated peptic ulcer. **Methods:** This work is a case report that occurred at the Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano and a brief literature review, which discusses the pathogenesis and management of complications of peptic ulcer related to the prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory

drugs, being a study observational. In addition to the observation of the hospitalized patient, data were collected from PubMed, LiLacs and Scielo. **Results:** Perforated peptic ulcers are in the group of potentially complicated surgical emergencies and their early management is essential to avoid negative outcomes. **Conclusions:** Peptic ulcer complications occur in a significant number of patients. Perioperative management of perforated ulcers consists of immediate recognition of the complication with identification of patients at risk, cardiovascular resuscitation if necessary, appropriate antibiotic therapy and surgical treatment with adequate analgesia. These measures are essential to avoid negative outcomes and postoperative complications. **Keywords:** peptic ulcer disease, management perforated ulcer, nonsteroidal anti-inflammatory, multimodal.

INTRODUÇÃO:

A úlcera péptica é a perda circunscrita de tecido que ocorre nas porções do trato digestivo expostas à secreção cloridopéptica. Os órgãos mais comumente afetados são o estômago e o duodeno, mas também pode haver acometimento do esôfago e jejuno e outros sítios menos frequentes. As lesões geralmente são crônicas, podendo ser múltiplas em 5% a 20% dos casos, afetando o estômago e duodeno, como acontece na síndrome de Ellison e Zollinger.¹

Estudos relatam que uma quantidade significativa de úlceras pépticas está associada com presença da *Helicobacter pylori*, onde a sua erradicação é fator determinante para a redução do número e das recidivas de úlceras. Esse microrganismo possui um importante papel na gênese da úlcera péptica, assim como o uso de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINES).² A reincidência da doença é maior em pacientes infectados pela bactéria (13.4%/ano), diferente dos pacientes submetidos à terapia para erradicação da *H. pilory* (2.5%/ano). Dessa maneira, a doença ulcerosa péptica passou a ser compreendida como uma patologia de origem infecciosa ou iatrogênica, acontecendo de maneira pouco frequente na ausência desses fatores causais.¹

O número de prescrições médicas de AINES aumenta a cada dia, onde mais de 30 milhões de pessoas no mundo tomam drogas anti-inflamatórias não-esteroidais por dia.² Os anti-inflamatórios não-esteroidais inibem a enzima prostaglandina endoperóxido sintase 1 (PGHS1), ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), capazes de mediar o dano gastrointestinal. O dano gástrico induzido por AINES envolve a diminuição de prostaglandina endógena, muco, bicarbonato e circulação da mucosa. A eficácia dos AINES não é posta em dúvidas, entretanto os efeitos colaterais podem ser catastróficos se não forem usados com cautela. Existem relatos de danos renais, cardiovasculares, hepáticos e gastrointestinais.³

Sua patogênese é considerada multifatorial e acontece no indivíduo predisposto através do desequilíbrio entre os fatores de defesa e agressividade da mucosa gastroduodenal. Essa patologia sofre forte influência do estilo de vida, relacionados ao ambiente ácido hipersecretor, fatores dietéticos e estresse.⁴ Entretanto, o aumento na incidência da infecção por *Helicobacter pylori*, o uso abusivo de AINES, álcool e tabagismo tem mudado o curso epidemiológico dessa doença.^{5,6} Cerca de 70% dos indivíduos que se medicam com AINES por longo tempo, possuem

uma pequena inflamação intestinal, enquanto que 30% possuem erosões ou úlceras.³

As úlceras pépticas perfuradas estão no grupo das emergências cirúrgicas potencialmente complicadas e o seu manejo precoce é fundamental para evitar desfechos negativos, incluindo gastrectomia desnecessária.⁷ Apesar de atualmente haver manobras de ressuscitação eficazes e cirurgias a prontidão, ainda há alta morbidade pós-operatória (20-50%) e mortalidade (3-40%).⁸

JUSTIFICATIVA:

Atualmente, existe um uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais, capazes de amenizar o quadro álgico do paciente e tratar a lesão. Entretanto, o uso desse medicamento provoca danos à mucosa gastrointestinal, principalmente nos pacientes de risco.

Os quadros emergenciais originados pela úlcera péptica geralmente são o sangramento e a perfuração, que exigem adequado manejo perioperatório para correção cirúrgica se necessário e otimização do período pós-operatório com estratégias de analgesia multimodal. O presente estudo relata sobre o manejo de uma complicação da úlcera péptica induzida por AINES.

OBJETIVOS:

Primário:

Discutir sobre o manejo da úlcera péptica perfurada induzida por AINES.

Secundários:

Relacionar o uso de AINES com a úlcera péptica.

Apresentar as complicações da doença ulcerosa péptica.

Identificar estratégias terapêuticas no manejo do portador de úlcera perfurada.

MÉTODOS:

Este trabalho é um relato de caso que ocorreu no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano e uma sucinta revisão literária que discute a patogênese da doença ulcerosa péptica e sua relação com o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroidais, sendo um estudo observacional. Para seu desenvolvimento, houve entrevista com o paciente onde foi assinado o termo de consentimento e explicado todo o processo de pesquisa e evolução do trabalho. Além da observação do paciente internato em ambiente hospitalar, foram levantados dados nas bases de dados PubMed, LiLacs e Scielo, utilizando os descritores: “peptic ulcer disease”; “management perforated ulcer”; “nonsteroidal anti-inflammatory peptic ulcer”; e “multimodal”. Os critérios de inclusão foram artigos científicos com texto completo entre 2013 e 2021, com conteúdo centrado na apresentação e fisiopatologia das entidades clínicas em questão, publicados em língua inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos que tinham algum conflito de interesse e artigos fora do período estabelecido. Esse estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos de CAAE 58889722500005247.

DESCRIÇÃO DO CASO:

L.G.S, 37 anos, sexo masculino, branco, natural e residente da região serrana do Rio de Janeiro. Paciente relata que há mais de 1 ano e 6 meses sofre do quadro de cólica renal, por isso procurou atendimento onde foi prescrito anti-inflamatório não esteroidal e agendado retorno. Entretanto, refere não ter retornado à consulta devido a dificuldade de acesso pelo SUS e melhora do quadro álgico com a terapia prescrita. Refere uso regular de diclofenaco potássico e ibuprofeno há 1 ano e meio, além de medidas populares com o intuito de tratar a dor que era algumas vezes incapacitante.

Após um quadro de dor epigástrica persistente foi até a UPA e posteriormente foi encaminhado para o HCTCO, onde foi diagnosticado com quadro de úlcera duodenal perfurada após o achado de ar abdominal livre na TC de abdome associado a epigastralgia importante. Dessa forma, foi imediatamente encaminhado ao centro cirúrgico para abordagem da mesma.

Após ser levado à sala de operação, foi realizada monitorização, venóclise em membro superior esquerdo com jelco 18G, administrado antibiótico profilático (Ciprofloxacino 200mg IV e Metronidazol 500mg IV), drogas para analgesia (Dipirona 2g e Tilatil 40mg), além de agentes para prevenção de náuseas e vômito (Dexametasona 10mg e Ondansetrona 4mg).

A técnica anestésica escolhida foi a anestesia geral multimodal com anestesia peridural. Realizou-se a punção peridural entre T9-T10, com agulha 18G de Tuohy, inserido o cateter peridural sem intercorrências. Procedimento este realizado após a instigação de medidas assépticas e antissépticas. Iniciou-se o processo de indução com: pré-oxigenação sob máscara facial 5L/min; infusão venosa de 100mg de xilocaína 2%; drogas para analgesia; drogas para prevenção de náuseas e vômitos; clonidina 75mcg; sulfato de magnésio 2mg; cetamina 10mg; fentanil 200mcg; propofol 150mg; rocurônio 50mg; e pantoprazol 40mg. Terminada a indução, foi realizada a intubação orotraqueal com lidocaína 2% 5 ml na região periglótica e tubo orotraqueal 7,5 com cuff.

Houve prosseguimento da correção do abdome agudo perfurativo com laparotomia exploratória e rafia de úlcera gástrica com patch à graham. A cirurgia ocorreu sem intercorrências. Após 2 dias de internação na enfermaria de cirurgia geral o paciente recebeu alta com a resolução do quadro.

DISCUSSÃO:

A prevalência da doença ulcerosa péptica na população geral é de 5-10%, enquanto que a sua incidência é de 0,1-0,3%. O manejo perioperatório bem-sucedido envolve o reconhecimento imediato da complicação, ressuscitação cardiovascular se necessário, antibioticoterapia apropriada e tratamento cirúrgico/radiológico em momento oportuno. Identificar quais são os pacientes de risco portadores de úlcera péptica complicada, auxilia na redução das taxas de morbimortalidade pós-operatória.⁹ Os fatores de pior prognóstico capazes de influenciar no desfecho clínico são: doenças concomitantes; choque na admissão; cirurgia tardia (> 24 h); cirurgia de ressecção; sexo feminino; faixa etária mais avançada; tamanho da perfuração maior que 1cm².⁸

As principais complicações do paciente portador de úlcera péptica, são o sangramento e a

perfuração que estão presentes em 10-20% dos casos. O estabelecimento de dor abdominal abrupta no paciente portador de úlcera péptica pode estar associado à peritonite localizada ou generalizada, presente em 2/3 dos pacientes com úlcera complicada. No paciente com abdome agudo associado a suspeita de úlcera gastroduodenal perfurada, é importante solicitar exames laboratoriais de rotina e gasometria arterial. Os resultados desses testes não são específicos, sendo marcados pela leucocitose, acidose metabólica e elevação de amilase sérica na úlcera complicada.⁹

Na suspeita de perfuração, o exame de imagem de maior acurácia é a Tomografia Computadorizada (TC), entretanto a radiografia de tórax e abdome também pode ser útil na avaliação primária de ar abdominal livre. Esse sinal está presente em 30 a 85% das perfurações. Portanto, caso a radiografia não evidencie pneumoperitônio e o quadro clínico seja sugestivo de peritonite, a TC abdominal deve ser priorizada. Este método de imagem possui alta sensibilidade, ótima capacidade de localização e mensuração do tamanho da perfuração. Cerca de 12% dos pacientes com úlcera perfurada e radiografia normal, se beneficiam da administração de solução oral com contraste via cateter nasogástrico, capaz de aumentar a sensibilidade e especificidade do exame.⁹

Diversos escores são válidos para a predição da mortalidade e morbidade dos pacientes com perfuração da úlcera péptica. O escore de Boey é um dos principais escores utilizados, responsável por prever a mortalidade e morbidade dos pacientes diagnosticados com úlcera péptica perfurada com acurácia de 93.9%. Ele avalia três parâmetros: doença médica principal, choque pré-operatório e tempo de perfuração maior que 24 horas.¹⁰ O escore de predição clínica pré-operatória usado em larga escala, é o escore da American Society of Anesthesiology (ASA). Neste escore, o paciente é avaliado conforme o seu estado de saúde pré-operatória, de modo a classificá-lo em cinco categorias.¹¹

O reconhecimento precoce e a avaliação do paciente com suspeita de sepse intra-abdominal devem ser feitos preferencialmente pelo escore SOFA, o qual permite acessar a severidade da doença e prevenir a evolução para falência de órgãos, reduzindo a mortalidade. Neste escore, são avaliados sintomas severos (alteração do estado mental e dispneia), sinais de gravidade (taquicardia, taquipneia, pulso reduzido e baixo débito urinário), além de achados laboratoriais (hiperlactatemia, hipóxia arterial, creatinina elevada e anormalidades na coagulação).¹²

A monitorização dos pacientes instáveis com úlcera péptica perfurada deve ser individualizada, podendo adotar técnicas invasivas ou não-invasivas de monitorização. Nas situações em que o paciente se encontra instável hemodinamicamente, existe benefício no uso de fluidos e vasopressores, visando pressão arterial média ≥ 65 mmHg, débito urinário de 0,5 mL/kg/h e normolactatemia.⁹

O manejo não operatório de uma úlcera péptica perfurada é reservado para casos de pequenas perfurações, em que a úlcera é selada por adesões omentais e quando a peritonite não necessita de operação. Sua viabilidade está associada a situações de atraso no tratamento cirúrgico. Essa estratégia não invasiva inclui: dieta zero; hidratação venosa; descompressão via cateter nasogástrico; inibidor da bomba de prótons; antibiótico intravenoso; e seguimento endoscópico em 4 a 6 semanas. Os seguintes fatores de prognóstico podem interferir nessa estratégia terapêutica:

idade avançada; presença de comorbidades; uso de AINES ou de esteroides; choque na admissão; acidose metabólica; taquicardia; insuficiência renal aguda; baixos níveis de albumina; alto escore ASA; e tempo pré-operatório > 24 horas.⁹

O tratamento cirúrgico é reservado para úlcera péptica perfurada com pneumoperitônio importante ou extravasamento de contraste, sinais sugestivos de peritonite. A cirurgia deve ser feita o quanto antes, especialmente em pacientes com apresentação tardia e idade maior que 70 anos. Pacientes estáveis podem ser beneficiados com a videolaparoscopia, tendo como grande vantagem a dor pós-operatória e menor chance de infecção da ferida operatória. As úlceras perfuradas pequenas (< 2 cm) devem ser abordadas através do reparo primário. Casos específicos podem se beneficiar do remendo omental, o qual possibilita diminuição do tempo cirúrgico. As úlceras perfuradas \geq 2 cm com suspeita de malignidade devem ser ressecadas para análise histopatológica. A perfuração espontânea por câncer gástrico é uma rara complicação, presente em 1% dos pacientes com câncer gástrico. Cerca de 16% das perfurações gástricas são causadas por carcinoma gástrico.⁹

A estratégia cirúrgica a ser utilizada dependerá da localização da perfuração, com objetivo de preservar estruturas anatômicas de grande importância. A perfuração gástrica geralmente é menos difícil de ser abordada do que a úlcera duodenal. Nos casos de úlcera duodenal extensa, apenas a primeira porção do duodeno pode ser ressecada facilmente sem risco de injúria do ducto biliar ou ducto pancreático. Quando a lesão é grande demais para permitir um reparo primário, é possível realizar diferentes tipos de cirurgia como patch seroso, cirurgia em Y de Roux, duodenojejunostomia e pilorotomia.⁹

Pacientes com choque séptico ou claros sinais de desarranjo fisiológico, se beneficiam da estratégia de controle de danos. Nos casos de peritonite severa, alguns pacientes evoluem com sepse e choque séptico, experimentando progressiva disfunção orgânica, hipotensão, depressão miocárdica e coagulopatia. Caso o estado do paciente não esteja viável para submissão ao ato cirúrgico, a intervenção deve ser adiada até que as suas condições se tornem subótimas para evitar desfechos negativos.⁹

Nos pacientes com úlcera péptica perfurada, é recomendada a terapia empírica com antibióticos de amplo espectro somada a coleta de amostras para análise microbiológica de bactérias e fungos, com posterior ajuste da antibioticoterapia se necessário. O uso empírico de agentes antifúngicos é reservado para pacientes com alto risco de infecção fúngica: imunocomprometidos; idade avançada; presença de comorbidades; tempo prolongado de internação; e infecção abdominal não resolvida.⁹

O extravasamento do conteúdo gastroduodenal na cavidade peritoneal é a principal causa da peritonite na úlcera perfurada, elevando a morbidade em 17 a 63%. As bactérias envolvidas variam de acordo o sítio infeccioso, destacando-se gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios. Amostras do fluido peritoneal devem ser coletadas, pela frequência de infecção fúngica nos pacientes submetidos a longos períodos de internação, propiciando maiores taxas de infecção do sítio cirúrgico e aumento na mortalidade.⁹

É importante o início precoce de terapia antimicrobiana contra as principais bactérias, de preferência após coleta do fluido peritoneal, desempenhando um papel fundamental no manejo

dos pacientes com peritonite, especialmente em imunocomprometidos. Se torna essencial avaliar o potencial risco de resistência bacteriana de origem comunitária ou nosocomial e os fatores de risco para resistência: uso de corticosteroides; transplante de órgãos; doença hepática ou pulmonar; e recente tratamento antimicrobiano.⁹

A terapia antifúngica deve ser iniciada nos casos de cultura positiva no fluido peritoneal, selecionando o melhor agente de acordo com o status do paciente, gravidade da doença e duração da internação. As opções de antifúngicos são os azóis (fluconazol, itraconazol), equinocandinas (caspofungina, micafungina), polienos (anfotericina B) e flucitosinas, administrados por 7 a 10 dias ou até a negatificação da cultura. Em pacientes de alto risco, independentemente do uso prévio de azóis, recomenda-se a terapia com equinocandinas.⁹

A definição de quais agentes antimicrobianos utilizar na vigência de peritonite, irá depender do estado de higidez do paciente e da presença de instabilidade clínica: pacientes sem comorbidade e sem gravidade, podem ser tratados com amoxicilina/clavulanato ou ciprofloxacino associado a metronidazol; pacientes sem comorbidade com gravidade, prescreve-se piperacilina e tazobactam ou cefepime associado a metronidazol; pacientes com comorbidades sem gravidade são tratados com piperacilina e tazobactam; pacientes com comorbidades e doença grave, são tratados com meropenem associado a vancomicina.⁹

A nocicepção induzida pelo ato cirúrgico é o principal motivo do uso de estratégias analgésicas capazes de diminuir o tempo de recuperação pós-operatória. O uso de diferentes agentes em baixas doses é capaz de maximizar os efeitos desejados e minimizar os efeitos colaterais.¹³ A analgesia multimodal corresponde ao uso de diferentes abordagens analgésicas, de no mínimo duas ou mais medicações ou técnicas analgésicas diferentes usadas ao mesmo tempo para alívio da dor pós-operatória. Essa técnica anestésica tem como objetivo atingir múltiplos receptores das vias nociceptivas e neuropáticas, otimizando a analgesia do paciente.¹⁴

O uso frequente e crônico de opioides após a cirurgia é uma complicação crescente entre pacientes virgens de opioides e para aqueles que fizeram uso no período pré-operatório.¹⁴ A otimização perioperatória dos opióides possui impacto relevante na recuperação do paciente, sendo tão necessário quanto a otimização clínica do estado cardiopulmonar de um paciente no seu manejo perioperatório.¹⁵ Dessa forma, os opioides correspondem a um grupo de agentes antinociceptivos eficazes, entretanto com efeitos colaterais indesejáveis capazes de prolongar a recuperação clínica.¹⁶

A adoção de diferentes agentes em baixas doses é capaz de maximizar os efeitos desejados e minimizar os efeitos colaterais. Dessa forma, a estimulação nociva com uma única estratégia medicamentosa se torna mais desafiadora e exige concentrações muito altas de uma droga, como a classe dos hipnóticos que se utilizados isoladamente não conseguem prevenir o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial em resposta à nocicepção, sem deprimir a hemodinâmica do paciente.¹⁶

As drogas adjuvantes podem ter alvos específicos no sistema nervoso central, como os agonistas adrenérgicos, mas também alvos pouco específicos, como o sulfato de magnésio, capaz de melhorar o perfil analgésico intraoperatório, diminuir o consumo de opióides, analgésicos

perioperatórios, hiperalgesia pós-operatória, frequência de náuseas e vômitos.¹⁷ Dessa forma, na analgesia multimodal, é ampla a utilização de medicações adicionais com diferentes alvos terapêuticos afim de reduzir não apenas a dor aguda pós-operatória, como também a dor crônica pós-operatória e a resposta ao estresse cirúrgico.¹⁸

CONCLUSÃO:

O número de prescrições de AINES na prática médica aumenta a cada dia e deve ser feita com cautela, através do reconhecimento dos pacientes de risco e estabelecimento de prazos para interrupção terapêutica. A eficácia analgésica desse medicamento é evidente, porém seus efeitos colaterais causam danos gastrointestinais, cardiovasculares, renais e hepáticos. O efeito gastrointestinal envolve a redução da prostaglandina endógena e fatores protetores da mucosa, levando ao desequilíbrio entre os fatores de agressividade e de proteção. A perda circunscrita de tecido causada pela maior exposição da mucosa à secreção cloridropéptica leva ao quadro crônico da doença ulcerosa péptica. Essa patologia possui forte associação com o estilo de vida, infecção por *H. pylori*, AINES, alcoolismo e tabagismo.

O sangramento e a perfuração são as principais complicações que acontecem nos portadores de úlcera péptica, caracterizando um quadro de abdome agudo que exige rápida correção cirúrgica. É fundamental identificar quais são os pacientes que se enquadram no grupo de risco dos portadores de úlcera péptica complicada, além do tempo de surgimento dos sintomas de abdome agudo. A perfuração na úlcera péptica provoca o extravasamento do conteúdo proveniente do trato gastrointestinal para a cavidade abdominal, tendo como consequência a peritonite e infecção generalizada. Dessa forma, é imprescindível analisar quais são os pacientes potencialmente sépticos por meio de ferramentas que avaliam a gravidade da doença.

O manejo precoce do paciente com úlcera péptica complicada é essencial para diminuir a mortalidade da doença. Essa abordagem envolve a identificação imediata, ressuscitação nas situações de gravidade, antibioticoterapia adequada e definição de tratamento operatório ou não operatório. Nas situações de instabilidade hemodinâmica, é essencial alcançar metas hemodinâmicas antes de submeter o paciente ao ato cirúrgico. Enquanto que a estratégia não operatória é exclusiva para casos de pequenas perfurações com estabilidade clínica, muitas vezes associadas a atraso cirúrgico. A otimização do período pós-operatório pode ser feita com a manutenção de uma analgesia multimodal, capaz de reduzir o número de complicações pós-operatórias e garantir a analgesia de múltiplos receptores das vias nociceptivas e neuropáticas, visando reduzir a dor aguda e crônica pós-operatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Araújo M, Borini P, Guimarães R, Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past?, *Arq Gastroenterol* v.51 no.2 – abr./jun.; 2014.
2. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X, Management of NSAID-associated peptic ulcer disease, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*; 2016.

3. Bjarnason I, Scarpignato C, et al, Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Gastroenterology* 154:500-514; 2018.
4. Yegen B., Lifestyle and Peptic Ulcer Disease, *Curr Pharm Des* 24(18):2034-2040; 2018.
5. Stern E, Sugumar K, Journey J, Peptic Ulcer Perforated, *StatPearls – NCBI Bookshelf*, November; 2021.
6. Soreide K, et al, Perforated peptic ulcer, *Lancet*: 1288-1298, Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7; 2015.
7. Leeman M, Skouras C, Paterson-brown S, The management of perforated gastric ulcers, *International Journal of Surgery*, Volume 11, Issue 4, Pages 322-324; 2013.
8. Silvaram P, Sreekumar A, Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation, *Eur J Trauma Emerg Surg* 44, 251-257; 2018.
9. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi W, et al, Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 15; 2020.
10. Narayan S, Boey Score in Predicting Outcome in Perforated Peptic Ulcer from Tertiary Referral Center of Nepal, *ARC Journal of Surgery* 5(1):9-14; 2019.
11. Helkin A, et al, Impact of ASA score misclassification on NSQIP predicted mortality: a retrospective analysis, *Perioperative medicine* vol 6; 2017.
12. Hecker A, et al, Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards, *Lagenbecks Arch Surg*, 404(3):257-271; 2019.
13. Brown E, Pavone K, Naranjo M, Multimodal General Anesthesia: Theory and practice. *Anesth Analg*, 127(5):1246-1258; 2018.
14. Jennifer M, Brian T, et al, Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic, *Anesthesia & Analgesia*, Volume 125 – Issue 5 – p 1733-1740; 2017.
15. Kanupya; Meghan A, et al, A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively, *Anesthesia & Analgesia*, Volume 125- Issue 5 – p 1749-1760; 2017.
16. Talmage D, Christer H, et al, Mutimodal General Anesthesia: A principled Approach to Producing the Drug-Induced, Reversible Coma of Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia*, Volume 127 – Issue 5 – p 1104-1106; 2018.
17. Silva SE, Sandes CS, et al, Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: randomizes clinical study, *Braz J Anesthesiol*, 71(5):550-557; 2021.
18. Jour Chen, Boden K, Schreiber K, The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review, *VL* 76, 10.1111/anae 15256; 2021.

ULTRASSONOGRAFIA E DOPPLER EM OBSTETRÍCIA

ULTRASOUND AND DOPPLER IN OBSTETRICS

Kaique de S. Caetano¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

¹Aluno do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. kaiquecaetano@live.com.

²Professor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. marcusav240916@gmail.com

RESUMO

Introdução - A utilização da ultrassonografia/doppler em obstetrícia foi o grande avanço do século passado, dividida em três aspectos: aplicações intervencionistas, diagnósticas e de rastreamento. Com a telemedicina, a transmissão de imagens entre regiões remotas e centros de ultrassom pode ser simples e rápida, envolvendo assim países com dificuldades econômicas. **Objetivos** – Atualizar as diversas formas de utilização da ultrassonografia e doppler nos atendimentos em obstetrícia, afim de incorporar estes avanços às rotinas dos serviços desta especialidade.

Métodos - Foi realizado uma revisão de literatura sobre a aplicação da ultrassonografia e doppler em obstetrícia. **Resultados** – A modernidade trouxe alguns avanços como a estimativa da idade gestacional pelo diâmetro transcerebelar; diagnóstico pré-natal da acretização placentária que coloca em risco a vida materna; acurácia dos diagnósticos de malformações fetais, principalmente neuronais e hérnias diafragmáticas, preparando pediatras para procedimentos logo após o parto; melhora da avaliação das curvas de crescimento fetal, auxiliando o diagnóstico diferencial entre o pequeno para idade do prematuro; utilização do Doppler para predição de pré-eclâmpsia na insonação de artéria oftálmica; diagnóstico precoce da gravidez ectópica pelo Doppler. Não podemos esquecer o apoio dado ao casal durante a pandemia pelo COVID, ao transmitir tranquilidade no lado fetal.

Conclusões – A ultrassonografia obstétrica, o grande avanço dos últimos 50 anos em Obstetrícia, continua desenvolvendo novas formas de enfoque que trazem maior segurança ao diagnóstico e tratamento antenatal. A pesquisa recomenda que neste momento a ressonância magnética tem a mesma capacidade diagnóstica, mas trata-se de radiação com limitações em Obstetrícia.

Descritores: ultrassonografia; pré-natal; gestação de alto risco

ABSTRACT:

Introduction - the use of ultrasonography/Doppler in obstetrics was the great advance of the last century, divided into three aspects: interventional, diagnostic and screening applications. With telemedicine, the transmission of images between remote regions and ultrasound centers can be simple and fast, thus involving countries with economic difficulties. **Objectives** – To update the different ways of using ultrasound and Doppler in obstetrics care, in order to incorporate these advances into the routines of the services of this specialty. **Methods** - A literature review

was carried out on the application of ultrasound and Doppler in obstetrics. **Results** – Modernity has brought some advances such as estimation of gestational age by transcerebellar diameter; prenatal diagnosis of placental accretization that endangers maternal life; accuracy in the diagnosis of fetal malformations, especially neuronal and diaphragmatic hernias, preparing pediatricians for procedures soon after delivery; improvement in the assessment of fetal growth curves, aiding in the differential diagnosis between the small-for-age preterm infant; use of Doppler to predict pre-eclampsia in ophthalmic artery insonation; early diagnosis of ectopic pregnancy by Doppler. We cannot forget the support given to the couple during the pandemic by COVID, by transmitting tranquility on the fetal side. **Conclusions** – obstetric ultrasonography, the great advance of the last 50 years in obstetrics, continues to develop new approaches that bring greater security to antenatal diagnosis and treatment. The research recommends that at this time, MRI has the same diagnostic capacity, but it is radiation with limitations in Obstetrics. **Descriptors:** ultrasound; perinatal care, high risk pregnancy

INTRODUÇÃO

A utilização da ultrassonografia em obstetrícia foi o grande avanço na atenção do processo de nascer que experimentou o século passado. O que antes era um escuro total, com suposições clínicas repletas de erros, transformou-se em um horizonte aberto para o nascer com saúde, e a percepção de que pessoas mais bem preparadas para a vida estavam sendo colocadas no mundo.

Tudo começou com enormes aparelhos, que não só impunham a locomoção da paciente, como os diagnósticos eram pouco limitados, quando comparamos com o que hoje podemos obter de um aparelho de 30 a 40 centímetros.

O rápido desenvolvimento técnico e a portabilidade dos sistemas de ultrassom nos últimos anos tiveram um impacto profundo quanto ao local de atendimento (POCUS – point-of-care-ultrasound), tanto na medicina geral quanto na obstetrícia e ginecologia. O uso de POCUS permite que o clínico execute a ultrassonografia no consultório médico ou na cabeceira do paciente e é usado como uma extensão do exame físico. Imagens em tempo real podem ser correlacionadas imediatamente com os sintomas do paciente, e quaisquer alterações na condição de um paciente crítico podem ser detectadas mais rapidamente.¹

O POCUS deve ser considerado uma extensão de rotina da prática para a maioria dos médicos de obstetrícia / ginecologia, pois pode dar respostas imediatas para o que poderia ser uma situação de risco de vida para a mãe e / ou feto/recém-nato. Com sua comprovada utilidade, as aplicações e o uso do POCUS devem ser incorporados em programas de ensino para estudantes de medicina, residentes da especialidade e médicos emergencistas.

A filosofia é utilizada por várias especialidades em múltiplas situações e pode ser dividido em três aspectos principais: aplicações intervencionistas, diagnósticas e de rastreamento. O estudo é realizado pelo mesmo clínico que toma as decisões de tratamento e que tem a vantagem de conhecer o histórico e os sintomas do paciente. Assim, o POCUS pode reduzir o tempo para o diagnóstico e permite um início mais rápido do tratamento necessário no ambiente clínico. Foi

demonstrado que POCUS pode servir como um adjunto de diagnóstico preciso e pode apoiar exames físicos com o potencial de aumentar a detecção de entidades clinicamente importantes.¹

Este diagnóstico imediato é particularmente relevante em obstetrícia e ginecologia, quando o diagnóstico tardio de complicações obstétricas ou ginecológicas leva a resultados críticos para a mãe e o feto. O POCUS, entretanto, não é um substituto para uma ultrassonografia diagnóstica ou pré-natal aprofundada.

Atualmente, uma das limitações do POCUS é a falta de equipamento de ultrassom que seja fácil de movimentar e permita que os médicos realmente tragam o ultrassom ao paciente, em vez de levá-lo à máquina de ultrassom. A introdução de máquinas de ultrassom portáteis (e mais acessíveis) permite o acesso dessa modalidade de imagem a mais departamentos obstétricos e, potencialmente, até mesmo em regiões remotas e rurais do mundo.

Os aparelhos modernos consistem principalmente de transdutores que podem ser conectados a um smartphone ou tablet. Publicações sobre POCUS mostram que os achados diagnósticos obtidos são semelhantes àqueles gerados com máquinas de ultrassom especializadas avançadas. Esses estudos se sobrepõem a vários estudos em outras áreas médicas, como cardiologia, medicina interna e medicina de emergência, onde estes procedimentos demonstraram ser de alto valor clínico.

Em 2018, a Federação Mundial de Ultrassom em Medicina e Biologia (WFUMB) publicou um documento de posicionamento no qual os principais fundamentos, como definições, possíveis aplicações e considerações de segurança do POCUS foram discutidas.²

No entanto, ainda há uma grande necessidade de uma versão abrangente da sua aplicação em obstetrícia e ginecologia para expandir e melhorar as decisões de gestão em enfermarias, pré-parto e salas de parto, mas principalmente na atenção primária de países com poucos recursos. Um projeto da WFUMB mostrou que treinar parteiras na realização de exames pré-natais de rotina e focados era uma maneira conveniente de lidar com o pequeno número de ultrassonografistas ou obstetras treinados em países com poucos recursos.³

Com o uso da telemedicina, a transmissão de imagens de ultrassom entre regiões remotas e centros de ultrassom pode ser simples e rápida. O rápido desenvolvimento técnico tem sido um ponto importante nos últimos anos, especialmente melhorando o atendimento médico em regiões remotas.³ Em muitos países com poucos recursos, o ultrassom está disponível principalmente nas áreas mais populosas e desenvolvidas, enquanto a maioria da população não tem acesso.

Uma outra utilização da biofísica em obstetrícia, com ênfase neste século foi a tecnologia de ultrassom sob a forma de Doppler colorido. Método de inspeção não invasivo, direto, conveniente e sensível se tornou um dos melhores instrumentos para observar a circulação fetal no útero. A aplicação da tecnologia de ultrassom Doppler colorido pode não apenas melhorar o nível de observação da morfologia, mas também detectar parâmetros de fluxo sanguíneo intrauterino e características hemodinâmicas, que podem ajudar a avaliar o sofrimento fetal e o prognóstico da gravidez.

Wen et al⁴ realizaram exames de ultrassom de rotina para compreender a condição geral do feto, como diâmetro parietal duplo fetal, circunferência da cabeça, circunferência abdominal,

comprimento do fêmur, comprimento do osso ocular, líquido amniótico volume, posição da placenta, espessura da placenta e maturidade. A imagem de ultrassom usa ondas sonoras para produzir imagens do interior do corpo, com ênfase no cérebro fetal.

O ultrassom é seguro e não invasivo e não usa radiação ionizante. Após uma série de indicadores, os índices de fluxo sanguíneo do feto são medidos, os valores de detecção acima são comparados com outros indicadores de hipóxia do bebê perinatal e a detecção combinada de índices de fluxo sanguíneo de diferentes órgãos do feto pode ser usada para prever hipóxia fetal e para avaliar o valor clínico dos resultados perinatais.

O que nos chama atenção é que a cada momento uma nova utilização da tecnologia ultrassonográfica apresenta uma nova utilidade. Este trabalho procurou encontrar estas novidades que ajudam os diagnósticos precoces, com possíveis atitudes terapêuticas mais exitosas.

OBJETIVOS

Primário:

Atualizar as diversas formas de utilização da tecnologia ultrassonográfica em Obstetrícia.

Secundário:

Propor a incorporação destas novas propedêuticas nas rotinas dos serviços de Obstetrícia.

MÉTODOS

O método utilizado foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: ultrassonografia, pré-natal, dopplervelocimetria, gestação de alto risco.

Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com preferência por conceitos e estudos que apresentavam série de casos.

RESULTADOS

A estimativa ultrassonográfica da idade gestacional é feita rotineiramente por meio de parâmetros biométricos fetais, como diâmetro biparietal (DBP), comprimento do fêmur (FL), circunferência abdominal (CA) e perímetro cefálico (CQ). A datação gestacional por ultrassom é confiável no primeiro trimestre, mas as discrepâncias aumentam para mais de 3 semanas no terceiro trimestre. Bavini et al.⁵ propuseram estudar a acurácia da estimativa da idade gestacional pelo diâmetro transcerebelar (DTC) no 3º trimestre de gestações únicas com idade gestacional conhecida.

Um estudo prospectivo foi realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Medical College e Hindu Rao Hospital, Delhi, Índia, de outubro de 2017 a maio de 2019. O estudo incluiu 100 mulheres de 18 a 35 anos com gestações únicas com idade gestacional ≥ 28 semanas. Apenas as mulheres que tiveram ciclos menstruais regulares 6 meses antes da concepção, que fizeram um exame de datação gestacional até 14 semanas e para as quais a malformação congênita

do feto foi excluída foram incluídos. A idade gestacional foi obtida para as medidas de DBP, HC, AC, FL e DTC. O teste t pareado foi utilizado para a comparação entre o período de gestação pela 1ª ultrassonografia e aquele pelo AC, BPD, FL, HC e DTC.

A estimativa da idade gestacional pelo DBP torna-se gradativamente menos confiável após 32 semanas de gestação, pelo HC e FL após 36 semanas, e pela CA após 28 semanas. Foram calculados o coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (R²) e valores de p. De todos os parâmetros ultrassonográficos para estimativa da idade gestacional, o DTC apresentou a maior correlação (r = 0,979; p < 0,0001) e a CA a menor correlação.

Os autores encontraram diferença média entre a estimativa da idade gestacional pelo TCD e aquela pelo USG do primeiro trimestre aumentou de ± 1 dia nas semanas 28-32 para $\pm 1-2$ dias nas semanas 32-36 e aumentou ainda mais para ± 6 dias após 36 semanas da gravidez, o que foi estatisticamente significativo. Isso indicou que o DTC pode estimar a idade gestacional dentro de 6 dias de gravidez de curto prazo. Assim, o DTC foi um parâmetro confiável para a estimativa da idade gestacional em 6 dias de gravidez a termo junto com a biometria de rotina e um parâmetro alternativo para a avaliação da idade gestacional quando a DUM é desconhecida. ⁵

Outra pesquisa abordando este tema foi realizada por Sharma & Ghode ⁶ a procura de parâmetro biométrico obstétrico que permanece constante durante toda a gestação. Diâmetros transcerebrales (TCD), e a relação TCD / circunferência abdominal (CA) são preditores confiáveis e constantes para avaliar a idade gestacional e para avaliar o crescimento fetal. Junto com o TCD, a morfologia do cerebelo também muda gradualmente com o avanço da gestação.

Os autores objetivaram avaliar a relação TCD e TCD/CA na gravidez única não complicada com a finalidade de acompanhar a idade gestacional e o crescimento fetal, além de aferir possíveis alterações morfológicas no aspecto do cerebelo com avançar a gestação e categorizá-la em um sistema de três graus.

O estudo foi transversal e prospectivo, realizado em 100 gestantes únicas não complicadas entre 12-40 anos. A morfologia do cerebelo foi estudada e categorizada na USG com medição de TCD, AC e relação TCD / AC.

Os resultados mostraram uma correlação linear significativa do TCD e a razão TCD / AC para crescimento fetal normal com a idade gestacional de 12-40 semanas foi considerada constante, com uma média de 13,75.

Os autores concluíram que existe a relação linear significativa do TCD com a idade gestacional indicando a confiabilidade desta biometria em sua na estimativa fetal. Além disso, a ultrassonografia de fossa posterior demonstrou mudanças morfológicas graduais no cerebelo.

Começamos esta pesquisa valorizando uma intercorrência, que mesmo que não apresente alta incidência, cursa com potencial de gravidade elevado: a placenta acreta (PAS). É caracterizada por invasão placentária exagerada devido à ausência da camada decídua basal, resultando de vilosidades de ancoragem da placenta penetrando no miométrio, ou além, devido a uma deficiência da camada de Nitabuch. ⁷

O diagnóstico da PAS será considerado com a presença de um dos seguintes itens 1) a necessidade de remoção manual da placenta completa ou parcialmente, 2) evidência de grosseira

invasão durante a cirurgia, 3) diagnóstico de ultrassom de PAS confirmado durante a terceira fase do trabalho de parto, e 4) histológico na histerectomia.

Nas últimas décadas, a taxa de parto cesáreo aumentou significativamente, resultando em um aumento de 10 vezes na a incidência de PAS. Apesar dos avanços feitos em imagem obstétrica, vários estudos mostraram que um número significativo de casos de SAP são imprevisíveis no momento do trabalho de parto.⁷

A capacidade de visualizar a penetração do tecido trofoblástico no miométrio e estruturas adjacentes, implica no diagnóstico preciso e oportuno, durante o pré-natal, da placenta acreta e é importante para melhorar o resultado feto-materno. Entretanto o ultrassom padrão seja uma ferramenta confiável para o diagnóstico de placenta acreta, a ausência de achados ultrassonográficos não impede o seu diagnóstico. Portanto, a avaliação clínica dos fatores de risco é igualmente essencial para a previsão de invasão placentária anormal.⁷

Um estudo anterior sugeriu que gestações múltiplas podem tornar o diagnóstico pré-natal de SAP mais difícil, e acreditamos que atenção especial deve ser dada à invasão da placenta nestes casos, especialmente na presença de risco fatores para PAS.⁸

Essas pacientes de alto risco teriam a oportunidade de ser avaliado de forma mais criteriosa usando ultrassom tridimensional com imagem Doppler colorida e ressonância magnética. O diagnóstico pré-natal precoce de SAP em mulheres grávidas com fatores de risco é fundamental para os resultados obstétricos porque permite que as mulheres tenham uma cesárea eletiva e possível histerectomia e diminuições de complicações.^{7 8}

Em casos de placenta colocada normalmente, uma área hipoeocóica é observada entre o corpo da placenta e o miométrio por imagem de ultrassom. Na placenta com adesão mórbida, o zona hipoeocóica entre o miométrio e a placenta está ausente nas imagens de ultrassom. É muito inesperado ser capaz de notar uma massa placentária na bexiga urinária, e esse seria o ponto de confirmação para diagnosticar o verdadeiro placenta acreta.

As malformações congênitas do sistema nervoso central (SNC) constituem um grupo comum de anomalias fetais, perdendo apenas para as malformações cardíacas. A incidência das malformações congênitas do SNC varia de 1 a 2 casos por 1000 nascimentos⁹, e sua epidemiologia é influenciada por fatores ambientais e genéticos, além de sofrer variações geográficas em sua incidência. Essas malformações têm importância clínica, pois estão associadas a altos índices de morbimortalidade, influenciando o desenvolvimento neurocognitivo e motor dos sobreviventes, que podem ter sequelas para toda a vida. Portanto, é extremamente importante avaliar o SNC fetal durante o período pré-natal, a fim de identificar quaisquer alterações em seu desenvolvimento, e aconselhar os pais sobre o acompanhamento da gravidez, as opções de terapia fetal e o momento / tipo de parto, bem como o tratamento e prognóstico pós-natal.¹⁰

Um grande avanço na última década do ultrassom, foi a avaliação e o diagnóstico das malformações do SNC durante o pré-natal em qualquer idade gestacional. A precocidade ganhou importância, e esta avaliação inclui o estudo do cérebro e da medula espinhal. Portanto, todo profissional envolvido na avaliação fetal (especialistas em medicina fetal, radiologistas e obstetras) deve conhecer a embriologia e a anatomia do SNC fetal, bem como suas características

ultrassonográficas nas diferentes idades gestacionais, a fim de fornecer dados ao casal e evitar erros diagnósticos.¹⁰

Algumas anormalidades podem ser diagnosticadas no primeiro trimestre, embora tais anormalidades representem apenas uma minoria das malformações potenciais e sejam geralmente as mais graves (por exemplo, acrania e holoprosencefalia alobar). A avaliação ultrassonográfica do SNC fetal no primeiro trimestre geralmente é realizada nos planos axial, sagital e coronal, por meio de abordagens abdominal e transvaginal. No primeiro trimestre, também é possível identificar as seguintes estruturas: o crânio (a ossificação do crânio, permitindo a avaliação de seu contorno, forma e integridade, ocorre em aproximadamente 10 semanas de gestação); a fissura inter-hemisférica (presente a partir da 10ª semana de gestação); o plexo coróide; o tálamo; a fossa posterior (translucidez intracraniana sendo um importante marcador de espinha bífida e malformações da fossa posterior); e a coluna vertebral.¹⁰

A maioria dos esforços para diagnosticar malformações do SNC ocorre durante o segundo trimestre, no exame da morfologia fetal realizado na 20-24 semanas de gestação.¹¹ Neste quesito aconteceram progressos importantes nos últimos anos, e um critério de qualidade do profissional que se propõe a fazer ultrassonografia obstétrica é ter domínio sobre estes avanços.

Dadas as características do desenvolvimento cerebral descritas acima, algumas características são suscetíveis a alterações ao longo da gestação, principalmente secundárias ao efeito de agentes externos, como infecção, trauma e hemorragia. Portanto, é importante enfatizar que uma avaliação normal do SNC na varredura morfológica do segundo trimestre não exclui o surgimento de alterações fetais durante a gravidez. Portanto, é necessário reavaliar a morfologia do cérebro do feto ao longo da gravidez.¹¹

Convencionalmente, a avaliação ultrassonográfica do desenvolvimento do cérebro durante a gravidez é realizada nos planos axiais do crânio fetal. No entanto, esse tipo de avaliação tem algumas limitações. Por exemplo, a atenuação do feixe de som pelo crânio pode prejudicar a avaliação do hemisfério cerebral proximal ao transdutor e, por ser o cérebro um órgão tridimensional com anatomia complexa, as estruturas da linha média, como o corpo caloso, o tronco cerebral, o vermis cerebelar e o cérebro córtex, não são devidamente avaliados se a varredura do crânio fetal for realizada apenas nos planos axiais.¹¹

Com muita importância, em 1996, Timor-Tritsch et al.¹² descreveram uma técnica de neurosonografia fetal que envolve a análise multiplanar das estruturas cerebrais fetais, incorporando incidências sagitais e coronais do crânio fetal. A técnica permite uma análise detalhada da anatomia cerebral e deve ser realizada por profissionais devidamente treinados com ultrassom de alta resolução para obter acurácia diagnóstica semelhante à da ressonância magnética fetal realizada em condições ideais.¹²

A Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) publicou diretrizes para o estudo ultrassonográfico do cérebro e da coluna em fetos. Suas diretrizes são divididas em duas categorias: avaliação básica do SNC; e avaliação neurosonográfica.⁹

Didier¹³ avaliaram os resultados pós-natais em hérnias diafragmáticas congênitas (CDH) “de estômago para baixo” diagnosticadas por ultrassom pré-natal em comparação com “intestino

e estômago” contendo CDH esquerdo.

As crianças com CDH esquerdo que realizaram ultrassom pré-natal e reparo pós-natal em nossa instituição entre janeiro de 2008 e março de 2017 foram elegíveis para este estudo retrospectivo. Exames detalhados de ultrassom pré-natal, estudos de ressonância magnética fetal, relatórios cirúrgicos e registros médicos de crianças matriculadas em nosso Programa de Hipoplasia Pulmonar (PHP) foram revisados. Crianças com anomalias adicionais foram excluídas. Os achados foram correlacionados com os resultados pós-natais.¹³

Um total de 152 indivíduos preencheram os critérios de inclusão e 78 pacientes tiveram hérnia hepática confirmada cirurgicamente e foram excluídos. De 74 casos de CDH com “fígado para baixo”, 28/74 (37,8%) também tinham “estômago para baixo”, 46/74 (62,2%) tinham intestino e estômago intratorácicos e 68/74 (91,9%) tinham dados PHP disponíveis para análise. Dos CDH “de estômago para baixo”, 35,7% (10/28) foram encaminhados de uma instituição de referência por suspeita de lesão pulmonar. Não houve diferença significativa na mediana observada / esperada da área pulmonar para as medidas da razão do perímetro cefálico entre CDH de “estômago para baixo” e CDH de “intestino e estômago” (41,5% vs. 38,4%; $p = 0,41$).¹³

Além disso, não houve diferença na mediana do volume pulmonar total (TLV) de ressonância magnética entre os grupos (49,5% vs. 44,0%; $p = 0,22$). No entanto, pacientes com CDH de “estômago para baixo” demonstraram diminuição do tempo médio de intubação (9,5 vs. 18 dias, $p < 0,01$), diminuição da necessidade de oxigênio aos 30 dias de vida (11,5% vs. 47,6%, $p < 0,01$) e diminuição da hipertensão pulmonar (9/26 [34,6%] vs. 28/42 [66,7%], $p = 0,01$). Nenhuma morte neonatal foi observada em pacientes com CDH de “estômago para baixo” e uma morte neonatal foi observada em um paciente com hérnia estomacal intratorácica.

O autor concluiu que bebês com CDH “de estômago para baixo” têm morbidade diminuída em comparação com aqueles com hérnia intestinal e estomacal. A distensão progressiva do estômago ao longo da gestação pode explicar esses achados. Além disso, o CDH esquerdo “de estômago para baixo” é frequentemente confundido com uma massa pulmonar. A caracterização precisa do ultrassom pré-natal é crucial para o aconselhamento pré-natal adequado e o manejo do paciente. As mães queriam ver seu bebê e ficaram felizes por ter visto seu bebê saudável no dia 24º dia de hospitalização.

Prever a restrição de crescimento fetal (FGR) é um desafio para obstetras no pré-natal. A ultrassonografia novamente mostra uma evolução marcante e as diretrizes internacionais recentes da Sociedade de Medicina Maternal Fetal (SMFM) e da Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetria e Ginecologia (ISUOG) diferem em suas definições de FGR. Roekner et al.¹⁴ compararam a previsão de pequeno para a idade gestacional (PIG) e um resultado neonatal composto usando as definições SMFM e ISUOG.

Esta foi uma análise secundária usando dados de um estudo prospectivo de mulheres encaminhadas para exames de ultrassom com indicação de curva de crescimento. As diretrizes de prática do SMFM e ISUOG foram usadas para definir a população de pacientes com FGR. As diretrizes do SMFM definiram FGR como circunferência abdominal fetal menor que o 10º percentil. As diretrizes do ISUOG incluíam esta medida menor que o terceiro percentil com vários

parâmetros de Doppler, incluindo artérias umbilicais, uterinas e cerebrais médias. O desfecho primário foi a predição de PIG neonatal e um composto de morbidade e mortalidade neonatal pelas duas diretrizes.

O composto de morbidade neonatal foi definido como hemorragia interventricular de Grau 3 e 4, síndrome do desconforto respiratório, morte neonatal, pH <7,1, convulsão, admissão na UTIN. As características do teste (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (PPV), valor preditivo negativo (NPV) e razões de probabilidade positiva (LR +) e negativa (LR)) e área sob a curva ROC (AUC) foram determinadas.

A associação entre o FGR detectada por cada diretriz e resultados neonatais adversos foi avaliada por meio de regressão logística. Entre 1.054 mulheres que atendem aos critérios de inclusão, 137 (13,0%) e 80 (7,6%) foram definidas como tendo FGR pelas definições SMFM e ISUOG, respectivamente. Para a previsão de SGA, a definição da SMFM teve uma sensibilidade superior (54,7%) em comparação com a definição ISUOG (38,1%). A definição ISUOG apresentou maior especificidade (97,1%, e a LR + foi o mais alto para a definição ISUOG. As definições de SMFM e ISUOG foram igualmente pobres em prever um composto de morbidade neonatal com sensibilidades de 15,1% e 11,5%, respectivamente.

Os autores concluíram que a diretriz SMFM está associada a uma taxa de detecção mais alta para SGA, mas ao custo de alguma redução na especificidade. Ambas as definições de FGR tiveram um mau desempenho na previsão de um composto de morbidade neonatal.

Nina & Calle ¹⁵ determinaram o grau de correlação dos níveis de β -hCG e ultrassonografia com os achados intra-operatórios de pacientes com diagnóstico de gravidez ectópica no Serviço de Ginecologia e Obstetria sul-americano. Conduziram estudo descritivo, transversal e retrospectivo que incluiu 115 pacientes com diagnóstico de gravidez ectópica no período de 2010-2014.

A população mais frequentemente afetada tinha entre 20 e 30 anos (88,7%). A maioria dos casos foi observada durante 2014 (47%). A validade dos achados ultrassonográficos refletiu 98,2% da sensibilidade e 75% da especificidade. A segurança dos achados de ultrassom refletiu um valor preditivo positivo de 99,1% e um valor preditivo negativo de 60%. A validade dos achados ultrassonográficos combinados com a quantificação sérica de β -hCG exibiu uma sensibilidade de 99,1% e especificidade de 100%. A segurança dos achados de ultrassom combinada com a quantificação de soro β -hCG exibiu um valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 80%.

Os autores concluíram que o teste diagnóstico ultrassonográfico combinado com a quantificação sérica de β -hCG tem melhor validade e segurança do que o exame ultrassonográfico isolado. ¹⁵

Quando examinamos a utilização do ultrassom sob a sua forma Doppler, um avanço que a tecnologia trouxe para a prática da obstetria, utilizada no meio do pré-natal, foi a pesquisa de um aumento na velocidade sistólica na artéria oftálmica materna, fornecendo uma previsão do desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia (PE).

Gibbone et al. ¹⁶ realizaram estudo com uma população não selecionada entre 19 e 23 semanas de gestação para obter uma melhor compreensão dos fatores que influenciam este

aumento de velocidade sistólica, examinando a possível sua associação e a função cardiovascular materna.

Realizaram estudo observacional prospectivo, quando na visita pré-natal normal no período proposto, que incluía avaliação das formas de onda da velocidade do fluxo das artérias oftálmicas maternas (pelo Doppler) e avaliação da função cardiovascular materna. O índice de velocidade da artéria oftálmica e os nove índices cardiovasculares foram convertidos em múltiplos \log_{10} dos valores medianos (MoM) ou desvios dos valores medianos. A análise de regressão foi então usada para examinar a significância da associação entre o índice Doppler delta e os valores MoM ou delta de cada índice cardiovascular na população total (grupo controle) e no subgrupo que desenvolveu PE.

A população do estudo de 2.853 gestações apresentou 76 pacientes (2,7%) que desenvolveram PE. Na população total, houve associações significativas, mas fracas, entre a resistência na artéria oftálmica e a maioria dos índices cardiovasculares, com valores de $r < 0,1$, exceto para pressão arterial média com $r = 0,178$. No subgrupo que desenvolveu PE, foi observada uma associação moderadamente forte entre esta medida e a massa ventricular esquerda indexada pela área de superfície corporal ($r = 0,308$).

Os achados deste estudo sugerem que a avaliação Doppler da artéria oftálmica fornece informações sobre o estado vascular periférico. O seu aumento em mulheres que desenvolvem PE está associado ao aumento da pós-carga e ao aumento da espessura do ventrículo esquerdo.¹⁶ Estes resultados permitem admitir que este exame, simples, rápido e barato, possa ter um valor preditivo interessante para o aparecimento futuro da PE, já que o estudo foi realizado no início do 2 trimestre.

Outra grande contribuição que o ultrassom na sua apresentação Doppler trouxe à prevenção de morte materna, foi sua utilização mais aprofundada nos diagnósticos de gestação ectópica. Artigo de Wen et al.⁴ selecionou 100 casos de gravidez ectópica e 100 casos de corpo lúteo gravídico como objetos de pesquisa experimental. A análise pela ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido foi realizada em todas as pacientes. No processo de medição da gravidez ectópica da paciente, o tamanho da massa anexial foi mensurado e o espectro do fluxo sanguíneo registrado. A escolha clínica do método de ultrassom Doppler colorido transvaginal diagnosticou com mais eficácia esta diferença orientando o tratamento clínico ou cirúrgico.

De janeiro de 2018 a janeiro de 2019, 100 pacientes com gravidez ectópica e 100 pacientes com corpo lúteo da gravidez foram selecionadas para a pesquisa. Após exame clínico, verificou-se que os resultados de urina β -HCG de 80 pacientes com gravidez ectópica foram positivos, o que foi finalmente confirmado como gravidez tubária. Após exame laboratorial, verificou-se que 100 casos de corpo lúteo ovariano gravídico apresentavam β -HCG urinário positivo, o que confirmou o diagnóstico.

A ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido realizou o diagnóstico clínico em todas as pacientes. No processo de medição da gravidez ectópica da paciente, o tamanho da massa anexial e o espectro do fluxo sanguíneo foram medidos em todas as pacientes dos dois grupos. Em segundo lugar, de acordo com o método convencional, verificou-se a presença de saco gestacional dentro do útero da paciente ou observou-se a presença de massa na área de apêndice

duplo da paciente. Escolha do Color Doppler Flow Imaging (CDFI) para observar cuidadosamente o suprimento de sangue dos dois grupos de pacientes.⁴

Na maioria dos casos, o corpo lúteo do ovário da gravidez vai encolher gradualmente e desaparecer com o aumento contínuo do número de semanas de gravidez da mulher com gestação tópica. Mas em certo momento da amenorréia, as imagens anexiais podem se sobrepor, e o diagnóstico clínico incorreto é fácil de ocorrer.

Sob o ponto de vista de imagem, na gravidez ectópica, o tamanho da massa é diferente, com características heterogênea. Se a gestação for tópica, o corpo lúteo será afetado pela ação do HCG, que continuará a crescer, e evoluirá para o corpo lúteo ovariano gravídico. Sinais de fluxo sanguíneo brilhantes, espessos, contínuos, circulares ou semicirculares podem ser vistos ao redor do corpo lúteo da gravidez, mas sem caracteres heterogêneos.

O espectro de frequência é principalmente de baixa resistência e alta resistência. A taxa de fluxo é de 18 a 38 cm / seg quando estamos diante de uma massa anexial derivada do corpo amarelo. Durante a gravidez ectópica, a parte externa da massa é formado por células decíduais, fibras musculares e tecido nodoso, e o suprimento de sangue é insuficiente. Portanto, o fluxo sanguíneo é principalmente listrado e manchado. O espectro de frequência é principalmente de resistência extremamente baixa, a taxa de fluxo é de 8 a 25 cm / s e o fluxo sanguíneo vem de fora do ovário.⁴

Os autores concluíram que o ultrassom Doppler colorido transvaginal pode não apenas fornecer imagens bidimensionais de alta resolução e alta definição, mas também observar as alterações do fluxo sanguíneo e as características espectrais da gravidez ectópica, o que é significativamente melhor do que o ultrassom transabdominal. Apresenta alto índice de acurácia diagnóstica, principalmente para o diagnóstico precoce da gravidez ectópica com manifestações clínicas atípicas e não pode ser diagnosticado pela ultrassonografia abdominal. Quando há suspeita de gravidez ectópica precoce, a ultrassonografia transvaginal deve ter prioridade. Para pacientes com gravidez ectópica e corpo lúteo ovariano da gravidez, o diagnóstico de ultrassom Doppler colorido transvaginal pode ser usado para o diagnóstico diferencial, que pode obter resultados diagnósticos precisos, que têm um efeito positivo nas pacientes e são dignos de aplicação clínica.⁴

DISCUSSÃO

A detecção de fetos pequenos para a idade gestacional (PIG) em uma ultrassonografia de terceiro trimestre pode ser afetada pela variação no desempenho do ultrassonografista.

Procas-Ramon et al.¹⁷ realizaram análise retrospectiva de todos os exames de ultrassom únicos entre 35 + 0-36 + 6 semanas de gestação, em uma única instituição onde é oferecido um exame universal de 36 semanas. Triagem positiva foi definida como peso fetal estimado (PEE) <percentil 10; PIG: peso ao nascer <percentil 10. As distribuições dos ultrassonografistas individuais de perímetro cefálico (HC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (FL) foram usadas para avaliar a taxa positiva da tela dos ultrassonografistas (SPR), a taxa de detecção (DR) e a taxa positiva verdadeira (TPR). A análise de regressão univariada e multivariada

foi realizada para avaliar a associação entre a média dos ultrassonografistas e DP (SD) para HC, AC, FL e seus SPR, DR e TPR.

Havia 27 ultrassonografistas realizando mais de 50 exames por ano, um total de 5.691 exames. A incidência média de PIG foi de 10,0%. Para um SPR geral de 9,4%, o DR geral foi de 43,8% (IC de 95%: 39,6% - 48,1%) e o TPR geral foi de 46,5% (IC de 95%: 42,9% - 50,2%). Maior dispersão AC (diferença SD até 11,6 mm) foi associada a maior SPR ($P = 0,001$). FL médio inferior (diferença de até 3,6 mm) foi associado a maior SPR ($P = 0,003$) e maior DR ($P = 0,002$). Como resultado, a DR variou entre os diferentes ultrassonografistas entre 14,3% e 85,7% e a TPR variou entre 8,3% e 100,0%.

O monitoramento de distribuições individuais de AC e FL é uma ferramenta simples e eficaz para garantia de qualidade institucional.

A ultrassonografia convencional é a principal modalidade de imagem em obstetrícia para avaliação do estado materno e fetal. Até o momento, a ultrassonografia com contraste (CEUS) não encontrou uso generalizado em ginecologia e obstetrícia, mas estudos recentes demonstram resultados promissores.

O objetivo do estudo de Scharzve et al.¹⁸ foi avaliar a aplicação segura e valiosa de CEUS durante a gravidez para investigar condições não obstétricas. Cinco pacientes grávidas nas quais a CEUS foi realizada, entre 2019 e 2020, foram incluídas neste estudo unicêntrico retrospectivo. Um total de seis exames CEUS foram realizados, incluindo uma biópsia guiada, pacientes com idade média de 31 anos, e média de semanas de gravidez com 18 semanas.

Não foram detectados efeitos adversos maternos ou fetais. A CEUS ajudou criticamente na investigação diagnóstica de um tumor dermóide da parede abdominal, hemangioma hepático, abscesso hepático amebiano, cisto renal não complicado e alteração pós-inflamatória do córtex renal e, um caso, para exclusão de sangramento abdominal ativo. Além disso, a biópsia guiada por CEUS foi realizada para prevenir hemorragia intratumoral. Os resultados do CEUS levaram ao tratamento imediato em duas mulheres, enquanto em três mulheres pôde ser realizado acompanhamento obstétrico regular até o final da gestação.

Os autores demonstraram que a aplicação é segura na avaliação de mulheres grávidas em diferentes condições não obstétricas, permitindo prevenir a utilização da tomografia ionizante ou aplicação de agente de contraste (à base de gadolínio) em ressonância magnética. Portanto, o CEUS pode agregar valor fundamental para avaliar as condições obstétricas e não obstétricas e, assim, direcionar o manejo clínico de mulheres grávidas no futuro.

A pandemia COVID-19 provou que nós, como sociedade, podemos nos adaptar a diferentes circunstâncias. Como agentes de cuidados de saúde, enfrentamos novos desafios e mudanças em nossa prática clínica. O atendimento obstétrico não foi uma exceção, e as grávidas tiveram que reajustar suas expectativas às novas regras, nomeadamente a obrigação de usar máscaras, além da limitação da presença de parceiros durante as visitas ao hospital, incluindo durante as varreduras de ultrassom, foi restrito.

O cuidado obstétrico é um dos indicadores mais importantes de cada sistema de saúde. Ao avaliar a qualidade dos cuidados obstétricos, os resultados maternos e neonatais costumam

ser os apenas dados incluídos, mas a satisfação das mulheres deve desempenhar um papel nesta avaliação. A satisfação é uma tarefa muito complexa, uma vez que depende das expectativas das mulheres e circunstâncias ambientais.

Devido à pandemia, a satisfação das mulheres grávidas durante a ultrassonografia obstétrica pode ter ficado aquém. Bernardeco et al.¹⁹ conduziram um estudo de coorte observacional prospectivo para avaliar a satisfação de grávidas durante exames de ultrassom obstétrico entre março e maio de 2020. Elaboraram uma pesquisa que teve como objetivo captar as experiências durante ultrassons de rotina e para identificar fatores que poderiam ter afetado essas experiências.

Incluíram 115 mulheres que foram divididas em dois grupos de acordo com sua satisfação global: “Experiência muito boa” (64%) e ‘Experiência inferior a muito boa’ (36%). Segurança e qualidade de comunicação foram os dois principais fatores que afetam a satisfação durante a pandemia COVID-19.

Apesar de todas as restrições experimentadas durante o pânico, 85% das mulheres no grupo de “Experiência muito boa” sentiram-se muito seguras (vs 17,1%, p - valor <0,001). Embora as mulheres na outra categoria afirmavam que o uso de máscaras dificultava a comunicação com os profissionais (36,6% vs 28,4%, p - valor 0,103), além de considerar que a ausência do parceiro exercia uma influência muito grande (95,1% vs 86,5%, p – valor 0,327), especialmente ao decidir sobre testes invasivos.¹⁹

Os autores concluíram que a maioria dessas mulheres teve uma experiência muito boa ao vir ao hospital para ultrassom obstétrico, apesar das restrições em vigor. A satisfação dos pacientes está associada a maior adesão terapêutica, melhores resultados e menor número de litígio.¹⁹

Como curiosidade, e ratificando todos os avanços que os métodos biofísicos que utilizam a tecnologia ultrassonográfica, citamos o caso clínico publicado por Gomez et al.²⁰ que apresentou feto vivo dentro da bexiga por meio de uma fístula vesicouterina, ocorrência extremamente rara.

Relataram o caso de uma mulher com duas cesarianas anteriores encaminhada para o hospital devido à dor pélvica leve e sangramento genital. Na hospitalização, o exame físico estava normal. A ultrassonografia revelou saco gestacional inserido na parede anterior do útero com feto vivo de aproximadamente 13 semanas, com movimento corporal ativo e frequência cardíaca normal. O abdômen fetal, ao redor da cintura, estava preso na abertura de uma fístula vesicouterina de modo que a cabeça e o tronco fetais estavam totalmente dentro da cavidade da bexiga, enquanto os membros inferiores permaneciam na cavidade uterina. A laparotomia foi realizada, o trajeto fistuloso foi excisado, o feto (que estava sem batimento cardíaco) foi removido ao abrir a bexiga, sendo a cavidade uterina esvaziada. Além disso, foram reparados os defeitos na bexiga e no útero. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências.²⁰

Mesmo utilizando uma tecnologia diferente, cabe neste trabalho uma menção à Ressonância Magnética que fornece uma vantagem adicional na avaliação da profundidade e lateral da extensão da invasão placentária anormal. Uma meta-análise conduzida em 2013 concluiu que as taxas de detecção da placenta anormalmente invasiva com ultrassom e com a ressonância magnética, eram quase as mesmas. Os autores demonstraram, somente, que a ressonância magnética é superior ao ultrassom na detecção da placenta acreta posterior, grau de invasão placentária e extensão lateral

do miométrio. ²¹

Um estudo anterior comparando a precisão do diagnóstico de ultrassonografia e ressonância magnética não encontrou nenhuma significância estatística diferente na sensibilidade ou especificidade entre ultrassom e ressonância. ²²

Uma revisão sistemática demonstrou que a validade da ressonância magnética para a detecção de PAS é razoavelmente melhor com uma sensibilidade de 75% a 100% e uma especificidade de 65% a 100% do que a imagem de ultrassom.

A ressonância magnética ainda é limitada porque é mais cara do que a ultrassonografia, não é facilmente acessível e requer habilidade e perícia para interpretar os achados. Portanto, a ressonância magnética nem sempre é uma ferramenta de diagnóstico favorável para a avaliação inicial do possível PAS. ²³

CONCLUSÕES

Os principais avanços experimentados pela tecnologia ultrassom/doppler foram a estimativa da idade gestacional pelo diâmetro transcerebelar; o diagnóstico pré-natal da acretização placentária; acurácia dos diagnósticos de malformações fetais, principalmente neuronais e hérnias diafragmáticas; melhora da avaliação das curvas de crescimento fetal; utilização do doppler para predição de pré-eclâmpsia na insonação de artéria oftálmica; diagnóstico precoce da prenhez ectópica pelo doppler. Além disso, a pesquisa recomenda que neste momento a ressonância magnética tem a mesma capacidade diagnóstica, mas trata-se de radiação com limitações em Obstetrícia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Recker F, Weber E, Strzek B, Gembruch U, Westenway SC, Dietrich CF. Point-of-care ultrasound in obstetrics and gynecology. *Arch Gynecol Obstet*.2021;303:871–876.
2. Vinayak S, Sande J, Nisenbaum H, Nolsøe CP. Training midwives to perform basic obstetric point-of-care ultrasound in rural areas using a tablet platform and mobile phone transmission technology-a WFUMB COE project. *Ultrasound Med Biol*.2017;43(10):2125–2132.
3. Sippel S, Muruganandan K, Levine A, Shah S. Review article: use of ultrasound in the developing world. *Int J Emerg Med*,2011;4(1):72.
4. Wen C, Huang L, Jiang H. Diagnosis of Interventional Transvaginal Maternal Diseases Based on Color Doppler Ultrasound. *J Healthcare Engineering*.2021; Disponível em <https://doi.org/10.1155/2021/5517785>
5. Bavini S, Mittal R, Mendiratta SL. Ultrasonographic measurement of the transcerebellar diameter for gestational age estimation in the third trimester. *J Ultrasound*.2021:<https://doi.org/10.1007/s40477-021-00564-0>.
6. Sharma G, Ghod R. Fetal transcerebellar diameter and transcerebellar diameter – abdominal circumference ratio as a menstrual age independent parameter for gestational age estimation with grading of cerebellar maturity. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*.2015; 4(6):2036-

2040.

7. Pegu B, Thiagaraju C, Nayak D, Subbaiah M. Placenta accreta spectrum-a catastrophic situation in obstetrics. *Obstet Gynecol Sci.*2021: Disponível em <https://doi.org/10.5468/org20345>.
8. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW. Morbidity adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2015;125:683-9.
9. Wticzak M, Ferenc T, Wilczyński J. Pathogenesis and genetics of neural tube defects. *Ginekol Pol.* 2007;78:981-5.
10. Milani HJF, Barreto EQS, Araujo Junior E, Peixoto AB, Nasdozza LMM, Moron AF. Ultrasonographic evaluation of the fetal central nervous system: review of guidelines. *Radiol Bras.*2019;52(3):Disponível em <https://doi.org/10.1590/0100-.3984.2018.0056>
11. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:109-16.
12. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol.*1996;8:42-7.
13. [Didier RA](#), [Oliver ER](#), [Rungsiprakarn P](#), [DeBari SE](#), [Adams SE](#), [Hedrick HL](#) et al. Decreased morbidity of 'bowel-only' left congenital diaphragmatic hernia patients: implications of prenatal ultrasound diagnosis for prenatal counseling and postnatal management. *Ultrasound Obst Gynecol.* 2021: Disponível em <https://doi.org/10.1002/uog.23630>
14. Roeckner JT, Pressman K, Odibo L, Duncan JROdibo AO. An outcome-based comparison of two international guidelines for defining fetal growth restriction. *Ultrasound Obst Gynecol.*2021: Disponível em <https://doi.org/10.1002/uog.23638>
15. Nina DC, Calle JJD. Correlacion de valores β -HCG y ultrasonografia intraoperatória en embarazo ectópico. *Rev. Méd. La Paz.*2020;26(1).
16. Gibbone E, Sapantzoglou I, Nuñez-Cerrato, Wright A, Nicolaidis KH, Charakida M. Relationship between ophthalmic artery Doppler and maternal cardiovascular function. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2021: Disponível em <https://doi.org/10.1002/uog.23601>.
17. [Procas-Ramon B](#), [Hierro-Espinosa CD](#), [Salim I](#), [Impey BA](#). The impact of individual sonographer variation on the detection of small for gestational age fetuses using a third trimester growth scan. *J Clin Ultras.*2021: Disponível em <https://doi.org/10.1002/jcu.23014>
18. Schwarze V, Froelich MF, Marschner C, Knosel T, Rubenthaler J, Clevert DA. Safe and pivotal approaches using contrast-enhanced ultrasound for the diagnostic workup of non-obstetric conditions during pregnancy, a single-center experience. *Arch Gynecol Obstet.*2021;303(1):103-112.
19. Bernardeco J, Silva R, Pereira S, Barros J, Carvalho R. Satisfaction of Pregnant Women in an Obstetric Ultrasound Unit During the COVID-19 Pandemic. *Acta Med Port* 2021 Feb;34(2):158-170.
20. Gomez UT, Pereira PP, Cabar FR, Mesquita JLB, Francisco RPV. Live fetus inside the urinary bladder: a case report. *Einstein.*2019;17(3): Disponível em <https://doi.org/10.31744/einstein>

[journal/2019rc4570](#)

21. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:509-17.
22. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:8-16.
23. Reddy YS, Ramalakshmi BA, Kumar BD. Lead and trace element levels in placenta, maternal and cord blood: a cross-sectional pilot study. *J Obstet Gynaecol. Res* 2014;40:2184-90.

IMPACTO DA ANESTESIA NO PÓS-PARTO

POSTPARTUM ANESTHESIA IMPACT

Laize V. C. Areas¹; Marcus J. do A. Vasconcellos²

¹Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução - A anestesia obstétrica evoluiu ao longo de sua história abordando aspectos abrangentes de cuidados maternos, dentro da anestesia para parto cesáreo e analgesia para o parto via vaginal, sem esquecer da segurança do binômio materno-fetal. Os anesthesiologistas estão preocupados com as questões maternas e neonatal com a prevenção e gestão de complicações que podem se apresentar durante o parto. **Objetivo** - revisão atual sobre os avanços recentes em anestesia obstétrica, incluindo anestesia de parto, anestesia para parto cesáreo, além de seus efeitos sobre amamentação, possibilidade de infecções e segurança materna. Resultados – os diferentes artigos encontrados permitem admitir que o treinamento é a principal arma para que acidentes não aconteçam. Outra característica marcante é a relação entre acidentes e o nível econômico do país onde foi realizado o trabalho. Além disso estas complicações são perfeitamente evitáveis, permitindo que todas as pacientes recebam a analgesia para seu parto. Com os cuidados adequados respeitados, o profissional de saúde poderá não se ver envolvido em litígios judiciais, normalmente relacionados com as falhas humanas. **Conclusões** - As principais complicações são: perda de percepção acidental, opção pelo soro fisiológico para reposição de volume da paciente; lembrar a hipotensão arterial causada pelos bloqueios anestésicos; possibilidade de meningite asséptica e infecciosa; risco de cefaléia pela perfuração da dura mater; trauma em trajeto nervoso por podendo ser direto, químico ou compressivo; hipotermia causada pelos bloqueios. **Descritores:** anestesia obstétrica; parto e puerpério; gestação de alto risco

Introduction - Obstetric anesthesia has evolved throughout its history, covering comprehensive aspects of maternal care, including anesthesia for cesarean delivery and analgesia for vaginal delivery, without forgetting the safety of the maternal-fetal binomial. Anesthesiologists are concerned with maternal and neonatal issues with the prevention and management of complications that may present during childbirth. **Objective** - Current review of recent advances in obstetric anesthesia, including childbirth anesthesia, anesthesia for cesarean delivery, and their effects on breastfeeding, possibility of infections, and maternal safety. **Results** – the different articles found allow us to admit that training is the main weapon so that accidents do not happen. Another striking feature is the relationship between accidents and the economic level of the country

where the work was carried out. Furthermore, these complications are perfectly preventable, allowing all patients to receive analgesia for their delivery. With proper care respected, the health professional may not be involved in litigation, usually related to human failures. **Conclusions** - The main complications are: accidental loss of perception, option for saline solution to replace the patient's volume; remember the hypotension caused by anesthetic blocks; possibility of aseptic and infectious meningitis; risk of headache due to dura mater perforation; trauma in a nervous path, which can be direct, chemical or compressive; hypothermia caused by blockages. **Keywords:** obstetric anesthesia; delivery and cesarean section, high risk pregnancy

INTRODUÇÃO

A mortalidade materna está aumentando na maioria dos países não desenvolvidos do mundo, permanecendo inaceitavelmente em cifras muito altas. As condições pré-existentes, as determinantes sociais da saúde e os procedimentos médicos realizados, com frequência são fatores predisponentes para a morte materna. Soluções gerais para melhorar a segurança materna, com foco em propostas para identificar pacientes em alto risco antes, durante e depois gravidez são necessárias. ¹

Este trabalho destaca que as principais etiologias de morte materna são a doença cardíaca, a sepse, a hemorragia durante a gestação e no puerpério, o tromboembolismo venoso, os distúrbios hipertensivos da gravidez e a embolia de líquido amniótico. Mas se prende à contribuição da anestesia obstétrica como seu foco principal. ²

O primeiro relato de uma anestesia neuroaxial bem-sucedida data de 1898, quando Karl August Bier injetou cocaína no espaço subaracnoide de sete pacientes para cirurgia de membros inferiores. Em 1901, Oskar Kreis, um obstetra suíço, realizou o primeiro bloqueio neuroaxial para alívio da dor durante o trabalho de parto. Ele injetou 10 µg de cocaína no espaço intratecal, ao nível de L4-5, durante o segundo estágio do parto e observou alívio da dor em cinco a dez minutos. ³

Em 1909, Walter Stoeckel, um obstetra alemão, publicou sua experiência com 141 casos de peridural caudal analgesia do parto. Ele injetou procaína no final da primeira fase ou no início da segunda fase do trabalho de parto. ³

A primeira técnica de cateter peridural para alívio da dor no trabalho de parto foi descrito em 1931 por Eugen Bogdan Abu um obstetra romeno. Somente no início da década de 1960 a analgesia peridural lombar substituiu a via caudal, e os cateteres peridurais de madeira começaram a ser usados na década de 1970. ³

Embora a anestesia seja uma causa extremamente rara de morte materna, riscos específicos permanecem, incluindo cuidados com as vias aéreas, bloqueio neuroaxial alto e punção da dura mater não intencional. Nossa proposta é uma visão geral das estratégias para criar uma cultura institucional de segurança e equidade, incluindo treinamento de equipe multidisciplinar, simulação, tomada de decisão compartilhada, cuidado centrado na família e revisão de morbidade grave. ³

A anestesia obstétrica é uma área litigiosa da prática médica - as expectativas das pacientes são altas e muitas das intervenções realizadas pelos anestesistas são realizadas de forma urgente ou

emergencial, frequentemente fora de horas habituais de trabalho. Os processos jurídicos acontecem com alguma frequência.

As complicações que ocorrem durante a prática obstétrica não são exclusivas desta área de anestesia, mas algumas das mudanças fisiológicas e anatômicas que ocorrem durante a gravidez pode afetar a frequência com que isso acontece. Nesta revisão narrativa, esperamos cobrir algumas das complicações mais comuns em anestesia obstétrica, bem como algumas das mais graves.⁵

Devido à falta de grandes bancos de dados de anestesia obstétrica, a incidência de graves complicações relacionadas à este grupo de procedimentos permanecem pouco discutidas na literatura. A Sociedade de Anestesia Obstétrica e Perinatologia foi a primeira entidade a se preocupar com estas informações em 2014, e desenvolveu o Projeto de Acompanhamento de Complicação Grave para estabelecer a sua incidência e identificar os fatores de risco associados a cada uma.⁶

Baseado nos critérios da Society for Obstetric Anesthesia (Estados Unidos), participaram 30 instituições em aproximadamente 5 anos. Os dados foram coletados em mais de 257.000 procedimentos anestésicos, incluindo 5.000 anestésias gerais para parto cesáreo. Foram relatadas 157 complicações graves no total, 85 das quais foram relacionados à anestesia: bloqueio neuroaxial alto, parada respiratória durante o trabalho de parto e parto e cateter espinhal mal posicionado, foram as complicações mais frequentes encontradas.

Os resultados mostraram que a complicação séria ocorre na taxa de 1: 3.000 (1: 2.443 a 1: 3.782). Mesmo que as complicações graves relacionadas à anestesia obstétrica sejam raras, elas podem levar a resultados catastróficos, e a recomendação que o anestesiológista permaneça vigilante e esteja preparado para diagnosticar e tratar qualquer complicação é imperiosa.⁶

A anestesia neuroaxial (raquianestesia) é atualmente a técnica anestésica de escolha para o parto cesáreo. Um relatório recente estima que aproximadamente 94% de todos os partos cesáreos nos Estados Unidos são realizados com essa técnica. Avanços significativos foram feitos para melhorar a segurança da raquianestesia, aumentando a conscientização sobre efeitos colaterais, como hipotensão ou anestesia intraoperatória inadequada, e desenvolvimento de estratégias para sua prevenção. No entanto, ainda há muito trabalho a ser feito.⁷

Em todo o mundo, grande número de procedimentos cirúrgicos eletivos foram minimizados, adiados ou cancelados para ajudar a lidar com o surto da doença COVID-19, com a óbvia exceção ao parto. Um exemplo foi a França, onde a cada mês, cerca de 65.000 partos acontecem.⁸

A gravidez é uma condição única e o cuidado pré-natal ideal inclui consultas obstétricas em série e avaliação pré-anestésica para reduzir morbidade materna e neonatal. A transmissão nosocomial da infecção por COVID-19 representa uma séria ameaça aos sistemas de saúde: Em uma série de casos de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia COVID-19 confirmada em Wuhan, China, a transmissão presumida de COVID-19 relacionada ao hospital foi suspeitada em 41% dos pacientes, incluindo as pacientes obstétricas.⁸

Portanto, as abordagens usuais para o cuidado materno, incluindo a anestesia obstétrica, precisam ser modificadas a fim de minimizar a contaminação e transmissão de COVID-19 entre as mulheres, suas famílias, a equipe de saúde, garantindo padrões elevados de cuidado materno.⁸

OBJETIVOS

Primário

Realizar uma revisão na literatura com a finalidade de descrever os possíveis efeitos e complicações da anestesia utilizada durante o parto no puerpério das pacientes.

Secundário

Propor a incorporação de cuidados semióticos e laboratoriais em todas as pacientes nas consultas de pré-natal e puerpério.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: anestesia obstétrica, puerpério, anestesia raquidiana, cuidados com recém-nato.

Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com preferência por conceitos e estudos que apresentavam série de casos.

RESULTADOS

As possibilidades de complicações, por acidentes ou por fatores intervenientes, existem mesmo que consideremos que a probabilidade não seja muito alta. O importante é que a equipe de saúde esteja atenta a elas; pensar que podem acontecer.

Começamos pela percepção acidental, sob anestesia geral, de período de inconsciência apresentado pelo paciente, quase sempre associado ao uso de bloqueadores neuromusculares. Esta possibilidade para todos os tipos de cirurgia é de 1: 19.000. ⁹

O 5º Projeto de Auditoria Nacional (NAP5) realizado pelo Royal College of Medicine, mostrou que os anestesistas, por um período de um ano, encontraram uma taxa de perda de consciência em obstetrícia, foi de 1: 1200, sendo de 1: 670 para as cesarianas. ⁹

Existem vários fatores que são considerados para aumentar este risco. As mudanças fisiológicas da gravidez, que podem mascarar sinais de profundidade inadequada de anestesia obstétrica. O aumento do débito cardíaco associado à gravidez significa que os agentes de indução intravenosa têm um tempo de início e deslocamento mais curto, e que os agentes voláteis demoram mais para exercer seus efeitos. Isso significa que a lacuna entre o deslocamento do agente de indução intravenosa e a profundidade adequada de anestesia, particularmente se houver um atraso na intubação traqueal, pode levar à esta complicação.

Mulheres que passam por procedimentos obstétricos tendem a ficar muito ansiosas, mas, por causa de preocupações com o bebê, não recebem uma pré-medicação, analgesia opióide ou agentes sedativos antes indução. ⁹

A obesidade é um fator de risco para a consciência, e a população obstétrica inclui número significativo de pacientes obesas. Uma única ampola de suxametônio é freqüentemente usada para fornecer bloqueio neuromuscular durante a indução de sequência rápida, mas, por causa da massa corpórea e o aumento do volume de distribuição na gravidez, isso pode muitas vezes ser

inadequado tornando a intubação traqueal mais difícil.

A percepção acidental sob anestesia geral tem maior e mais duradouras implicações para os pacientes do que se pensava anteriormente. O 5º Projeto de Auditoria Nacional concluiu que, em pacientes obstétricas que foram sujeitas a acidente de inconsciência, pelo menos 21% relataram nova morbidade psicológica - mais comumente um novo estado de ansiedade ou pesadelos.⁹

Para ilustrar esta complicação da anestesia, citamos caso apresentado por Kayaalt¹⁰ que ocorreu em uma paciente parturiente hemodinamicamente estável, submetida a uma cesariana de emergência. Ela perdeu a consciência e teve apnéia que começou em 10 minutos após a raqui-anestesia bem-sucedida e repetida três vezes por um total de 25 minutos, mesmo com dinâmica cardiovascular estável. Portanto, os pacientes que recebem raqui-anestesia devem ser observados de perto para qualquer tipo indesejável complicações.

Um dos primeiros dados encontrados na literatura sobre anestesia obstétrica foi como repor volume durante a cesariana. Cristaloides são usados rotineiramente para o manejo de fluidos perioperatório em parto cesáreo. Poucos estudos determinaram o cristalóide de escolha em anestesia obstétrica.

Ayebale et al.¹¹ compararam os efeitos do lactato de Ringer (RL) versus solução salina 0,9% normal (NS) no pH do sangue materno e neonatal e a morbidade pós-operatória de 24 horas em parto cesáreo urgente em um ambiente de poucos recursos. A hipótese dos autores foi que RL resultaria em 30% menos acidose do que NS.

Realizaram um estudo prospectivo duplo-cego randomizado controlado entre setembro de 2011 a maio de 2012. Quinhentas parturientes foram estudadas; 252 foram atribuídos aleatoriamente aos grupos NS e 248 aos grupos RL. Os gases no sangue venoso materno no pós-operatório e gases no sangue do cordão umbilical da placenta foram analisados. O desfecho primário foi a incidência de acidose materna, conforme definido por uma avaliação pós-operatória como uma queda do pH venoso abaixo de 7,32, ou redução do excesso de base abaixo de -3 em parturiente previamente normal. Morbidade pós-operatória materna de 24 horas, pH neonatal e excesso de base neonatal foram os principais resultados secundários.

A incidência geral de acidose materna foi de 38% em NS e 29% em RL (risco relativo, 1,29;

intervalo de confiança de 95%, 1,01-1,66; P=0,04). Trinta e dois por cento das parturientes em NS experimentaram um queda no pH venoso abaixo de 7,32 no pós-operatório, em comparação com 19% em RL (risco relativo, 1,65; 95% intervalo de confiança, 1,18-2,31; P = 0,003). Não houve diferenças significativas na incidência de eventos de morbidade pós-operatória materna de 24 horas e resultados neonatais entre os 2 grupos.

Os autores concluíram que o NS pode ser uma escolha segura para fluidoterapia intra-operatória em parto cesáreo urgente, assim como o RL, embora este apresente aumento da incidência de acidose metabólica materna no pós-operatório.¹¹

Atrelado ao aspecto anterior, devemos sempre lembrar a hipotensão arterial causada pelos bloqueios anestésicos na coluna. Sklebar et al.¹² relataram que o efeito colateral mais comum associado ao bloqueio espinhal é a hipotensão devido a simpátólise, ocorrendo em até 75% dos

casos. Este efeito, induzida por bloqueio espinal, leva a vasodilatação e conseqüentemente causa hipotensão materna, que pode comprometer o fluxo sanguíneo uterino, e conseqüentemente a circulação fetal e, portanto, causar hipóxia fetal, bradicardia e acidose.

A seleção da estratégia de tratamento mais eficiente para alcançar estabilidade hemodinâmica durante a raquianestesia, tem como medidas de prevenção e tratamento da hipotensão, a infusão de cristalóide e / ou colóide, o envolvimento de membros com meias de compressão ou bandagens, a administração de dose ideal de anestésico local alcançando um nível ideal de bloqueio espinal, um posicionamento de inclinação para a esquerda e administração de inotrópicos e vasopressores.

Estas medidas são preferíveis à administração de vasopressores, sendo o vasoconstritor preferido, neste caso, a fenilefrina, que está associada a uma menor incidência de acidose fetal e náuseas e vômitos maternos em comparação com outros vasoconstritores.¹²

Um outro enfoque abordado na literatura, responsável por atenuar a possibilidade de efeitos adversos, é a posição da paciente após o bloqueio raquidiano ou peridural.

O Epidural and Position Trial Collaborative Group¹³ apresentou ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado, comparando grupo onde a paciente ficava em pé no segundo estágio do trabalho de parto, após dose baixa de peridural, com um grupo controle em que a paciente permanecia deitada.

O estudo foi realizado em 41 enfermarias no Reino Unido, com a participação de 3.093 mulheres nulíparas com 16 anos ou mais, a termo e com apresentação cefálica única, na segunda fase do trabalho de parto com analgesia peridural.

O desfecho primário foi parto vaginal espontâneo. As mulheres foram analisadas nos grupos em que foram alocadas aleatoriamente, (excluindo mulheres sem consentimento válido, que desistiram ou que não alcançaram a segunda fase antes do parto). Os desfechos secundários incluíram tipo de nascimento, trauma perineal, escore de Apgar <4 no 5º minuto, admissão em uma unidade neonatal e, a longo prazo, incluíram saúde física e psicológica materna, incontinência e atraso grave no desenvolvimento do bebê.

Entre 4 de outubro de 2010 e 31 de janeiro de 2014, o grupo colaborativo multicêntrico incluiu 3.093 (95,6%) na análise primária (1.556 no grupo ereto e 1.537 no grupo controle). Um número significativamente menor de partos vaginais espontâneos ocorreu em mulheres no grupo ereto: 35,2% (548/1556) em comparação com 41,1% (632/1537) no grupo deitado (razão de risco ajustada 0,86, intervalo de confiança de 95% 0,78 a 0,94). Isso representa um aumento absoluto de 5,9% na chance de parto vaginal espontâneo no grupo deitado.

Nenhuma diferença foi encontrada para a maioria dos resultados maternos secundários, neonatais ou de longo prazo, incluindo parto vaginal instrumental (razão de risco ajustada 1,08, intervalo de confiança de 99% 0,99 a 1,18), lesão obstétrica do esfíncter anal (1,27, 0,88 a 1,84), escore de Apgar do bebê <4 em cinco minutos (0,66, 0,06 a 6,88) e incontinência fecal materna em um ano (1,18, 0,61 a 2,28).

O Grupo Colaborativo concluiu que deitar no segundo estágio do trabalho de parto resulta em partos vaginais mais espontâneos em nulíparas com analgesia peridural, sem desvantagens

aparentes em relação aos resultados de curto ou longo prazo para a mãe ou o bebê.¹³

A raquianestesia é uma técnica que melhora muito os dados epidemiológicos e a qualidade do atendimento pós-operatório, especialmente em obstetrícia. As complicações decorrentes dessa técnica são poucas, mas quando ocorrem, são muito graves, sendo a meningite ou meningoencefalite, o diagnóstico mais temido pelos anesthesiologistas.¹⁴

As causas da meningite podem ser comumente classificadas em dois tipos: infecciosa e não infecciosa. O diagnóstico de meningite asséptica, difícil de fazer, é um diagnóstico de eliminação, e o manejo da meningite química é diferente dos demais.¹⁴

A meningite asséptica de um mecanismo diferente (reação de hipersensibilidade e irritação das meninges). Meskine et al.¹⁴ relataram o caso de meningite asséptica resultante do uso de bupivacaína complicando a raquianestesia. Paciente com 31 anos foi internada na unidade de terapia intensiva com quadro de meningite após um parto cesáreo. 10 horas após o procedimento, ela foi diagnosticada com cefaléia severa, rigidez de nuca e foi encontrada inquieta. Ela perdeu a consciência, mas todos os exames para infecção realizados foram normais. 24 horas após a intubação, o paciente acordou.

A cefaléia pós-punção é uma complicação da punção dural que ocorre intencionalmente na raquianestesia, mas também não intencionalmente como uma complicação da anestesia peridural. A incidência de punção da dura mater não intencional durante a anestesia peridural é descrito estar entre 0,15% e 1,5%.³

Os autores analisaram dados de quase 20.000 epidurais para analgesia de parto realizada durante 23 anos e encontrou uma incidência de 0,91% para acidentes de punção, com desenvolvimento de 88% de cefaléia.³

Já Tien et al.¹⁵ revisou os dados de mais de 40.000 epidurais realizados para analgesia de parto com 0,15% de acidentes e entre eles, 63,1% de cefaléia pós-procedimento.

O “Projeto de coleta de dados e complicações sérias do Sociedade de Anestesia Obstétrica e Perinatologia” coletou dados ao longo de um período de cinco anos, a partir de 30 instituições nos EUA, e observou a incidência de acidente de punção de 0,7%. O risco de desenvolver a cefaléia foi citado como inferior a 1%. Esta sociedade afirmou que o acidente varia muito com o tipo de agulha usada. O risco foi muito maior quando uma agulha espinhal de ponta cortada foi usada, independentemente do diâmetro da agulha. Se uma agulha atraumática foi usado, o risco foi muito menor.¹³

Gaiser¹² contribui com este pensamento em estudo que envolveu pacientes submetidas a punção dural durante a proposta de anestesia peridural. pela perda acidental de líquido cefalorraquidiano por meio da punção no espaço epidural.

Embora pacientes obstétricas corram o risco de desenvolver esta dor de cabeça devido ao sexo feminino e idade jovem, há uma diferença na população obstétrica. Mulheres que realizam parto cesáreo têm menor incidência de cefaleia após a punção dural em comparação com aqueles que partem para analgesia de um parto normal.¹²

O tratamento da cefaleia pós-punção é com tampão sanguíneo peridural, e a recomendação do autor é que Departamentos de Obstetrícia devem desenvolver protocolos para tratamento de

punção dural acidental, incluindo acompanhamento adequado e indicações para manejo posterior.

Se nos fixarmos nos acidentes de punção, não é só a cefaléia que apreze neste capítulo. Lesões nervosas são comuns em mulheres grávidas (1: 100 mulheres).⁵

O bloqueio neuroaxial central usado seja como analgesia durante o trabalho de parto ou como anestésico para facilitar o parto, acarreta o risco de lesão do nervo. Lesões nervosas devido a técnicas de anestesia regional podem ser o resultado de qualquer uma de três questões:⁵

- trauma direto ao nervo;
- lesão química;
- ou uma lesão por compressão.

O trauma direto ao nervo ocorre no momento da inserção do bloqueio neuroaxial central, seja devido a agulhas, cateteres ou ao fluido injetado. Este trauma direto causa um transitório neurite, que geralmente se resolve dentro de três meses a um ano. Essas lesões podem apresentar com parestesia, perda de sensibilidade e fraqueza nos músculos na distribuição do nervo afetado.

Lesões compressivas que causam danos à medula espinhal e subsequente isquemia são raras, mas podem ser causadas por hematomas espinhais ou abscessos epidurais. O maior risco fator para o desenvolvimento de hematoma é a presença de coagulopatia, seja devido a processos patológicos ou induzidos por medicamentos, como heparinas de baixo peso molecular. Lesões compressivas podem ser reversíveis, se identificadas precocemente devem ser tratadas por cirurgia.

Lesões químicas como aracnoidite adesiva e meningite séptica são muito raras, mas destacam a necessidade de atenção meticulosa ao uso de drogas. São causas de aracnoidite entre as raízes nervosas e a pia-aracnóide, eventualmente resultando em isquemia e atrofia.

Outro ponto que não pode ser esquecido, é citado por Allen & Habib⁷ em dois artigos que destacaram a hipotermia perioperatória inadvertida como uma complicação em que mais trabalhos precisam ser apresentados. Esta possibilidade há muito tempo é uma complicação reconhecida da anestesia geral. No entanto, também é comum em mulheres que recebem raquianestesia por parto cesáreo, com incidência relatada de até 91%. Na população cirúrgica em geral, esta hipotermia perioperatória está associada a resultados adversos, que incluem aumento da perda de sangue, aumento das taxas de infecção local, taxas mais altas de isquemia miocárdica e hospitalização prolongada.⁷

Na paciente obstétrica, a hipotermia neonatal, que pode resultar de hipotermia materna, está associada a um aumento de síndrome da angústia respiratória, hipoglicemia e mortalidade neonatal, particularmente em prematuros e pequenos para idade gestacional. Embora os resultados cirúrgicos adversos da hipotermia não tenham sido avaliados adequadamente na população de pacientes obstétricos, técnicas de aquecimento ativo destinadas a prevenir a hipotermia foram associados à redução de tremores maternos, melhoria do conforto térmico materno, redução da hipotermia e do equilíbrio ácido-básico neonatal. A implementação de recuperação após a cirurgia inclui o aquecimento ativo peri-operatório como um componente importante, encurtando as hospitalizações em mulheres que agendaram parto cesáreo com raquianestesia.⁷

A alta incidência de hipotermia perioperatória em mulheres que receberam raquianestesia para parto cesáreo não é surpreendente. A raquianestesia prejudica significativamente a

autorregulação ao inibir o sistema vasomotor e causa uma redistribuição térmica do núcleo para os tecidos periféricos. Além disso, a raquianestesia nem sempre está associada a um desconforto térmico significativo, apesar dos pacientes apresentarem hipotermia central por mecanismos que ainda permanecem obscuros. ⁷

Devemos ter em mente que a analgesia peridural é hoje em dia um procedimento comum para o alívio das queixas algícas durante o trabalho de parto. Essa técnica analgésica, embora seja considerada uma técnica segura, não está isenta de complicações. ¹⁶

Um exemplo é a síndrome de Horner, uma complicação rara e benigna, da analgesia peridural para o trabalho de parto, com paralisia do nervo trigêmeo após o procedimento. A incidência é superior na população obstétrica e varia entre 0,4% - 4%, sendo mais prevalente em grávidas submetidas a cesariana, e está relacionada com concentração de infusão de bupivacaína para analgesia peridural do parto. ¹⁶

A apresentação da síndrome inclui ptose, miose e anidrose, bem como enoftalmia e rubor da hemiface afetada. É um quadro clínico de rápida evolução, que desaparece em horas, majoritariamente sem sequelas. ¹⁶

Em comparação com a anestesia neuroaxial, a anestesia geral para cesariana é associada ao aumento do risco de eventos adversos maternos. Em estudo retrospectivo. Guglielminotti & Landau, analisaram os casos de parto cesáreo sem indicação sob anestesia geral ou contra-indicação para anestesia neuroaxial em hospitais do estado de Nova York, 2003 a 2014. ¹⁷

Os eventos adversos incluíram complicações da anestesia (sistêmica, neuroaxial e medicamentosa), infecção do sítio cirúrgico, tromboembolismo venoso, internação prolongada, alterações cardíacas e morte.

Durante o período 466.014 partos cesáreos sem indicação com anestesia geral ou contra-indicação para anestesia neuroaxial foram analisadas; 26.431 foram concluídos com anestesia geral (5,7%). A proporção de anestésicos gerais evitáveis diminuiu de 5,6% em 2003 a 2004 para 4,8% em 2013 a 2014 (redução de 14%; $P < 0,001$). ¹⁷

Anestésicos gerais foram associados a um risco significativamente maior de complicações (odds ratio ajustada, 1,6; IC de 95%, 1,4 a 1,9), sub-divididas em complicações graves (odds ratio ajustada, 2,9; IC de 95%, 1,6 a 5,2), infecção no local cirúrgico (odds ratio ajustada, 1,7; IC de 95%, 1,5 a 2,1) e tromboembolismo venoso (odds ajustada proporção, 1,9; IC de 95%, 1,3 a 3,0), mas com risco não significativo de morte ou parada cardíaca.

O estudo destes autores mostrou que em comparação com a anestesia neuroaxial, os anestésicos gerais estão associados a riscos aumentados de resultados maternos adversos. ¹⁶

Mas em compensação a literatura mostrou também que algumas possíveis complicações pós-anestésicas em obstetrícia, não se confirmaram. No estudo de Karabayirli et al. ¹⁸ utilizando coorte randomizado comparativo, os autores objetivaram avaliar a ocorrência de perda auditiva neurossensorial após anestesia geral e raquianestesia, através testes objetivos e subjetivos.

Foram abordadas 50 pacientes agendadas para cesárea eletiva, onde 21 pacientes receberam raquianestesia (grupo S) e 16 pacientes receberam anestesia geral (grupo G). Audiometria tonal e Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) foram realizadas antes e 48 horas após

a cirurgia. Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos na audiometria pré e pós-operatória (limiar e valor médio de tom puro foram percebidos), bem como nas EOAPD pré e pós-operatórias. Os autores concluíram que não houve perda auditiva nos dois grupos, permitindo contestar esta possível complicação nos procedimentos cirúrgicos obstétricos. ¹⁸

Na atualidade não podemos deixar de abordar as pacientes portadoras do COVID-19, moléstia desconhecida em seu comportamento e evolução, impondo a possibilidade de novas condutas. Artigo de Morau et al. ⁸ cita alguns cuidados a serem adotados. As consultas remotas e o acompanhamento domiciliar devem ser encorajados e rapidamente desenvolvidos. As leis francesas foram atualizadas para permitir um uso extensivo de teleconsultas. As gestantes de alto risco podem ser otimizadas por meio do agendamento múltiplas consultas ao mesmo tempo e promovendo uma abordagem multidisciplinar.

Com base na recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e nas políticas nacionais, um sistema de triagem pré-admissão para rastrear mulheres grávidas quanto aos sintomas de COVID-19 (febre, tosse, diarreia, possível exposição), mulheres consideradas suspeitas e pacientes sob investigação são encaminhados para uma área especial, em antecipação da “segregação” e de uma via de atendimento específica para evitar a contaminação de áreas hospitalares, com implementação de testes universais para todas as mulheres admitidas para parto.

8

Quanto aos cuidados ou modificações no procedimento anestésico, este mesmo artigo afirma que não há evidências de que a analgesia ou anestesia regional sejam contraindicadas na presença de coronavírus. A gestão de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 deve incluir hemograma, (trombocitopenia grave ($<100.000 \times 10 / L$).

O surto de COVID-19 não parece ter alterado a taxa de analgesia de parto epidural, mesmo com sua indicação para reduzir a exaustão respiratória em leve a grave mulheres sintomáticas sendo recomendada para diminuir a necessidade de anestesia geral em caso de parto emergente. Ter um cateter peridural permanentemente é útil e diminui as chances de exposição para todos os profissionais de saúde que podem estar envolvidos no ato operatório. A colocação de anestesia regional de analgesia de parto neuroaxial deve ser incentivada.

O uso de proteção de contato é recomendado (equipamento de proteção individual: máscara , proteção ocular, luvas e bata), que deve ser removida com cautela (trocada) ao sair da enfermaria, associada a higiene adequada das mãos após a remoção dos equipamentos. ⁸

Em relação à anestesia geral, o momento crítico é a entubação para garantir acesso às vias respiratórias. Embora deva ser evitado sempre que possível, a anestesia geral pode ser indicada com deterioração da função respiratória materna, ou durante ou durante o parto cesáreo de emergência.

Um filtro altamente hidrofóbico é colocado entre a máscara e o circuito respiratório ou entre a máscara e a bolsa. Outro filtro deve ser colocado na linha expiratória. o anestesista deve garantir que um sistema de sucção fechado esteja prontamente disponível antes da intubação, e deve considerar a videolaringoscopia em vez de laringoscopia direta para minimizar a exposição próxima entre a equipe e o trato respiratório do paciente. Como a tosse na intubação é uma das principais causas de disseminação viral, é importante dar uma dose total de bloqueio neuromuscular

e respeitar o tempo de início antes da laringoscopia. ⁸

DISCUSSÃO

Torna-se imperativo iniciar nosso capítulo de discussão, abordando a presença da anestesia em obstetrícia de acordo com o grau de desenvolvimento de cada região do mundo. Talvez seja mais importante esta abordagem sobre a universalidade desta prática, do que as possibilidades de riscos e efeitos colaterais. Transforma um procedimento que deveria ser direito de qualquer mulher, uma ação médica diretamente relacionada com o poder econômico do casal.

A privação socioeconômica está associada ao uso reduzido de recursos pré-natais e maus resultados maternos com a gravidez. Pesquisa que examina a associação entre fatores socioeconômicos e a anestesia obstétrica em um país que oferece cobertura universal de saúde é escasso. Nossa hipótese é que em um país com cobertura universal de saúde (França) não está associada ao uso reduzido de cuidados anestésicos durante a gravidez e o parto. ¹⁹

Kantor et al. ¹⁸ publicaram estudo que objetivou examinar a associação entre as dificuldades socioeconômicas e uso de analgesia neuroaxial durante o trabalho de parto. Os dados foram de uma coorte de 10.419 mulheres que deram à luz entre 2010 e 2011 em 4 hospitais universitários públicos em Paris. Os autores usaram um índice socioeconômico que incluiu 4 critérios: isolamento social, más condições de moradia, nenhuma renda familiar relacionada ao trabalho e seguro de saúde financiado pelo estado.

Os autores concluíram que em um país que oferece cobertura universal de saúde, mulheres que eram carentes socioeconômicos apresentaram redução na conclusão da avaliação pré-anestésica durante gravidez, mas não reduziu o uso de analgesia de parto neuroaxial. As intervenções devem ser direcionadas para mulheres carentes socioeconomicamente para aumentar a realização da avaliação pré-anestésica. ¹⁹

Uma crítica feita por Allen & Habib ⁷ para o controle da hipotermia perioperatória, é que o monitoramento de rotina da temperatura central é incomum. Em pacientes que recebem anestesia neuroaxial para procedimentos cirúrgicos gerais, apenas um terço dos médicos relatou monitorar rotineiramente a temperatura central intraoperatória.

No Reino Unido, apenas 27% das unidades obstétricas têm como rotina monitorar a temperatura central no intraoperatório. No entanto, a disponibilidade de novos dispositivos não invasivos que utilizam o fluxo de calor zero, e um exemplo é o sensor de temperatura ingerível, com alta resolução para detectar o insulto hipotérmico após raquianestesia para parto cesáreo.

Em estudo observacional, medidas de aquecimento ativo não foram usadas rotineiramente, e os pacientes experimentaram uma média redução da temperatura intestinal em 1,30 ° C, provavelmente devido à hipotermia de redistribuição. O tempo médio para a instalação de temperatura intestinal mais baixa foi de aproximadamente 1 hora a partir da punção raquidiana, e em 75% dos pacientes, as temperaturas intestinais continuaram caindo mesmo após a saída da sala de cirurgia. Demorou uma média de 4,5 horas para a temperatura intestinal voltar ao valor basal, e em 29% dos pacientes, a temperatura não voltou ao valor basal durante a duração de 8 horas do

estudo.⁷

Outro enfoque que não pode ser esquecido nesta discussão, é a possibilidade de alergia comprovada da paciente ao anestésico local de qualquer tipo. A meperidina (ou petidina) é um opioide sintético com propriedades anestésicas locais bem conhecidas. Tem sido usado com segurança por via intratecal em cirurgia geral, urológica e obstétrica.²⁰

Pineda et al.²⁰ descreveram o manejo anestésico de um paciente com hipersensibilidade a anestésicos locais com uso de meperidina intratecal. Relata-se o caso de uma paciente de 54 anos, com história prévia de hipersensibilidade aos anestésicos locais, programada para colporrafia anterior, que realiza técnica regional com administração de meperidina intratecal. Para analgesia pós-operatória, o diclofenaco de sódio foi administrado por via intravenosa em dose única de 75 mg antes da incisão.

A técnica descrita permitiu obter bloqueio sensorial e motor adequado, estabilidade dos sinais vitais intra-operatórios e recuperação ideal no pós-operatório imediato. É outra alternativa no manejo de pacientes com hipersensibilidade aos anestésicos locais.

Finalmente discutiremos a imperiosa presença do anestesiológico por formação no momento da anestesia obstétrica. Tocamos neste assunto pois sabemos que em algumas regiões de nosso país, outros profissionais ou médicos sem especialização assumem este papel.

Cobb et al.²¹ publicaram artigo que partia do princípio que as diretrizes para anestesia obstétrica recomendam anestesia neuroaxial (ou seja, raquianestesia ou bloqueio peridural) para parto cesáreo na maioria das pacientes. Os autores realizaram um estudo de coorte retrospectivo para comparar a utilização de anestesia para parto cesáreo entre pacientes tratadas por generalistas versus anesthesiologistas de formação.

Os autores estudaram pacientes submetidas a parto cesáreo para gestações únicas vivas de 2013 a 2017 em um centro médico acadêmico. Os dados foram extraídos do meio eletrônico registro médico. O desfecho foi saber qual a probabilidade destas pacientes receberem anestesia geral em uma cesariana, partindo dos especialistas abordados.

Os resultados mostraram que, 2.649 de 4.052 cesarianas (65,4%) foram realizadas por anesthesiologistas obstétricos especializados e 1.403 de 4.052 (34,6%) por generalistas. Uso de anestesia geral diferiu para pacientes tratados por especialistas e generalistas (7,3% vs. 12,1%; $P < 0,001$). Depois de ajuste, as chances de receber anestesia geral foram menores entre as pacientes tratadas por anesthesiologistas obstétricos especializados entre todas as pacientes (odds ratio ajustada, 0,71; IC de 95%, 0,55 a 0,92; $P = 0,011$), e em uma análise de subgrupo restrita a partos cesáreos urgentes ou emergentes (probabilidades ajustadas proporção, 0,75; IC de 95%, 0,56 a 0,99; $P = 0,049$).

Não houve associação entre a especialização do provedor e as chances de receber anestesia geral em uma análise de subgrupo restrita à noite ou fim de semana partos (odds ratio ajustada, 0,76; IC 95%, 0,56 a 1,03; $P = 0,085$).

Os autores concluíram que o tratamento feito por um anesthesiologista obstétrico foi associado a menores chances de receber anestesia geral para parto cesáreo; no entanto, este achado não persistiu em uma análise de subgrupo restrito a entregas à noite e fins de semana.²¹

Esta pesquisa procurou relatar as principais complicações e cuidados que estão relacionados com a anestesia obstétrica. No entanto, antes destes cuidados devemos refletir sobre as distorções que acompanham o atendimento obstétrico, entre eles a discriminação de raça que ainda existe em nosso país.

Estudo de Leal et al.⁹ teve como objetivo avaliar as iniquidades na atenção pré-natal e parto de acordo com a raça/cor utilizando o método de pareamento baseado nos escores de propensão. Os dados são oriundos da pesquisa Nascer no Brasil: Pesquisa Nacional sobre Parto e Nascimento, um estudo de base populacional de abrangência nacional com entrevista e avaliação de prontuários de 23.894 mulheres em 2011/2012.

Em comparação às brancas, puérperas de cor preta possuíram maior risco de terem um pré-natal inadequado (OR = 1,6; IC95%: 1,4-1,9), falta de vinculação à maternidade (OR = 1,2; IC95%: 1,1-1,4), ausência de acompanhante (OR = 1,7; IC95%: 1,4-2,0), peregrinação para o parto (OR = 1,3; IC95%: 1,2-1,5) e menos anestesia local/bloqueio neuroaxial para episiotomia (OR = 1,5 (IC95%: 1,1-2,1). Puérperas de cor parda também tiveram maior risco de terem um pré-natal inadequado (OR = 1,2; IC95%: 1,1-1,4) e ausência de acompanhante (OR = 1,4; IC95%: 1,3-1,6) quando comparadas às brancas.⁹

Os autores concluíram que existem disparidades raciais no processo de atenção à gestação e ao parto evidenciando um gradiente de pior para melhor cuidado entre mulheres pretas, pardas e brancas. Portanto precisamos, antes de discutir complicações da anestesia, trabalhar para que toda a mulher tenha o direito a esta anestesia.

Terminamos este trabalho, realizado durante um possível controle da pandemia do coronavírus, lembrando o protocolo publicado entre nós por Mascarenhas et al.²² com objetivo de mapear o conhecimento atual sobre recomendações para trabalho de parto, parto e recém-nascido (RN).

Com análise de 19 artigos cujos conteúdos foram sintetizados e organizados em duas categorias conceituais: 1) recomendações sobre o parto com três subcategorias - Indicações para antecipar o parto, Via de parto e Preparação da equipe e sala de parto, escolha da anestesia 2) Recomendações sobre assistência pós-parto com quatro categorias - Amamentação, Assistência ao recém-nato, alta hospitalar e assistência prestada em casa.

A conclusão dos autores referendava uma prevenção a transmissão do vírus no ciclo gravídico-pós-parto, avaliar se há necessidade e como interromper a gravidez, diminuir a circulação das pessoas, evitar contato pele a pele e partos na água, preferência pela peridural à anestesia geral, manutenção que mães com teste positivo ou são sintomáticos isolados de RN, e incentiva a amamentação.²²

Cabe chamar a atenção que as lesões nervosas em pacientes obstétricas estão associadas a um alto índice de litígios judiciais, que essas mulheres, frequentemente, não tinham déficit neurológico antes de engravidar. É importante para os anestesistas expliquem os riscos em termos que as mulheres possam compreender e documentar claramente quaisquer sintomas neurológicos presentes durante a gravidez, antes de iniciar qualquer forma de epidural para raquianestesia.⁵

CONCLUSÕES OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

As complicações, por acidentes ou por fatores intervenientes na anestesia obstétrica, existem mesmo que a probabilidade não seja muito alta. As principais são: percepção acidental, sob anestesia geral, de período de inconsciência apresentado pela paciente, principalmente obesa; opção pelo soro fisiológico para reposição de volume da paciente; lembrar a hipotensão arterial causada pelos bloqueios anestésicos na coluna; não existe diferença significativa nos princípios desfechos, quando a anestesia é aplicada na posição sentada, deitada ou de pé; existe possibilidade de meningite asséptica e infecciosa; risco de cefaléia pela perfuração da dura mater; trauma em trajeto nervoso por podendo ser direto, químico ou compressivo; hipotermia causada pelos bloqueios. Sendo assim é perceptível que grande parte das complicações anestésicas podem ser evitadas ao preparar adequadamente o material e posicionar bem a paciente antes do procedimento ser realizando, avaliando a paciente como um caso único que apresenta características individuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – Abir G, Mhyre J. Maternal mortality and the role of the obstetric anesthesiologist *Prac Res Clin Anaesth.* 2017;31(1):91-105.
- 2– Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes *Anesthesiology.*2018;129(1):192-215.
- 3 – Buddeberg BS, Bandschapp B, Girard O. Post-dural puncture headache. *Minerva Anesthesiologica.*2019;85(5):543-53.
- 4 - Randomized Controlled Trial. Hearing loss after spinal anesthesia : A comparative prospective randomized cohort study.2016;67(2):87-95.
- 5 – Maronge L, Bogod D. Complications in obstetric anaesthesia. *Anaesthetists.* 2018;73 (Suppl 1):61-66.
- 6 – D’Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology.2014;120(6):1505-12.
- 7 - Allen TK, Habib AS. Inadvertent Perioperative Hypothermia Induced by Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery Might Be More Significant Than We Search Think: Are We Doing Enough to Warm Our Parturients? *Anesthesia & Analgesia.*2018;126(Issue 1):7-9.
- 8 – Morau E, Bouvet P, Bonnin M, Le Gouez A, Chassard D, Mercier Fj et al. Anaesthesia and intensive care in obstetrics during the COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):345–349.
- 9 – Leal MC, Gama SGN, Pereira APE, Pacheco VE, Carmo CN, Santos RV. A cor da dor: iniquidades raciais na atenção pré-natal e ao parto no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(Sup 1):e00078816.
- 10 – Kayaalt S. Intermittent loss of consciousness during cesarean section under spinal anesthesia: a case report. *Braz J Anesthesio.*2019;69(6):631-634.

- 11 - Aye bale ET, Kwizera A, Mijumbi C, Kizito S, Roche AM. Ringer's Lactate Versus Normal Saline in Urgent Cesarean Delivery in a Resource-Limited Setting: A Pragmatic Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2017;125(2):533-539.
- 12 – Gaiser RR. Postdural Puncture Headache: An Evidence-Based Approach. *Anesthesiol Clin* 1.2017;35(1):157-167.
- 13 - The Epidural and Position Trial Collaborative Group. Upright versus lying down position in second stage of labour in nulliparous women with low dose epidural: BUMPES randomised controlled trial. *Br Med J.* 2017;359:j4471.
- 14 - Doghmi N, Meskine A, Benakroute A, Bensghir M, Baite A, Haimeur C. Aseptic meningitis following a bupivacaine spinal anesthesia. *Pan African Medical J.* 2017;27:192.
- 15 - Tien JC, Lim MJ, Leong WL, Lew E. Nine-year audit of post-dural puncture headache in a tertiary obstetric hospital in Singapore. *Int J Obstet Anesth* 2016;28:34–8.
- 16 – Ferreira C, Almeida ALMV. Síndrome de Horner e parestesia do território do nervo trigêmeo secundário a analgesia peridural para trabalho de parto. *Rev Bras Anesthesiol.* 2018;68 (5):Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2017.12.006>.
- 17 - Guglielminotti J, Landau R. Adverse Events and Factors Associated with Potentially Avoidable Use of General Anesthesia in Cesarean Deliveries. *Anesthesiology.* 2019;130(6):912-922.
- 18 – Karabayirli S, Ugur KS, Ayrim A, Demircioglu RI.. Hearing loss after spinal anesthesia : A comparative prospective randomized cohort study. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2016;67(2):87-95.
- 19 - Kantor E, Guglielminotti J, Azria E, Luton D, Laurent M, Oury JF, et al. Socioeconomic Deprivation and Utilization of Anesthetic Care During Pregnancy and Delivery: A Secondary Analysis of a French Prospective, Multicenter, Cohort Study. *Anesth Analg.* 2017;125(3):925-933.
- 20 - González P, Ramón A, Morales A, Ismael A.² Anestesia espinal con meperidina en paciente con hipersensibilidad a anestésicos locales. *Rev Cub Anestes Reanim.* 2020;19(2):34-40.
- 21 – Cobb BT, Lane-Fall MB, Month RC, Onuoha OC, Srinivas SK, Neumann MD. Anesthesiologist Specialization and Use of General Anesthesia for Cesarean Delivery *Anesthesiology.* 2019;130(2):237-246.
- 22 – Mascarenhas VHA, Becker AC, Venancio KCMP, Baraldi NG, Durkin AC, Riesco MLG. Care recommendations for parturient and postpartum women and newborns during the COVID19 pandemic: a scoping review. *Rev Lat Am Enferm.* 2020;28:e3359.

A PSORÍASE COMO ESTIGMA NA QUALIDADE DE VIDA

PSORIASIS AS A STIGMA IN QUALITY OF LIFE

Mariana de O. Santos¹; Rodrigo P. de Magalhães²

¹Acadêmica do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; ²Médico, Reumatologista e Pediatra; Professor e preceptor do Ambulatório UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença da pele de caráter imunomediado e crônico, que se tornou um importante problema de saúde mundial. A doença, causa grande impacto na qualidade de vida daqueles que as apresentam, afetando sua saúde mental. **Objetivos:** Primário: Ampliar o conhecimento a respeito da fragilidade apresentada pelos pacientes psoriásicos em lidar com as consequências emocionais da doença e sobre a necessidade de uma avaliação global e individualizada dessas consequências. Secundário: Apresentar a evolução do conhecimento clínico da psoríase e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes acometidos. **Métodos:** Revisão bibliográfica em artigos pesquisados nas bases PubMed, CAPES, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e UpToDate. **Resultados:** A ativação excessiva de partes do sistema imunológico adaptativo é um aspecto central da patogênese da psoríase. E o estresse estimula os eixos de liberação do hormônio corticotrófico, que sinaliza o aumento da produção de cortisol nas células das glândulas adrenais, interferindo no sistema imunológico, agravando o quadro da psoríase. Intervenções que objetivarem o alívio do estresse poderão acelerar a remissão da doença. **Conclusão:** Para um manejo eficaz da doença, é importante abordar seus aspectos psicossociais, visto que o estresse, a ansiedade e a depressão potencializam o quadro clínico e vice-versa. Além de investir em um tratamento multiprofissional, incluindo psicoterapia e psiquiatria, é fundamental que haja investimento em medidas educativas, para que a população em geral tenha a compreensão do que é a psoríase e que não há risco algum no contato com a pessoa que tem a doença. **Descritores:** Psoríase; qualidade de vida; saúde mental.

ABSTRACT

Background: Psoriasis is an immune-mediated and chronic skin disease that has become an important global health problem. The disease causes a great impact on the quality of life of those who present them, affecting their mental health. **Aims:** Primary: To increase knowledge about the fragility presented by psoriatic patients in dealing with the emotional consequences of the disease and about the need for a global and individualized assessment of

these consequences. **Secondary:** To present the evolution of clinical knowledge of psoriasis and its impacts on the quality of life of affected patients. **Methods:** Bibliographic review of articles searched in PubMed, CAPES, Scielo, Virtual Health Library and UpToDate. **Results:** Excessive activation of parts of the adaptive immune system is a central aspect of the pathogenesis of psoriasis. And stress stimulates the corticotrophic hormone release axes, which signals the increase in cortisol production in adrenal gland cells, interfering with the immune system, aggravating the condition of psoriasis. Interventions aimed at relieving stress may accelerate disease remission. **Conclusion:** For an effective management of the disease, it is important to address its psychosocial aspects, since stress, anxiety and depression potentiate the clinical picture and vice versa. In addition to investing in multidisciplinary treatment, including psychotherapy and psychiatry, it is essential to invest in educational measures, so that the general population understands what the disease is and that there is no risk in contact with a person with psoriasis. **Keywords:** Psoriasis; quality of life; mental health.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo significativa importância na dimensão da imagem corporal. Quando comprometida, especialmente em áreas visíveis, pode gerar algum tipo de sofrimento psíquico, como baixa autoestima, ansiedade e depressão. [1,2,3] Por outro lado, a pele é um órgão dinâmico, que tem grande capacidade de renovação. Ainda assim, existe uma variedade de doenças que afetam a pele e adquirem cronicidade, sendo as mais comuns as seguintes: dermatite seborreica, dermatite de contato, pênfigo, vitiligo, urticária e a psoríase. [1,2]

A psoríase é definida como uma doença da pele de caráter imunomediado e crônico, que afeta aproximadamente 3% da população dos Estados Unidos e 1,3% do Brasil, com prevalência relatada variando entre países entre 0,09% e 11,43%, abrangendo cerca de 125 milhões de pessoas em todo o mundo, o que a coloca como um importante problema global. [4,5]

A psoríase possui diferentes formas de apresentação, sendo a mais comum a em placas, que é caracterizada por placas eritematosas escamosas que ocorrem comumente nas superfícies extensoras, mas também pode afetar as áreas intertriginosas, palmas das mãos, plantas dos pés e unhas. Outras variantes morfológicas da psoríase incluem psoríase gutata, psoríase eritrodérmica e psoríase pustulosa. A psoríase em placas é a variante mais comum da psoríase, representando mais de 80% dos casos. Ela apresenta morbidade substancial, pois está associada a várias comorbidades, incluindo artrite psoriática, doenças cardiometabólicas e distúrbios de saúde mental, como a depressão. [4]

Pode-se determinar a gravidade da psoríase em relação ao quanto da superfície do corpo é afetada pela doença e o quanto isso influencia em sua qualidade de vida. É comum que os pacientes psoriásicos sintam constrangimento por sua pele, perdendo sua autoestima. Portanto, o manejo da psoríase deve abordar ambos os aspectos da doença, ou seja, os psicossociais e físicos. [2]

De uma forma geral, as doenças cutâneas, como a psoríase, causam grande impacto na qualidade de vida daqueles que as apresentam, afetando sua saúde mental, desencadeando

sentimentos como vergonha, raiva, ansiedade e depressão, que acabam por levar ao isolamento social e ao abuso de substâncias como álcool e cigarro [6]. Essa é uma questão de relevância no quadro clínico da psoríase, pois esses aspectos emocionais contribuem para o agravamento da doença, criando um ciclo vicioso, no qual as lesões cutâneas estimulam o estresse psicológico que, por sua vez, aumenta a severidade das lesões, fazendo com que haja prejuízos tanto ao estado mental como à qualidade de vida do paciente. [3]

Na década de 1990, essa questão passou a ser questionada e estudada com maior seriedade, despertando o interesse no desenvolvimento de instrumentos capazes de avaliar a qualidade de vida de pacientes com problemas dermatológicos [6]. O Dermatology Life Quality Index (DLQI) é o instrumento mais utilizado para medir a qualidade de vida nos grandes estudos clínicos sobre psoríase. Foi desenvolvido em 1994, pelos pesquisadores Finlay e Khan, e possui 10 questões que se relacionam com experiências que são vivenciadas pelos pacientes em relação a sua doença dermatológica. É autoaplicável e é utilizado antes e depois do tratamento a ser realizado. O DLQI foi traduzido e validado para o português (DLQI-BRA), sendo bastante usado no Brasil. [1,7]

Esses instrumentos são importantes, pois ajudam a compreender o impacto da psoríase na qualidade de vida. Mas, mesmo diante dos avanços em relação a essa compreensão, ainda há questões que necessitam de maiores reflexões, em especial o questionamento em relação ao papel do componente emocional como causa ou consequência da doença e sua gravidade. [2]

OBJETIVOS

Primário:

Aumentar o conhecimento a respeito da fragilidade apresentada pelos pacientes psoriásicos em lidar com as consequências emocionais da doença e sobre a necessidade de uma avaliação global e individualizada dessas consequências.

Secundário:

Apresentar a evolução do conhecimento clínico da psoríase e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, direcionado para encontrar artigos que abordassem as consequências emocionais e na qualidade de vida de pacientes com psoríase, bem como sobre o conhecimento atual em relação à clínica dessa doença. Para encontrar os artigos desejados, definiram-se os seguintes descritores, em inglês, após pesquisa na lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): psoriasis; quality of life; mental health. Posteriormente, os descritores foram pesquisados nas bases de dados PubMed, CAPES, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no UpToDate, selecionando-se publicações dos últimos cinco anos, em inglês ou português, disponíveis na íntegra.

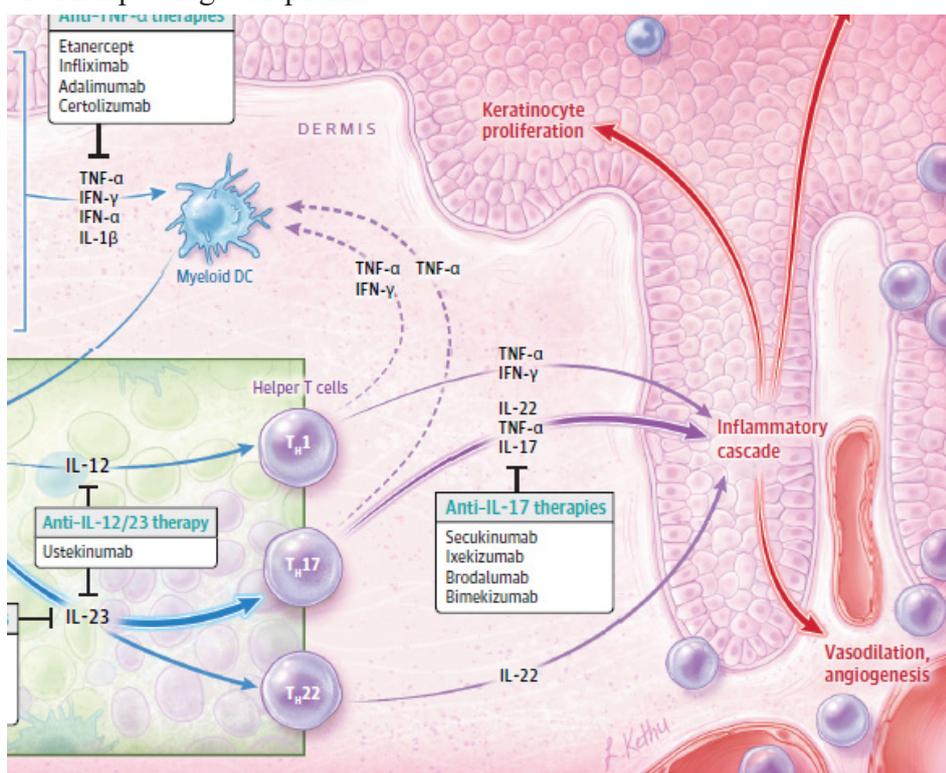
No PubMed foram encontrados 108 artigos, no CAPES 12, no Scielo 4, na BVS 355 e no UpToDate 149. Havia igualdade de artigos entre resultados de algumas bases e outros que

foram excluídos de imediato, por seus títulos ou resumos não estarem alinhados aos interesses dessa pesquisa. Restaram 68 artigos com conteúdo em associação com o tema desse trabalho, mas após leitura parcial/total foram selecionados 14, que compõem os resultados e discussão a seguir. Somando-se a estes há mais três utilizados apenas na introdução, culminando em um total de 17 artigos como referências no presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A patogênese da psoríase é complexa e não totalmente elucidada, mas sabe-se que envolve um mecanismo feed-forward de inflamação, incluindo principalmente a via de células T auxiliares tipo 17 (TH 17). Acredita-se que a ativação excessiva de partes do sistema imunológico adaptativo seja um aspecto central da sua patogênese. Inicialmente, variados tipos celulares, incluindo células dendríticas plasmocitoides, queratinócitos, células T natural killer e macrófagos, secretam citocinas que, por sua vez, ativam as células dendríticas mieloides. Ao serem ativadas, essas células secretam interleucinas IL-12 e IL-23. Sabe-se que a IL-23 é central para a sobrevivência e proliferação das células TH17 e TH22. As células TH1 secretam interferon gamma (IFN- γ) e TNF- α ; as células TH22 secretam IL-22; e as células TH17 secretam IL-17, IL-22 e TNF- α .¹¹ Entre estas, a ativação da via TH17 mediada por IL-23 é considerada predominante, e a sinalização de IL-23 leva à transcrição de mediadores inflamatórios chave. Por fim, essas citocinas levam à proliferação de queratinócitos a jusante, aumento da expressão de mediadores angiogênicos e moléculas de adesão endotelial e infiltração de células imunes na pele lesionada, causando os sinais clínicos da psoríase (Figura 01). [4]

Figura 01: Fisiopatologia da psoríase



Legenda e explicação: A fisiopatologia da psoríase envolve a ativação excessiva do sistema imunológico adaptativo. As células dendríticas mieloides ativadas secretam em excesso IL-12 e IL-23. A IL-12 induz a diferenciação de células T virgens em células T auxiliares tipo 1 (TH1). A IL-23 é central para a sobrevivência e proliferação de células TH17 e TH22. As células TH17 (e uma infinidade de outras células inflamatórias) secretam IL-17. As células TH1 secretam o fator de necrose tumoral α (TNF- α); e as células TH22 secretam IL-22. Essas citocinas secretadas ativam a transdução de sinal intracelular em queratinócitos para provocar a transcrição gênica de citocinas e quimiocinas. Isso resulta em uma cascata inflamatória que leva a manifestações da doença psoriática.

DC indica célula dendrítica; IFN, interferon; NK, natural killer.

Fonte: Armstrong, Read. [4]

Entre os sintomas que esses pacientes podem apresentar, além das lesões na pele com diferentes gravidades, estão o estresse fisiológico, dor, estigma, constrangimento, prurido e desconforto físico. Esses sintomas prejudicam seu desenvolvimento social, produtividade, atividade física e até mesmo causam distúrbios do sono. Essas alterações podem afetar gravemente a saúde mental e a qualidade de vida dos pacientes com psoríase. [8]

Em relação ao tratamento dos sintomas físicos, as pesquisas sobre a patogênese da psoríase aumentaram significativamente o conhecimento sobre a biologia da pele em geral, promovendo não apenas avanços na compreensão da fisiopatologia da doença, mas repercutindo em novas terapias, mais direcionadas e altamente eficazes, fornecendo insights fundamentais em relação a patogênese de doenças inflamatórias crônicas com um eixo IL-23/Th17 dominante. [9]

No caso de pacientes com psoríase leve, os agentes tópicos continuam sendo a primeira linha de cuidados e incluem corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D, inibidores da calcineurina e queratolíticos. Para a psoríase em placas moderada a grave, os produtos biológicos também são uma opção para o tratamento de primeira linha, devido à sua eficácia no tratamento e perfis de segurança aceitáveis, sendo recomendado especificamente os inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α), que incluem etanercept, adalimumab, certolizumab e infliximab. Outra opção são os biológicos que inibem citocinas, como a subunidade p40 das citocinas IL-12 e IL-13 (ustekinumab), IL-17 (secukinumab, ixekizumab, bimekizumab e brodalumab) e a subunidade p19 de IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab e mirikizumab). Há, ainda, os produtos biológicos que inibem o TNF- α , p40IL-12/23 e IL-17, que também são aprovados para o tratamento da artrite psoriática. Entre os tratamentos orais, há os agentes tradicionais, como metotrexato, acitretina, ciclosporina e o apremilast, que é um inibidor da fosfodiesterase 4. Por fim, pode-se utilizar fototerapia UV-B (ultravioleta B) de banda estreita, especialmente para a psoríase em placas. [4]

Na pesquisa realizada por Rendon e Schäkel [9], foi constatado que essas novas terapias direcionadas estão apresentando alta eficácia clínica para a inibição de IL-23 e IL-17, refletindo em ótimos resultados para os pacientes. Inclusive, são verificados efeitos antipsoriáticos persistente por essas terapias mesmo após a descontinuação do medicamento, o que é um argumento importante a favor do conceito de modificação da doença.

Mas é importante lembrar que há uma relação entre a psoríase e múltiplas condições de comorbidade, como doença cardiovascular, eventos cardiovasculares adversos maiores, artrite psoriática, depressão, ideação suicida, tentativas de suicídio e outros distúrbios imunomediados, que devem ser consideradas na elaboração de um plano de tratamento e no manejo geral desses

pacientes. No caso da artrite psoriática, que é uma condição comórbida comum associada à psoríase, e pode levar à incapacidade permanente, o tratamento precoce é imperativo para ajudar a prevenir as complicações da que ela causa. Portanto, o reconhecimento precoce e o tratamento dessas comorbidades são fundamentais para ajudar a melhorar a qualidade de vida desses pacientes. [10]

Outro ponto importante é que, apesar de fatores genéticos desempenharem um papel crítico no desenvolvimento da psoríase, os fatores ambientais podem exacerbar a doença, como o estresse e outros aspectos emocionais. O estresse estimula os eixos de liberação do hormônio corticotrófico, que sinaliza o aumento da produção de cortisol nas células das glândulas adrenais. Entretanto, esses hormônios ao ficarem em desequilíbrio, interferem no sistema imunológico, sendo que a pele é sensível a essas variações. Com isso, observa-se que o estresse é um dos fatores chave na clínica na psoríase, tanto em seu estabelecimento, como na manutenção de suas lesões, sendo considerado um dos eixos principais do tratamento. Afinal, intervenções que objetivarem o alívio do estresse, em associação com o tratamento convencional, poderão acelerar a remissão da doença, diminuindo os níveis séricos de cortisol nesses pacientes. [3]

Nesse cenário, é relevante destacar que os diferentes fatores que contribuem para a psoríase como doença sistêmica acabam por ter um efeito dramático na qualidade de vida dos pacientes e na carga mental e emocional gerada pela doença. Acredita-se que essa alta carga esteja relacionada com seus sintomas, que incluem dor, prurido e sangramento, além das comorbidades associadas. Devido a isso, há um impacto considerável da psoríase na saúde psicológica e mental, sendo essa uma consideração importante a ser avaliada, devido às implicações da doença no bem-estar social e no tratamento. Inclusive, pacientes com psoríase têm prevalência aumentada de depressão e ansiedade, além de ideação suicida. A carga da doença é tão alta que seu comprometimento na qualidade de vida psicológica é comparável ao do câncer, infarto do miocárdio e depressão. [9]

Em um estudo multicêntrico e transversal sobre comorbidades na psoríase, buscou-se compreender melhor de que forma as comorbidades aumentam a carga da doença, levando a uma pior qualidade de vida. Dados sobre comorbidades foram coletados de 124 pacientes e posteriormente usados para calcular o Índice de Comorbidade de Doenças Reumáticas modificado (mRDCI). Também foram utilizados o Medical Outcomes Study Short Form-36 questionário físico (PCS) e escalas de resumo de componentes mentais (MCS), para avaliar a qualidade de vida. Segundo se verificou, a ansiedade sozinha foi responsável por 28,7% da variância nos escores do MCS. Além disso, o MCS também foi significativamente associado ao escore mRDCI. Na avaliação feita pelos pesquisadores, o tipo de comorbidade pareceu ter um efeito maior do que o número de comorbidades. Também ficou evidente que a ansiedade estava independentemente associada à qualidade de vida e, portanto, seria um fator importante a ser levado em consideração na prática clínica diária. [11]

Além disso, os portadores de psoríase se sentem marginalizados e são alvos constantes de preconceito, estigmatização e discriminação, tornando-a uma das doenças que mais afeta o bem-estar psicológico. E há uma correlação direta entre sintomas psicológicos e a exacerbação dos sintomas físicos, agravando o quadro clínico. Diante desse fato, se torna importante ter mais clareza em relação ao funcionamento adaptativo em nível psicológico para o tratamento desses

pacientes. [5]

Em estudo realizado na Alemanha, que procurou estimar a prevalência dos seis vícios mais comuns entre pacientes com psoríase e determinar os fatores clínicos associados, os pesquisadores utilizaram questionários e, também, o DLQI. Foram identificados que os vícios são comuns entre os pacientes com psoríase, repercutindo negativamente em sua qualidade de vida, com destaque para os seguintes: 30,3% tabagismo diário, 8,6% álcool, 1,2% jogos de azar, 3,8% uso de internet, 3,6% alimentação e 6,0% drogas ilícitas. [12]

Em outro estudo, Martínez-Ortega et al. [13] compararam a qualidade de vida, ansiedade e sintomas depressivos, consumo de álcool e outros correlatos entre pacientes com psoríase e um grupo controle, para identificar características da psoríase associadas a níveis mais baixos de qualidade de vida. Foram utilizados instrumentos de avaliação, entre eles o DLQI. Os resultados revelaram que os maiores índices de ansiedade e depressão e menor qualidade de vida entre os pacientes com psoríase, principalmente entre mulheres e aquelas com lesões genitais ou articulares.

Pesquisadores brasileiros investigaram a carga humanística e econômica de pacientes com psoríase, analisando dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar do Brasil de 2012. Em comparação com os controles, os indivíduos com psoríase relataram pontuações de componentes mentais e utilidades de saúde diminuídas, bem como aumento do presenteísmo, comprometimento da atividade diária e laboral e visitas médicas nos últimos seis meses. Inclusive, as altas taxas de perda de produtividade sugerem um ônus econômico significativo para aqueles com quadros mais graves. Também se observou que a saúde física diminuiu à medida que a gravidade da psoríase aumentou. Os resultados sugerem uma carga significativa para os pacientes com psoríase em ambos os resultados, humanísticos e econômicos. Houve uma associação entre psoríase e aspectos de saúde mental e utilidades de saúde particularmente forte, que ultrapassou o que seria considerado clinicamente significativo. [14]

Na opinião de Mahmutovic et al. [15], a mensuração da qualidade de vida de pessoas com psoríase é de grande relevância no manejo da doença, podendo se tornar um fator importante na avaliação do sucesso do tratamento, além de um aspecto moderno voltado para a integração da doença no planejamento de procedimentos terapêuticos, monitoramento de seus resultados e melhoria da qualidade do tratamento. No estudo desses autores, foi encontrada uma associação entre o grau de depressão e o domínio da qualidade de vida, estando em correlação negativa com a psoríase.

Em outra pesquisa, foi identificada, com o uso do DLQI, que um menor nível de aceitação da psoríase exerceu um efeito desfavorável na qualidade de vida dos pacientes, com escores mais baixos encontrados em mulheres e pessoas com histórico mais longo da doença. Em contrapartida, os pacientes que se mostraram mais conformados e em aceitação apresentaram melhor qualidade de vida. Isso mostra que tanto a aceitação da doença quanto a qualidade de vida avaliada subjetivamente são medidas psicométricas precisas que devem ser consideradas durante o planejamento do tratamento antipsoriático. [16]

Portanto, o uso de instrumentos como o DLQI é fundamental no tratamento da psoríase, pois fornecem medidas mais sensíveis sobre a qualidade de vida do paciente, auxiliando o clínico

na tomada de decisão, como, por exemplo, se deve ou não introduzir medicamentos de alto custo ou de alto risco, ou se deve iniciar um tratamento voltado para a saúde mental. Além disso, o uso de medidas simples de avaliação de qualidade de vida costuma ser bem recebido pelos pacientes, pois estes geralmente desejam expressar suas ansiedades e preocupações. [7]

O manejo dos transtornos psicológicos é fundamental no tratamento da psoríase, e normalmente envolve o uso de técnicas psicoterapêuticas, incluindo terapia cognitivo-comportamental e terapia interpessoal. Em relação aos transtornos psiquiátricos, devem ser tratados com medicamentos psicotrópicos, como antidepressivos ou ansiolíticos, que podem ser administrados com ou sem psicoterapia. Nesse caso, os principais medicamentos consistem em antidepressivos e ansiolíticos, cuja escolha dependerá da condição psiquiátrica de cada paciente. Além disso, ainda do ponto de vista psiquiátrico, é essencial estabelecer um relacionamento empático com os pacientes, pois isso irá permitir que eles falem mais abertamente sobre os possíveis fatores psicossociais que estão influenciando sua condição de saúde mental. [8]

De qualquer forma, é importante ressaltar que a psoríase, por seu caráter incurável, acaba sendo, muitas vezes, uma doença frustrante para o paciente e, também, para o clínico. É importante que o profissional de saúde tenha empatia, dedique ao paciente um tempo adequado, demonstrando que não sente repulsa. Nesse caso, pode ser útil tocar as lesões do paciente sem enlugar a mão, quando apropriado, pois, assim comunica fisicamente que sua pele não é repulsiva nem contagiosa, o que certamente terá um efeito psicológico positivo para o paciente. Também é importante que sejam estabelecidos objetivos razoáveis de tratamento, deixando claro para o paciente que o objetivo principal é o controle da doença e não sua cura. Afinal, ainda que o tratamento possa proporcionar aos pacientes altos graus de melhora, não há cura para a psoríase. [17]

Ainda nesse sentido, deve-se buscar educar o paciente sobre a psoríase, podendo ser útil seu encaminhamento para uma organização especializada na doença. Como visto, a psoríase pode afetar a percepção que os pacientes têm de si mesmos, destruindo sua autoestima, e isso pode potencialmente iniciar ou exacerbar distúrbios psicológicos como a depressão. Mesmo pacientes com doença de pele limitada podem apresentar deficiência psicossocial significativa. Portanto, podem se beneficiar de aconselhamento e/ou tratamento com medicamentos psicoativos. [17]

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença crônica que pode ter um efeito significativo na qualidade de vida. Os tratamentos para a psoríase funcionam retardando o crescimento da pele, controlando a resposta imune que causa a psoríase, ou ambos. As terapias tópicas ainda são a primeira linha de tratamento e costumam ser suficientes para casos de psoríase leve. Mas há novas terapias que podem ser utilizadas para casos mais graves, que incluem produtos biológicos que inibem TNF- α , p40IL-12/23, IL-17 e p19IL-23, além do apremilast, que é inibidor da fosfodiesterase 4. Porém, a maioria das pessoas precisa experimentar diferentes tratamentos ou combinações de tratamentos antes de descobrir o que funciona melhor para o seu caso.

Por outro lado, para um manejo adequado e eficaz da psoríase, é importante que também

sejam abordados os aspectos psicossociais da doença e não apenas os físicos, visto que o estresse, a ansiedade e a depressão potencializam o quadro clínico físico e vice-versa. Para isso, além de investir em um tratamento multiprofissional, incluindo psicoterapia e psiquiatria para o cuidado em saúde mental, é fundamental que haja investimento em projetos voltados para a criação de medidas educativas, para que a população em geral tenha a compreensão do que é a psoríase, compreendendo que apesar de ser uma doença incurável, ela não é transmissível, e que não há risco algum no contato com a pessoa que tem a doença. Afinal, a forma como essas pessoas são aceitas e tratadas na comunidade onde vivem faz toda a diferença em sua autoaceitação.

REFERÊNCIAS

1. Calvetti PU, Rivas RSJ, Coser J, Barbosa ACM, Ramos D. Aspectos biopsicossociais e qualidade de vida de pessoas com dermatoses crônicas. *Psicol. saúde doenças*. 2017; 18(2): 297-307. doi: 10.15309/17psd180202.
2. Mendonça LF, Sá CAL, Mota RC, Carvalho LL, Figueiredo SBC, Oliveira DFS, et al. Psoríase: revisão bibliográfica. *BJD*. 2022; 8(6): 47432-47440. doi: 10.34117/bjdv8n6-307.
3. Rodrigues JMC, Gandra MF, dos Santos IXP, Barbosa HCD, Acciarito MFTG, Oliveira JRA, et al. Estresse e psoríase: novas abordagens no tratamento. *REAC/EJSC*. 2020; 12: e4638. doi: 10.25248/reac.e4638.2020.
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020; 323(19): 1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.
5. Silva BFP, Faro A. Regulação emocional e sintomas depressivos em pacientes com psoríase. *Rev. psicol*. 2019; 28(2): 1-10. doi: 10.5354/0719-0581.2020.55656.
6. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An bras Dermatol*. 2004; 79(5): 521-535. doi: 10.1590/S0365-05962004000500002.
7. Silveira MEB, Pelegrina Neto G, Ferreira FR. Perfil epidemiológico e qualidade de vida na psoríase. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017; 15(4): 246-251.
8. Cortés H, Rojas-Márquez M, Del Prado-Audelo ML, Reyes-Hernández OD, González-Del Carmen M, Leyva-Gómez G. Alterations in mental health and quality of life in patients with skin disorders: a narrative review. *Int J Dermatol*. 2022; 61(7): 783-791. doi: 10.1111/ijd.15852.
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
10. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(3): adv00033. doi: 10.2340/00015555-3387.
11. Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P, Deken V, Flipo RM, et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2020; 47(3): 369-376. doi: 10.3899/jrheum.181471.
12. Schielein MC, Tizek L, Knobloch L, Maaßen D, Biedermann T, Zink A. Psoriasis and addiction: assessing mental health based on a cross-sectional study in Germany. *Eur J Dermatol*. 2021; 31(6): 722-729. doi: 10.1684/ejd.2021.4146.

13. Martínez-Ortega JM, Nogueras P, Muñoz-Negro JE, Gutiérrez-Rojas L, González-Domenech P, Gurpegui M. Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: A case-control study. *J Psychosom Res.* 2019; 124: 109780. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109780.
14. DiBonaventura M, Carvalho AVE, Souza CDS, Squiassi HB, Ferreira CN. The association between psoriasis and health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use in Brazil. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(2): 197-204. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186069.
15. Mahmutovic J, Zukic M, Pasalic A, Brankovic S, Jaganjac A, Katana B. Correlation between quality of life and depression among persons suffering from psoriasis. *Med Arch.* 2017; 71(5): 341-346. doi: 10.5455/medarh.2017.71.341-346.
16. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Milewski R, Turosz MA. Illness acceptance as the measure of the quality of life in moderate psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021; 14: 1139-1147. doi: 10.2147/CCID.S318603.
17. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. *UpToDate.* Jun, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>

MANEJO PROFILÁTICO DE NÁUSEA E VÔMITO NO PERIOPERATÓRIO

PROPHYLATIC MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING IN THE PERIOPERATORY

John Kennedy P. Filho¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, tccmed@unifeso.edu.br.

RESUMO:

Introdução: O período perioperatório compreende desde o momento em que o paciente é informado a respeito da necessidade de uma intervenção cirúrgica, passando pelo período de reabilitação até seu retorno às atividades cotidianas. Durante este período podem ocorrer situações capazes de influenciar diretamente na saúde do paciente, entre elas, náusea e vômitos, que além de aumentar as chances do paciente desenvolver complicações como desidratação e desequilíbrio eletrolítico, também prolongam o tempo de internação, aumentando os gastos hospitalares.

Objetivo: Descrever o manejo profilático de náuseas e vômitos no perioperatório, bem como os fármacos utilizados, suas doses e vias de administração. **Métodos:** Este artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), de natureza qualitativa e análise de abordagem exploratória.

Resultados: A pesquisa foi realizada através de busca bases de dados SciELO, Lilacs e Pubmed no período entre 2017 e 2021, por artigos disponíveis em texto completo/online, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram encontrados 1.510 artigos, sendo 893 artigos no SciELO, 500 artigos na base de dados Lilacs e 117 no Pubmed, sendo selecionados 8 artigos para elaboração desta RIL. **Conclusão:** Apesar da investigação contínua e do desenvolvimento de novos fármacos e técnicas, as náuseas e vômitos no período perioperatório ainda são frequentes, por isso, é responsabilidade da equipe médica ter todos os conhecimentos sobre a fisiopatologia, bem como a terapêutica dos fenômenos eméticos, a fim de minimizar seus efeitos sobre os pacientes.

Descritores: Profilaxia; Perioperatório; Náusea e vômito.

ABSTRACT:

Introduction: The perioperative period comprises from the moment the patient is informed about the need for a surgical intervention, through the rehabilitation period until his return to daily activities. During this period, situations may occur that can directly influence the patient's health, including nausea and vomiting, which in addition to increasing the patient's chances of developing complications such as dehydration and electrolyte imbalance, also prolong

hospitalization time, increasing hospital expenses. **Objective:** To describe the prophylactic management of perioperative nausea and vomiting, as well as the drugs used, their doses and routes of administration. **Methods:** This article is an integrative literature review (ILR), of a qualitative nature and analysis of an exploratory approach. **Results:** The research was carried out by searching SciELO, Lilacs and Pubmed databases between 2017 and 2021, for articles available in full text/online, in Portuguese, English and Spanish. A total of 1,510 articles were found, 893 articles in SciELO, 500 articles in the Lilacs database and 117 in Pubmed, with 8 articles being selected for the elaboration of this RIL. **Conclusion:** Despite the continuous investigation and development of new drugs and techniques, nausea and vomiting in the perioperative period are still frequent, so it is the responsibility of the medical team to have all the knowledge about the pathophysiology, as well as the treatment of emetic phenomena, in order to minimize its effects on patients. **Keywords:** Prophylaxis; Perioperative; Nausea and vomiting.

INTRODUÇÃO

O período perioperatório compreende desde o momento em que o paciente é informado a respeito da necessidade de uma intervenção cirúrgica, passando pelo período de reabilitação até seu retorno às atividades cotidianas¹.

Ou seja, envolve o período entre o pré o pós-cirúrgico, sendo considerado um momento em que o bem estar do paciente deve ser viabilizado, a fim de evitar possíveis efeitos colaterais no pós operatório².

Durante este período, existem processos e procedimentos capazes de influenciar diretamente na saúde do paciente, por isso, após a realização de muitos estudos, pesquisadores da área propuseram intervenções profiláticas com o objetivo de melhorar as etapas do perioperatório através de uma abordagem multifatorial¹.

A assistência perioperatória passou a ser vista como algo primordial que deveria ser otimizado, visto que procedimentos cirúrgicos envolvem não só estresse fisiológico, mas também a disfunção orgânica do órgão afetado, causando dor, náusea e vômitos, que apesar de não oferecer riscos ao paciente, podem gerar complicações que irão prolongar o tempo de internação, aumentando os gastos hospitalares³.

Além disso, o desenvolvimento de náusea e vômito no pós operatório (NVPO) faz com que o paciente tenha mais chances de desenvolver complicações como, desidratação e desequilíbrio eletrolítico^{4,5}.

O mecanismo do vômito envolve a fisiologia da musculatura abdominal, do trato gastrointestinal e parte do sistema respiratório. O centro do vômito, localizado no retículo lateral na medula, é ativado por vias bioquímicas que podem ser acionadas por estímulos fisiológicos ou externos (desidratação, odores desagradáveis, dor e sentimentos de medo e apreensão). Tais vias bioquímicas e seus receptores (acetilcolínicos muscarínicos, dopaminérgicos (D2), histamínicos (H1), serotoninérgicos (5-HT3), opioides e neurocinínicos (NK-1), tem seus receptores alvos antagonizados por muitos fármacos antieméticos⁶.

O Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), trata-se de um programa de recuperação acelerada baseado em evidências científicas, cujo objetivo é aprimorar a recuperação do paciente, reduzindo seu tempo de internação hospitalar, os riscos de complicações e reinternações, além de reduzir os gastos em saúde. Este foi criado em 2010 na Suécia, por uma equipe médico-acadêmica multidisciplinar, buscando divulgar seus conceitos e redigir diretrizes que pudessem aperfeiçoar a assistência no período perioperatório⁷.

Já no Brasil, fundamentado no ERAS, foi criado o projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total pós operatório) cujos principais elementos incluem abreviação do jejum pré-operatório, realimentação precoce no pós-operatório, terapia nutricional perioperatória, antibiótico- profilaxia, abolição do preparo de cólon em cirurgias colorretais eletivas, redução do uso de fluidos intravenosos no perioperatório, uso restrito de sonda nasogástrica e drenos e analgesia perioperatória⁸.

O ERAS recomenda uma abordagem multimodal para o manejo profilático de náusea e vômito no perioperatório, incluindo o uso de antieméticos, sendo a Ondansetrona o medicamento de primeira escolha por ter eficácia antiemética comprovada⁹, anestesia totalmente realizada por via intravenosa (IV) com propofol, visto que anestésicos inalatórios e óxido nitroso são gatilhos para desenvolvimento de náusea e vômito; e a utilização de técnicas de analgesia poupadoras de opioides, já que estes apresentam como efeitos adversos náuseas e vômitos, podendo agravar ainda mais a pré-disposição do paciente^{10,11}.

Sabendo-se que procedimentos cirúrgicos envolvem estresse fisiológico e disfunção orgânica do órgão afetado, causando sintomas como náusea e vômito, e que esses podem ser evitados através de medidas profiláticas, emerge a seguinte questão: “Quais são as medidas de prevenção preconizadas para náuseas e vômitos no perioperatório?”

Dentro deste contexto, o presente artigo visa descrever o manejo profilático de náuseas e vômitos no perioperatório, bem como os fármacos utilizados, suas doses e vias de administração.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Descrever o manejo profilático de náuseas e vômitos no perioperatório de acordo com evidências científicas da literatura.

Objetivos secundários

- Definir quais são as medidas profiláticas para náuseas e vômitos no perioperatório;
- Apresentar quais os fármacos são mais efetivos na prevenção de náuseas e vômitos.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), de natureza qualitativa e análise de abordagem exploratória. A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs e Pubmed, durante o período de janeiro a maio de 2022,

utilizando os descritores: “Profilaxia”, “Perioperatório” e “Náusea e vômito” de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

A coleta dos dados deu-se nos meses de janeiro a maio de 2022. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos publicados no período entre 2017 e 2021, disponíveis em texto completo/online, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem a temática em questão. Foram excluídos da busca, estudos indisponíveis em texto completo/online, em outros idiomas que não português, inglês e espanhol, fora do intervalo entre 2017 e 2021 e que não abordassem a temática em questão.

Utilizando as palavras chaves e suas combinações na plataforma das bases de dados, foram encontrados 1.510 artigos, sendo 893 artigos no SciELO, 500 artigos na base de dados Lilacs e 117 no Pubmed. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 100 títulos e resumos foram analisados, dos quais apenas 20 foram lidos na íntegra por abordarem a temática em questão.

RESULTADOS

Conforme descrito na sessão métodos, os artigos que se enquadraram na temática em questão e responderam à questão norteadoras, podem ser visualizados no Quadro 1, dividindo-se em: Autor e ano, método, amostra e intervenção.

Quadro 1- Artigos para análise da Revisão Integrativa

Autor e ano	Método	Amostra	Intervenção
Fonseca et al (2020) ¹¹	Ensaio clínico paralelo, randomizado, duplo cego.	60 pacientes.	- Grupo 1: 0,125 mg de palonosetrona - Grupo 2: 4 mg de ondasetrona e 4 mg de dexametasona - Grupo 3: 4 mg de dexametasona
Campos (2017) ¹²	Ensaio clínico randomizado.	140 pacientes.	-Prevenção de NVPO: Dexametasona 8 mg (EV). Grupo 1- 0,075 mg de palonosetrona. Grupo 2- 4 mg de ondansetrona.

Braga (2017) ¹³	Estudo aleatório e duplamente encoberto.	82 pacientes.	-Palonosetrona: 75 µg (EV) na indução de anestesia. -Ondansetrona: 4 mg (IV) na indução de anestesia seguido por administrações regulares de 4 mg a cada 8 horas no pós-operatório.
Morais (2018) ¹⁴	Estudo duplo encoberto e aleatorizado.	66 pacientes adultos.	- Grupo tratamento: aprepitanto 80 mg. - Grupo controle: amido. -Associados à dexametasona (4 mg ou 8 mg) e anestesia venosa alvo controlada com propofol.
Srivastava et al., (2020) ¹⁵	Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado.	64 pacientes.	-Grupo P: combinação de palonosetrona-dexametasona por via intravenosa antes da indução anestésica. -Grupo O: ondansetrona-dexametasona por via intravenosa antes da indução anestésica.
Davolos (2020) ¹⁶	Ensaio clínico controlado e randomizado de não-inferioridade.	212 pacientes.	-Grupo 1- Palonosetrona, 0,075 mg via endovenosa. -Grupo 2- Ondansetrona, 8 mg via endovenosa, antes da indução da anestesia.
Perim, Assad e De Alencar (2021) ¹⁷	Relato de caso clínico.	Paciente de 26 anos do sexo feminino submetida a uma cirurgia gástrica.	-Sulfato de magnésio 3 g, tenoxicam 40 mg, clonidina 75 mcg, droperidol 1,25 mg, cetamina 35 mg, dipirona 2 g, nausedron 4 mg, bromoprida 10 mg e dexametasona 10 mg.

Amiri et al., (2020) ¹⁸	Estudo clínico mono- cego prospectivo randomizado.	105 pacientes.	-Grupo Anestesia Total Intravenosa (TIVA) -Grupo Anestesia inalatória.
---------------------------------------	--	----------------	--

Fonte: Os autores, 2022.

DISCUSSÃO

Os estudos realizados por Campos¹² e Braga¹³, avaliaram comparativamente a utilização da Palonosetrona e da Ondansetrona, administradas nas dosagens de 75 µg e 4 mg, respectivamente, na prevenção de náuseas e vômitos. Campos¹², comparou a palonosetrona com ondansetrona para prevenção de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com adição de morfina como adjuvante em 140 pacientes. Para prevenção multimodal de NVPO foi administrado 8 mg de Dexametasona por via endovenosa em todas os pacientes, sendo esses divididos em dois grupos de forma aleatória para receber 0,075 mg de palonosetrona ou 4 mg de ondansetrona antes do início da cirurgia. Como resultados, observaram que a incidência global de NVPO no grupo palonosetrona foi de 42,9% e no grupo ondansetrona 52,9%, porém, não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de náusea precoce, tardia ou vômito precoce entre ambos. A ocorrência de vômitos tardios foi significativamente menor no grupo palonosetrona, permitindo concluir que a apesar da palonosetrona não reduzir a incidência global de NVPO em comparação com ondansetrona, reduz a incidência de vômitos tardios após histerectomia abdominal sob raquianestesia e morfina subaracnóidea. Já Braga¹³, realizou um estudo a fim de comparar a frequência e a intensidade dos episódios individuais de náuseas e vômitos, em 82 pacientes que fizeram uso de profilaxia antiemética com palonosetrona ou ondansetrona, nas primeiras 2, 6, 24 e 48 horas de pós-operatório. Neste estudo, pacientes com 60 anos ou mais foram submetidas a colecistectomias laparoscópicas e receberam como intervenção palonosetrona 75 µg administradas por via endovenosa (EV) na indução de anestesia ou ondansetrona 4 mg, administrados IV na indução de anestesia seguido por administrações regulares de 4 mg a cada 8 horas no pós-operatório. A frequência e intensidade das NVPO foram avaliados no pós-operatório com 2, 6, 24 e 48 horas. Como resultados, observou não haver diferença significativa durante os períodos de avaliação tanto frequência quanto na intensidade das NVPO entre os grupos, no entanto, a frequência total de náuseas pós-operatórias (0-48 horas) entre as pacientes que receberam palonosetrona foi de 60% e de ondansetrona 55%, enquanto a frequência total de vômitos foi de 35% para a palonosetrona e 25% para ondansetrona. Com isto, pode-se concluir que a administração de dose única da palonosetrona na indução de anestesia foi tão eficaz quanto a administração da ondansetrona para a profilaxia de NVPO em mulheres com 60 anos ou mais, na indução, seguida de sua administração regular.

Morais¹⁴, avaliou a intensidade dos eventos de náusea e incidência dos eventos de vômitos

intensos das primeiras 24 horas do período pós-operatório, onde 66 pacientes adultos estratificados como alto risco pelo critério de Apfel, foram submetidos a procedimentos laparoscópicos oncológicos, distribuídos de forma aleatória para receber profilaticamente aprepitanto 80 mg (grupo tratamento) ou amido (grupo controle) associados à dexametasona (4 mg ou 8 mg) e anestesia venosa alvo controlada com propofol. Como resultados, observou-se que náuseas e vômitos pós-operatórios ocorreram em 40,6% dos pacientes nas primeiras 24 horas após emergência no grupo controle. No grupo tratamento, ocorreram náusea em 14,7% dos pacientes e vômito em 2,9%. A redução do risco relativo foi de 63,8% para náusea e 92,7% para vômito. Episódios de náusea intensa ocorreram em 6,3% pacientes e de vômitos intensos em 12,5% no grupo controle. Com este estudo, pode-se concluir que o aprepitanto (80 mg), como estratégia antiemética profilática, pode contribuir para a redução significativa de NVPO em pacientes de alto risco. Enquanto isso, Srivastava¹⁵, avaliaram o efeito da combinação de palonosetrona-dexametasona e ondansetrona-dexametasona na prevenção de náusea e vômito no pós-operatório em 64 pacientes submetidos a cirurgia do ouvido médio, onde um dos dois grupos divididos de forma aleatória recebeu a combinação de palonosetrona-dexametasona (grupo P) e o outro ondansetrona-dexametasona (grupo O) por via intravenosa antes da indução anestésica, através de técnica padronizada. A diferença na incidência de náusea foi estatisticamente significativa entre os grupos O e P apenas no intervalo de tempo entre 2 e 6 horas, já a incidência e gravidade de vômito não foram estatisticamente significantes entre os grupos durante todo o período do estudo. A incidência geral de náusea e vômito no pós-operatório (0–24 horas de pós-operatório) foi de 37,5% no grupo O (ondansetrona-dexametasona) e de 9,4% no grupo P (palonosetrona-dexametasona). Logo, pode-se concluir que combinação de palonosetrona-dexametasona é superior à ondansetrona-dexametasona na prevenção da náusea e vômito no pós-operatório após cirurgia de ouvido médio.

O estudo realizado por Davolos¹⁶, teve como objetivo verificar a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em pacientes adultos submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica e que receberam profilaticamente palonosetrona ou ondansetrona. Neste estudo, os 212 pacientes de ambos os sexos foram submetidos à colecistectomia videolaparoscópica sob anestesia geral e divididos de forma aleatória em dois grupos, onde um recebeu palonosetrona, 0,075 mg via endovenosa e outro, ondansetrona, 8 mg via endovenosa, antes da indução da anestesia. As náuseas e os vômitos foram avaliados nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Como resultados, observou-se uma maior incidência de náuseas e/ou vômitos entre 2 e 6 horas após a cirurgia, sendo os valores em porcentagem de 36,8% no grupo palonosetrona e 43,4% no grupo ondansetrona. Com este estudo, pode-se concluir que a palonosetrona mostrou-se uma boa opção para profilaxia de náuseas e vômitos, por ser administrada em dose única, visto que não apresentou efeito inferior a ondansetrona quando utilizada em pacientes de risco para náuseas e vômitos pós-operatórios submetidos à cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica.

Já Fonseca¹¹, avaliaram o efeito do antagonista 5-HT₃ no controle antiemético pós-anestésico em videocolecistectomia com anestesia venosa total. Nesse ensaio, 60 pacientes submetidos a videocolecistectomia foram randomizados em três grupos de igual número, sendo administrados 0,125 mg de palonosetrona (Grupo 1); 4 mg de ondansetrona e 4 mg de dexametasona

(Grupo 2); ou 4 mg de dexametasona (Grupo 3). A anestesia geral venosa foi realizada com propofol, remifentanil e rocurônio. O responsável por avaliar o efeito da droga desconhecia o grupo ao qual o indivíduo pertencia e a NVPO foi avaliada aplicando a Escala de Rhodes após 12 e 24 horas do término da cirurgia. Como resultados, foi observada uma menor incidência de NVPO no Grupo 1 (0,125 mg de palonosetrona) e de resgate terapêutico na primeira hora de PO. Não foi observada diferença significativa entre os três grupos com relação a ocorrência de NVPO nas primeiras 12 horas de pós-operatório e os Grupos 1 e 2 foram superiores ao Grupo 3 no que se refere ao controle de NVPO de 12 a 24 horas e após o resgate de 12–24 horas. Quanto ao controle de náuseas nas primeiras 12 horas de pós-operatório, o Grupo 1 foi significativamente superior. Com o estudo, pode-se concluir que a palonosetrona mostrou-se superior às demais drogas empregadas, no que se refere ao efeito antiemético prolongado e menor necessidade de resgate, principalmente na capacidade de inibir completamente o desconfortável sintoma de náusea.

Perim, Assad e De Alencar¹⁷, relataram o caso clínico de uma paciente de 26 anos do sexo feminino submetida a uma cirurgia gástrica, onde foram utilizadas condutas do protocolo ERAS, a fim de documentar a abordagem multimodal realizada e sua alta precoce. A abordagem farmacológica multimodal foi realizada com sulfato de magnésio 3 g, tenoxicam 40 mg, clonidina 75 mcg, droperidol 1,25 mg, cetamina 35 mg, dipirona 2 g, nausedron 4 mg, bromoprida 10 mg e dexametasona 10 mg. A paciente foi extubada e após 1 hora na sala de recuperação pós-anestésica, encaminhada para enfermaria. Em 36 horas foi dada alta para domicílio sem complicações. Com este relato, pode-se concluir que a prevenção de náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO) é um fator primordial para recuperação rápida do paciente, evitando complicações, reduzindo o tempo de internação e permitindo que o mesmo retorne o mais breve possível às suas atividades cotidianas.

Nesse contexto, Amiri¹⁸, realizaram um estudo clínico mono-cego prospectivo randomizado, a fim de comparar o efeito da anestesia inalatória com anestesia intravenosa na incidência e gravidade de NVPO na cirurgia abdominal. Neste estudo, 105 pacientes com idades de 18 – 65 anos, foram divididos em dois grupos: Grupo Anestesia Total Intravenosa (TIVA) e Grupo Anestesia Inalatória. A incidência e gravidade de NVPO foram avaliadas em cinco momentos: 0, 2, 6, 12 e 24 horas pós-cirurgia. Como resultados, observou-se que episódios de NVPO ocorreram em 50,9% dos pacientes no grupo inalatória e 17,3% dos pacientes no grupo TIVA, já a incidência de vômitos relatados foi 11,3% no grupo Inalatória e 3,8% no grupo TIVA. Quanto a necessidade de medicação antiemética, 24,5% dos pacientes do grupo inalatória necessitaram de medicação, enquanto apenas 9,6% dos pacientes do grupo TIVA necessitaram. Com este estudo, foi possível concluir que a incidência de náusea e vômito no pós-operatório, bem como a necessidade de administração de droga antiemética de resgate e a gravidade da náusea foram significativamente mais baixas no grupo TIVA.

CONCLUSÕES

Apesar da investigação contínua e do desenvolvimento de novos fármacos e técnicas,

as náuseas e vômitos no período perioperatório ainda são frequentes e podem contribuir para o desenvolvimento de complicações com consequente aumento dos custos hospitalares e dos recursos humanos.

Uma abordagem sistemática com análise de fatores de risco perioperatórios, além da prescrição de medicações, podem ser eficazes para sua prevenção. As evidências obtidas através dos estudos utilizados nesta Revisão Integrativa da Literatura, demonstraram que há intervenções alternativas para a prevenção e o controle da náusea e do vômito no pós-operatório e que é responsabilidade da equipe médica ter todos os conhecimentos sobre a fisiopatologia, bem como a terapêutica dos fenômenos eméticos, a fim de minimizar seus efeitos sobre os pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1.Santos FS. Período perioperatório: a farmacoterapia na abordagem multimodal. Trabalho de conclusão de curso [Graduação]. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/202202>
- 2.Chazapis M, Gilhooly D, Smith AF. Perioperative structure and process quality and safety indicators: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2018 [citado em 18 de junho de 2022]; 120(1):51-66. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/hhkhWfgpSNF98GtnNWRQyHz/?lang=pt>
- 3.Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surgery*. 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 152(3):292-98. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/2595921>
- 4.Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: Physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 64(4):223-232. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341192917300264>
- 5.Tateosian VS, Champagne K, Gan TJ. What is new in the battle against postoperative nausea and vomiting? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2018 [citado em 10 de junho de 2022]; 32(2):137-48. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521689618300521>
6. Da Silva BP, Pellegrini GB, Pereira GJ. Estudo comparativo de custo-efetividade de técnicas farmacológicas para prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios em gastroplastias. *Revista Brasileira de Ciências Biomédicas*. 2021 [citado em 06 de junho de 2022]; 1(3):122-33. Disponível em: <https://rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcm/article/view/25>
- 7.Greer N et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Programs for Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Europe PMC*. 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 143. Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk519374>
8. Teixeira VP, Polakowski C, De Almeida M, Pereira JL, Junior AS. Implantação do protocolo multimodal ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória) na especialidade de urologia de um hospital oncológico. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2020 [citado em 05 de junho de 2022]; 40(3):162-168. Disponível em: <https://revista.nutricion.org/index.php/ncdh/>

article/view/75

9. Gan TJ, Belani KG, Bergese S. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anaesthesia & Analgesia*. 2019 [citado em 10 de junho de 2022]; 131(2):411-48. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ane/2020/00000131/00000002/art00081>

10. Feldheiser A et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016 [citado em 10 de junho de 2022]; 60(3):289–334. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aas.12651>

11. Fonseca NM, Pedrosa LR, Melo N, et al. Effect of palonosetron, ondansetron and dexamethasone or dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in video cholecystectomy with total venous anesthesia with propofol-remifentanyl - randomized clinical trial. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2020 [citado em 10 de junho de 2022]; 18(70):464-70. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/fQPLvr5gSvdJYJnWBJVknSQ/?format=html&lang=en>

12. Campos GO. Ensaio clínico randomizado comparando palonosetrona com ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos após histerectomia abdominal sob raquianestesia com morfina. Tese [doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/152451>

13. Braga EL. Palonosetrona e ondansetrona na profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em mulheres com 60 anos ou mais submetidas a colecistectomias videolaparoscópicas: estudo aleatório e duplamente encoberto. Dissertação [mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2017. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/5481>

14. Morais LC. Aprepitanto em estratégia antiemética profilática com dexametasona, ondansetrona e propofol em pacientes de alto risco para náuseas e vômitos pós-operatórios: estudo duplo-encoberto e aleatorizado. Dissertação [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-12092018-095935/en.php>

15. Srivastava VK, Khan S, Agrawal S, Deshmukh SA, Shree P, Misra PP. Comparação entre palonosetrona-dexametasona e ondansetrona-dexametasona na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório de cirurgia do ouvido médio: estudo clínico randomizado. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2020 [citado em 10 de junho de 2022]; 30(70):477-83. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/mRhDbyHLcPJC7LNv5gVhSvJ/abstract/?lang=pt>

16. Davolos FJ. Palonosetrona versus ondansetrona para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios em colecistectomias videolaparoscópicas. Estudo controlado randomizado de não-inferioridade. Tese [doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2020. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/194281/davolos_fjc_dr_bot_sub.pdf?sequence=4&isAllowed=y

17. Perim IF, Assad JÁ, De Alencar GABC. Abordagem multimodal no paciente cirúrgico catalisando a estadia hospitalar: um relato de caso. *Anais IV Jornada Científica de Residência Médica- UNIFESO*. 2021 [citado em 10 de junho de 2022]; 23-32. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/editora/pdf/e17e776206e7eead98fe23ba7fe107c6.pdf#page=23>

18. Amiri AA, Karvandian K, Ashouri M, Rahimi M, Amiri AA. Comparação entre anestesia intravenosa e inalatória na náusea e vômito pós-operatórios em laparotomia: estudo clínico randomizado. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2020 [citado em 10 de junho de 2022]; 70(5):471-76. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/gX57MHJcCVychy3rK6fJbjy/abstract/?lang=pt>

CIRURGIA METABÓLICA PARA CORREÇÃO DO DIABETES TIPO 2

METABOLIC SURGERY FOR TYPE 2 DIABETES CORRECTION

Isabella G. P. F. Trigo¹; Luis G. Azevedo

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ². Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: a obesidade apresenta uma crescente prevalência no mundo, sendo um importante contribuinte para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. Desde o século passado, vem avançando o tratamento cirúrgico da obesidade, apresentando efeito na melhora e normalização dos níveis glicêmicos de forma substancial e sustentável. **Objetivo:** avaliar a efetividade da cirurgia bariátrica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Métodos: trata-se de uma revisão de literatura, na qual artigos foram selecionados na plataforma PubMed publicados nos últimos 10 anos com o recurso MeSH Database. **Discussão:** os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica revelam que além do componente restritivo e da perda de peso, outros efeitos estão envolvidos no rearranjo do trato gastrointestinal, como: sistema incretínico, alterações nos ácidos biliares e na microbiota intestinal. Todos esses estão envolvidos no metabolismo da glicose em resposta ao procedimento cirúrgico, principalmente o by-pass gástrico em Y de Roux. Ademais, associa-se também uma diminuição na incidência de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes, assim como redução da sua mortalidade, mesmo quando a remissão do diabetes não é alcançada. **Conclusão:** diante dos benefícios clínicos evidentes, a cirurgia metabólica apresenta superioridade em comparação ao tratamento clínico convencional para o diabetes tipo 2, com redução da hemoglobina glicada, aumento na sensibilidade à insulina e na melhora da função das células beta. Assim, a relação risco-benefício da cirurgia metabólica deixa poucos questionamentos diante do baixo risco de efeitos adversos a curto e a longo prazo. **Descritores:** Cirurgia Bariátrica; Diabetes Mellitus; Manejo da Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: obesity has an increasing prevalence in the world, being an important contributor to the development of type 2 diabetes mellitus. Since the last century, the surgical treatment of obesity has been advancing, with an effect on the improvement and normalization of glycemic levels in a substantial and sustainable. **Objective:** to evaluate the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Methods: this is a literature review, in which articles were selected on the PubMed platform published in the last 10 years

using the MeSH Database resource. **Discussion:** the metabolic effects of bariatric surgery reveal that in addition to the restrictive component and weight loss, other effects are involved in the rearrangement of the gastrointestinal tract, such as: incretin system, changes in bile acids and intestinal microbiota. All of these are involved in glucose metabolism in response to the surgical procedure, especially the Roux-en-Y gastric bypass. Furthermore, it is also associated with a decrease in the incidence of micro and macrovascular complications related to diabetes, as well as a reduction in its mortality, even when diabetes remission is not achieved. **Conclusion:** given the evident clinical benefits, metabolic surgery is superior to conventional clinical treatment for type 2 diabetes, with a reduction in glycated hemoglobin, an increase in insulin sensitivity and an improvement in beta cell function. Thus, the risk-benefit ratio of metabolic surgery leaves little questioning given the low risk of short- and long-term adverse effects. **Keywords:** Bariatric Surgery, Diabetes Mellitus; Obesity Management.

INTRODUÇÃO:

A obesidade, nas últimas décadas, vem expandindo-se de forma epidêmica, resultando no aumento de suas comorbidades relacionadas. A adiposidade geral e visceral é fator desencadeante dos processos de resistência à insulina, inflamação crônica e exaustão das células beta, contribuinte para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, corroborando tal tendência epidemiológica.¹ O diabetes mellitus atinge cerca de 150 milhões de indivíduos em todo o mundo, valor que pode dobrar em 2025. Destes, 90-95% predominam no tipo 2.²

Por sua prevalência crescente e impacto, ambas as condições caracterizam um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo.³ Quando o IMC se eleva de $<23\text{kg/m}^2$ para 35kg/m^2 , a chance de desenvolver o DM2 aumenta 42 vezes em homens e 93 vezes em mulheres.⁴ O risco relativo de diabetes tipo 2 em obesos (índice de massa corporal [IMC] $\geq 30\text{ kg/m}^2$) é 10 vezes maior quando comparados a população com IMC normal ($\geq 18,5$ a $\leq 24,9\text{ kg/m}^2$).⁵

O tratamento cirúrgico da obesidade vem avançando desde o século XX, sendo comprovada a efetividade da cirurgia bariátrica para melhora e normalização dos níveis de glicemia em pacientes obesos com DM2. As mudanças no estilo de vida neste perfil de paciente, como dieta e exercícios físicos, caracterizam uma perda de 5 a 10% de peso, frequentemente seguida por reganho. Por outro lado, a cirurgia bariátrica reduz em 30-40% do peso original, com controle do DM2 na grande maioria dos pacientes.³ A ADA (Associação Americana de Diabetes) e a IDF (Federação Internacional de Diabetes) já consideram a cirurgia bariátrica como tratamento do diabetes mellitus desde 2009 e 2012, respectivamente, sendo indicada para pacientes com IMC acima de 40 kg/m^2 , bem como aqueles com IMC acima de 35 kg/m^2 e comorbidades, que não conseguiram obter e manter redução significativa de peso por meios não cirúrgicos e com boa função das células beta pancreáticas⁶. Em 2017, segundo o Diabetes Surgery Summit (DSS-II), uma conferência internacional de consenso, recomenda a cirurgia bariátrica como padrão de tratamento do diabetes em candidatos apropriados com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado e IMC $> 30\text{ kg/m}^2$ ou $>27,5\text{ kg/m}^2$ para indivíduos asiáticos.⁷

O conceito de cirurgia metabólica foi introduzido em 1978 por Buchwald e Varco como: “O manuseio cirúrgico de um órgão ou sistema normal para conseguir um resultado biológico de melhora na saúde”. A primeira descrição de remissão do DM2 após cirurgia bariátrica em seguimento a longo prazo foi realizada por Pories et al, em 1980, originando a metanálise de Buchwald, cujos resultados evidenciaram tais achados, com variações dependendo da técnica empregada. Para banda gástrica ajustável, derivação gástrica em Y de Roux e derivação biliopancreática, respectivamente, a resolução do diabetes deu-se em 48%, 84% e 98%.^{8,9}

Por meio da técnica cirúrgica, obtém-se a perda de peso mais substancial e sustentável em indivíduos com obesidade. Inicialmente, acreditava-se que os efeitos glicêmicos e a perda de peso eram decorrentes da restrição calórica pela redução do volume gástrico ou pela má absorção dos nutrientes ingeridos. Entretanto, evidenciou-se recentemente que os mecanismos primários envolvem alterações na fisiologia do balanço energético e da massa gordurosa, pela secreção e atividade de hormônios e neurotransmissores que afetam o apetite, saciedade, gasto energético e metabolismo da glicose.¹⁰

Entre as evidências da cirurgia metabólica como meio de tratamento do DM2, podem ser citadas: reduções da hemoglobina glicada, sensibilidade a insulina, aumento na concentração de incretinas circulantes e função das células Beta. Muito dos pacientes submetidos a tal procedimento apresentam remissão completa do diabetes, apresentando valores de glicemia de jejum ou hemoglobina glicada normais, sem necessidade de antidiabéticos por, pelo menos, um ano.¹⁰

Ao abordar mecanismos patogênicos distintos, a cirurgia bariátrica parece ser promissora na reversão das alterações metabólicas que desencadeiam o DM2. Tal procedimento expandiu-se quanto ao objetivo de perda de peso para a melhoria cardiometabólica, ampliando suas indicações, a fim de incluir indivíduos com níveis variados de adiposidade e DM2 mal controlado. Assim, surge na história da terapia do diabetes uma abordagem terapêutica promissora não apenas como uma ferramenta eficaz de gerenciamento, mas como uma cura potencial.

OBJETIVOS

Primário:

Avaliar a eficácia do tratamento cirúrgico do Diabetes Mellitus tipo 2.

Secundários:

Analisar as indicações da Cirurgia Bariátrica em pacientes diabéticos;

Observar a prevenção de novos casos do Diabetes Mellitus 2 após a correção cirúrgica e a redução da mortalidade de tais pacientes.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, referente ao tratamento cirúrgico do diabetes mellitus tipo 2, por meio da cirurgia metabólica. As pesquisas foram realizadas na plataforma PubMed, em que foram empregados os seguintes termos previamente consultados na plataforma DECS como forma de pesquisa: “Bariatric Surgery/Cirurgia Bariátrica”, “Diabetes

Mellitus” e “Obesity Management/Manejo da Obesidade”. Na busca, foram incluídos artigos condizentes com os objetivos do trabalho em inglês e português publicados no período que compreende os anos entre 2013 a 2022 e excluídos aqueles que não apresentaram dados a serem extraídos.

Na busca por artigos na plataforma PUBMED, utilizando os três termos adotados e os mesmos critérios citados acima, houve um total de 4125 resultados, sendo selecionados 22 artigos para a confecção da revisão, sendo excluídos aqueles que não apresentaram dados a serem extraídos.

DISCUSSÃO

Embora o diabetes mellitus tipo 2 tenha sido tradicionalmente apontado como uma condição médica crônica intratável, evidências apontam que uma remissão completa do DM2 é possível após a escolha de intervenções médicas e/ou cirúrgicas. A eficácia da cirurgia bariátrica, especialmente para alcançar o controle glicêmico, destacou a cirurgia como uma intervenção curativa candidata para o DM2. Os efeitos notáveis da cirurgia bariátrica quanto à perda de peso sustentada e melhora metabólica gradualmente destacaram o potencial da cirurgia como modalidade terapêutica para o DM2 ao abordar vários mecanismos patogênicos complementares e reverter as anormalidades metabólicas que levam ao DM2 evidente.¹

Os efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica revelam que, além do componente restritivo e da consequente perda de peso, outros fatores podem ser envolvidos pelos rearranjos do trato gastrointestinal, como o sistema incretínico/anti-incretínico, alterações na composição dos ácidos biliares e alterações da microbiota intestinal: todos possivelmente envolvidos na remissão do DM2.¹⁰

Mais recentemente, a hipótese do ciclo gêmeo foi proposta por Taylor e cols. a fim de elucidar a etiologia do DM2 em pacientes obesos. O preditor mais precoce do diabetes tipo 2 é a resistência à insulina, sendo a hepática responsável pela ocorrência de hiperglicemia e diabetes evidente. A resistência muscular pré-existente à insulina, originada pela integração de fatores hereditários e ambientais, gera elevados níveis plasmáticos de insulina, que, associado a uma sobrecarga calórica aumentada, irão exercer acúmulo de gordura no fígado e consequentemente, resistência à insulina hepática, elucidando a falha em suprimir a produção de glicose neste mesmo órgão. Assim, com aumento na glicose plasmática e na secreção de insulina basal, acentua-se a esteatose hepática, formando o primeiro ciclo vicioso - o ciclo do fígado. A infiltração gordurosa no fígado e o alto turnover de ácidos graxos relacionados induzem uma superexposição das células beta aos ácidos graxos, o que prejudicará a secreção aguda de insulina em resposta ao alimento ingerido e levará à hiperglicemia pós-prandial. Diante disso, a hiperglicemia estimula ainda mais a secreção de insulina, aumentando a lipogênese hepática, conectando assim o ciclo hepático com um novo ciclo vicioso - o ciclo do pâncreas. Essa exposição metabólica mais complexa é fundamental para explicar as rápidas melhorias na hiperglicemia observadas após a cirurgia bariátrica.^{11 12}

Outro conceito a ser explorado para melhor elucidação dos efeitos cirúrgicos posteriormente

é o eixo entero-insular, que se refere à ligação do intestino as ilhotas pancreáticas, englobando sinais neurais, hormonais e nutricionais. As incretinas são hormônios intestinais liberados diante do contato com os nutrientes, especialmente os carboidratos, estimulando a secreção de insulina, em valores fisiológicos. Seus representantes são o polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) e o polipeptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O GLP-1 é sintetizado pelas células L endócrinas do íleo terminal e do cólon e induz a secreção e a produção de insulina, atuando sobre o controle glicêmico pós-prandial. Também regula positivamente os genes das células beta pancreáticas, promovendo sua proliferação e inibindo a apoptose. Além do efeito incretínico, o GLP-1 inibe a secreção de glucagon, o esvaziamento gástrico e aumenta a gliconeogênese no fígado e músculo esquelético e a lipogênese no tecido adiposo. Quanto ao GIP, este é liberado pelas células endócrinas do tipo K que estão agrupadas no duodeno e jejuno proximal diante da absorção de carboidratos e gorduras. Este induz a secreção de insulina mediada por glicose e estimula a proliferação de células beta e inibe a apoptose das mesmas. Também atua no tecido adiposo, estimulando a atividade da lipoproteína lipase e a incorporação de ácidos graxos.¹¹

Procedimentos em Cirurgia Bariátrica

Atualmente, os tipos de cirurgia bariátrica mais comumente realizadas são gastrectomia vertical (SG), bypass gástrico em Y de Roux (RYGB), banda gástrica ajustável laparoscópica (LAGB) e derivação biliopancreática com switch duodenal (BPD/DS). Dentre estes, destacam-se o RYGB e o SG, justificando porque os estudos mais recentes se concentram na comparação destes dois procedimentos. Embasados nestes, postula-se que os pacientes com mais rearranjos gastrointestinais no ato cirúrgico apresentam uma pequena melhora, mas reprodutível, no controle glicêmico a longo prazo em comparação com pacientes submetidos a procedimentos menos drásticos. Isso é demonstrado por uma meta-análise recente que revisou 16 ensaios clínicos randomizados comparando os resultados glicêmicos em pacientes submetidos a SG versus RYGB, evidenciando que aqueles submetidos a RYGB apresentaram menor glicemia em jejum e menor A1c em 3 anos após a cirurgia.¹⁴

O bypass gástrico em Y de Roux é descrito pela criação de uma bolsa gástrica de pequeno volume que é anastomosada à parte distal do jejuno, formando o membro alimentar. O membro que transporta secreções biliopancreáticas é anastomosado tipicamente 150 cm distalmente à gastrojejunostomia. Assim, a comida ingerida desvia cerca de 95% do estômago, todo o duodeno e uma porção do jejuno, fazendo com que a bile e os nutrientes se misturem no jejuno distal e possam ser absorvidos pela porção restante do intestino delgado. Esta técnica apresenta um perfil de segurança-eficácia equilibrado e é considerada o método de escolha na terapia cirúrgica da obesidade e DM2.¹⁵

É evidente que tais procedimentos são capazes de melhorar tanto a obesidade quanto suas comorbidades, incluindo diabetes tipo 2, por meio de efeitos pleiotrópicos na fisiologia intestinal, sinalização neuronal, liberação de incretinas, metabolismo de ácidos biliares, regulação lipídica, alterações do microbioma e homeostase da glicose.¹⁴ De fato, alterações generalizadas na secreção e atividade de hormônios e neurotransmissores que afetam o apetite, saciedade, gasto energético e metabolismo da glicose em resposta a esses procedimentos cirúrgicos são cada vez

mais reconhecidas.¹⁰

Mecanismos de Remissão do DM2

No início da década de 1980, pela primeira vez foi reconhecido por cirurgiões que, muitos pacientes com diabetes tipo 2 submetidos ao bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) tiveram resolução desta sua condição. Diante disso, Pories et al conduziram um estudo retrospectivo de coorte única de 298 pacientes com diabetes tipo 2 ou intolerância à glicose submetidos a RYGB. Desses pacientes, 91% mantiveram níveis normais de glicemia de jejum e A1C, com acompanhamento de até 14 anos em alguns pacientes e com apenas 4% de atrito.¹

Embora muitos estudos prospectivos tenham sido desenvolvidos para avaliar as taxas de remissão de curto prazo em pacientes com diabetes tipo 2, merece destaque o estudo observacional de Sujeitos Obesos Suecos (SOS), que fornece dados sobre resultados de longo prazo em pacientes com diabetes tipo 2, até 15 anos após a intervenção. Em um subgrupo de pacientes com diabetes tipo 2 estudados neste estudo de coorte prospectivo e pareado, 343 indivíduos foram submetidos à cirurgia bariátrica e 260 receberam o tratamento convencional para diabetes tipo 2 e obesidade em centros de saúde primários. A remissão do diabetes tipo 2 no grupo cirúrgico foi de 72,3%, 38,1% e 30,4% em 2, 10 e 15 anos, respectivamente. No grupo controle, a remissão do diabetes tipo 2 foi de 16,4% após 2 anos e de apenas 6,5% anos após 15 anos.¹

Para a indicação cirúrgica, é fundamental compreender os determinantes da remissão precoce do DM2. São estes: marcadores clínicos de boa função das células das ilhotas no momento da cirurgia (ou seja, menor duração do diabetes tipo 2, níveis basais mais baixos de A1C e não uso de insulina), além da quantidade de perda de peso e do tipo de cirurgia. Os preditores de remissão do diabetes tipo 2 a longo prazo de até 15 anos no SOS incluíram maior quantidade de perda de peso e menor duração do diabetes tipo 2.¹

A cirurgia bariátrica resulta em grande perda de peso, muitas vezes sustentada, o que leva a melhorias na glicose no sangue e a taxa de remissão do diabetes tipo 2 acompanha a quantidade de perda de peso. A restrição calórica aguda leva à melhora da sensibilidade hepática à insulina, estimada pelo modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR) tão cedo quanto 1 semana após BGYR. No entanto, melhorias na glicemia após RYGB ocorrem antes da perda de peso significativa, sugerindo que pode haver outros fatores contribuintes.¹

A restrição da ingestão calórica imediatamente após a cirurgia bariátrica é intensa e repentina. Assim, o organismo é forçado a usar outras fontes energéticas: os estoques de triglicédeos, sendo utilizados a gordura ectópica do fígado e outros depósitos, como a gordura pancreática. Foi demonstrado que a glicemia de jejum melhora em 81% dos pacientes simplesmente por causa da diminuição do teor de gordura no fígado e normalização da sensibilidade à insulina hepática, sem qualquer alteração na resistência à insulina no nível do músculo esquelético. Portanto, pode-se esperar que a remissão do DM2 após a cirurgia possa estar relacionada à remoção gordurosa hepática e pancreática como resposta à restrição calórica severa.¹¹

As reduções sustentadas na ingestão de energia no pós-operatório dependem principalmente da redução da fome e da indução da saciedade. Isso pode estar relacionado à distensão pós-prandial precoce de uma bolsa gastrointestinal superior de capacidade reduzida enviando sinais de saciedade

através das vias vagais aferentes ou à modulação das redes de sinalização de fome e saciedade em áreas cerebrais subcorticais que regulam a ingestão de energia. Este último mecanismo envolve uma secreção pós-prandial aumentada de peptídeos intestinais indutores de saciedade, como peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e oxintomodulina (OXM), combinado com uma secreção diminuída de hormônios orexígenos, como grelina e sinalização de leptina possivelmente alterada no hipotálamo. Fatores adicionais que promovem a perda de peso após a cirurgia bariátrica incluem aumento do gasto total de energia e aumento da termogênese induzida pela refeição, alterações pós-cirúrgicas na microbiota intestinal e fisiologia alterada dos ácidos biliares.¹

A explicação do melhor controle glicêmico após determinadas técnicas cirúrgicas pode ser realizada por duas hipóteses concorrentes, mas não mutuamente exclusivas, sobre o rearranjo intestinal: a hipótese do intestino posterior e a hipótese de exclusão do intestino anterior.¹¹

A hipótese do intestino posterior afirma que contornar o intestino delgado proximal causa trânsito rápido de nutrientes para o intestino distal, aumentando a secreção de hormônios intestinais, como GLP-1 e PYY. Este fenômeno ocorre pois o desvio anatômico do intestino proximal e a rápida entrega de alimentos não digeridos do estômago ao intestino delgado levam a um rápido aumento dos níveis circulantes de incretinas, que por sua vez, pode promover a liberação de insulina pancreática e melhorar gradualmente a função das células β . A hipótese de exclusão do intestino anterior postula que a exclusão de nutrientes do duodeno e jejuno proximal diminui a secreção de um sinal ainda não identificado que aumenta a resistência à insulina. Além das incretinas, hormônios de saciedade pós-prandial gastrointestinais adicionais, como o peptídeo YY (PYY), estão significativamente elevados. Ainda tem sido postulado que os hormônios diabetogênicos anti-incretinas são normalmente liberados quando uma refeição passa pelo intestino delgado proximal, e que o redirecionamento de alimentos com cirurgia de bypass reduz sua secreção, promovendo assim efeitos antidiabéticos.¹⁶

Os autores concluíram que nem a hipótese do intestino superior nem o inferior podem explicar totalmente a melhora na homeostase da glicose, sugerindo que o equilíbrio entre os hormônios do intestino anterior (grelina, CCK) e do intestino posterior (GLP-1, PYY) pode ser a chave para uma melhor compreensão da homeostase da glicose melhorada.¹¹

Outra via metabólica que é alterada após o rearranjo do intestino é a sinalização dos ácidos biliares. As concentrações séricas de ácidos biliares e a composição mudam após RYGB e SG. Os ácidos biliares atuam como hormônios que se ligam ao receptor hormonal FXR e levam a melhorias na tolerância à glicose.

Dados emergentes demonstram que, além de seu papel na absorção de gorduras, vitaminas lipossolúveis e colesterol, os ácidos biliares são importantes reguladores-chave do metabolismo da glicose e lipídios e do gasto energético, estando envolvidos na prevenção da obesidade, resistência à insulina, DM2 e síndrome metabólica. Os ácidos biliares primários são produzidos a partir do colesterol no fígado, sendo a maioria conjugada com taurina e glicina, armazenada na vesícula biliar e finalmente secretada no duodeno, quando estimulada pela refeição, onde se mistura com ácidos graxos e contribui para a digestão de lipídios e vitaminas

lipossolúveis. Alguns destes são transformados em ácidos biliares secundários pelo microbioma intestinal, sendo absorvidos no íleo terminal, retornando ao fígado e sendo secretados novamente na bile no ciclo entero-hepático. Conhecidos como moléculas sinalizadoras, os ácidos biliares mediam a maioria de seus efeitos benéficos no metabolismo por interação com o receptor de hormônio nuclear farnesóide X (FXR) e o receptor de membrana G-acoplado com proteína G BA receptor 5 (TGR5). Resumidamente, os ácidos biliares inibem a gliconeogênese e promovem a sinalização da insulina e a ativação da glicogênio-sintase, favorecendo assim o controle dependente de insulina do metabolismo da glicose no fígado. Além disso, atuam também através do TGR5 e estimulam a liberação de GLP-1, encaixando-se na ‘hipótese do intestino posterior’.¹¹

Em indivíduos saudáveis sensíveis à insulina, os níveis de ácidos biliares variam como consequência do jejum e da realimentação, com aumento da resposta à carga oral de glicose. No entanto, anormalidades nos níveis de ácidos biliares foram mostradas em indivíduos com pré-diabetes, diabetes e resistência à insulina. Demonstrou-se que, embora as concentrações de ácidos biliares circulantes em jejum não fossem significativamente diferentes entre indivíduos magros e obesos, pacientes com obesidade tinham uma excursão de ácidos biliares conjugada embotada após uma refeição. Além disso, os níveis de ácidos biliares aumentaram após cirurgia bariátrica, principalmente após BGYR, sugerindo que níveis séricos elevados de ácidos biliares podem contribuir para melhorias na sensibilidade à insulina, secreção de incretinas e glicemia pós-prandial. Também foi proposto que os níveis aumentados de ácidos biliares e incretinas alcançados após BGYR podem regular positivamente a atividade metabólica do tecido adiposo marrom residual localizado em pequenas quantidades nos depósitos de gordura supraclavicular em adultos e até mesmo induzir o escurecimento do tecido adiposo branco, levando a um melhor estado metabólico e facilitando a perda de peso.¹⁶

O microbioma intestinal humano é muito complexo e parece conter um número de células aproximadamente dez vezes maior do que o resto do corpo humano combinado, havendo maior concentração no íleo e cólon. É formado principalmente pelos filos Bacteroidetes e Firmicutes, havendo interação com o hospedeiro de diversas formas, incluindo: modulação da resposta inflamatória do hospedeiro; síntese de pequenas moléculas e proteínas que são captadas pelo hospedeiro; e mudanças na quantidade de energia disponível na dieta. Os principais fatores que levam as modificações do microbioma incluem mudanças no peso corporal, ingestão alimentar, fluxo de nutrientes através do intestino, motilidade intestinal, pH intraluminal e fluxo biliar. Este microbioma intestinal emergiu como um importante contribuinte para a epidemia de obesidade e DM2 e é proposto para atuar aumentando a captação de energia da dieta, alterando as vias metabólicas e de sinalização do apetite e induzindo inflamação crônica. No entanto, a fisiopatologia precisa do microbioma intestinal na obesidade permanece apenas parcialmente compreendida.¹⁶

A cirurgia bariátrica além de melhorar o estado hormonal e inflamatório, também induz inúmeras mudanças no trato digestivo que podem explicar algumas modificações do microbioma. Vários estudos examinaram seu papel na obesidade e as mudanças que ocorrem após RYGB em humanos e roedores, na qual, um deles demonstrou que a transferência da microbiota de camundongos tratados com RYGB para camundongos livres de germes resultou em perda de

peso, indicando que alterações no microbioma gastrointestinal após a cirurgia podem contribuir para o emagrecimento.

Além disso, parece haver uma relação complexa entre o microbioma intestinal e os ácidos biliares. A presença de uma maior quantidade de ácidos biliares livres no intestino grosso cria um ambiente que estimula o crescimento do filo *Proteobacter*. Por sua vez, este causa uma diminuição nos ácidos biliares secundários, levando ao aumento dos níveis séricos de ácidos biliares primários. Juntos, esses dados sugerem que o redirecionamento da anatomia intestinal e as mudanças no microbioma intestinal e nos níveis de ácidos biliares podem melhorar o metabolismo sistêmico por meio de mecanismos complexos.¹¹

Eficácia da Cirurgia Bariátrica em Comparação ao Tratamento Não Cirúrgico

Dada a ausência de ensaios clínicos randomizados de longo prazo comparando procedimentos bariátricos com tratamento não cirúrgico da obesidade, analisa-se grandes estudos observacionais de coorte para avaliação de questões importantes. Muito do conhecimento atual sobre os resultados a longo prazo da cirurgia bariátrica vem do estudo Sueco Obesos Sujeitos (SOS), iniciado em 1987 como um estudo prospectivo de 2.010 pessoas submetidas à cirurgia bariátrica em comparação com 2.037 controles de cuidados convencionais que foram pareados em 18 diferentes clínicas e demográficas.

Neste estudo, os procedimentos bariátricos mais realizados foram na seguinte ordem: gastroplastia vertical com banda (68%), banda gástrica (19%) e bypass gástrico em Y de Roux (13%). Os pesquisadores da SOS publicaram amplamente sobre resultados de saúde além de 10 anos, incluindo perda de peso, mortalidade, remissão e incidência de diabetes tipo 2, eventos cardiovasculares, câncer incidente, resultados psicossociais e uso e custos de saúde. Como resultado, a perda de peso entre os pacientes cirúrgicos no SOS foi maior do que nos controles (mudanças médias no peso corporal em 2, 10, 15 e 20 anos foram 23%, 17%, 16% e 18% no grupo de cirurgia e 0%, 1%, 1% e 1% no grupo controle, respectivamente). Após 15 anos, a perda de peso média por tipo de procedimento foi de 27% (desvio padrão 12%) para bypass gástrico em Y de Roux, 18% (11%) para gastroplastia vertical com banda e 13% (14%) para gastroplastia gástrica bandas.

O estudo SOS também mostrou grandes melhorias nas comorbidades relacionadas à obesidade. No grupo cirúrgico houve uma remissão de 72% do diabetes tipo 2 após dois anos (odds ratio para remissão 8,4, 5,7 a 12,5; $P < 0,001$) e 36% de remissão durável após 10 anos (3,5, 1,6 a 7,3; $P < 0,001$). Apesar da considerável recorrência do diabetes tipo 2 ao longo do tempo, a cirurgia bariátrica foi associada a uma menor incidência de infarto do miocárdio (hazard ratio 0,56; 0,34 a 0,93; $P = 0,025$) e outras complicações do diabetes tipo 2. Recentemente, o estudo SOS mostrou que a cirurgia bariátrica também reduziu o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em 96%, 84% e 78% após dois, 10 e 15 anos em pessoas sem a doença no início do estudo.¹⁷

O estudo Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS-2) merece destaque, apesar de não incluir um grupo controle não cirúrgico, por ser o maior estudo de coorte bariátrica observacional multicêntrico prospectivo. O LABS-2 tem por objetivo avaliar a mudança de peso e as comorbidades em 2.458 participantes (1.738 cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, 610

banda gástrica ajustável e 110 outros procedimentos) recrutados entre 2005 e 2009 que foram acompanhados por três anos. Neste, a mudança de peso mediana foi de 31,5% para bypass gástrico em Y de Roux e 15,9% para banda gástrica ajustável após três anos, com muita variabilidade em resposta a cada tratamento cirúrgico. A remissão do diabetes tipo 2 foi observada em 67% e 28% daqueles que foram submetidos a bypass gástrico em Y de Roux e banda gástrica ajustável, respectivamente. A incidência de diabetes tipo 2 foi de 0,9% e 3,2%, respectivamente, ao longo dos três anos.¹⁷

A cirurgia bariátrica é associada a uma diminuição da taxa de incidência de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes e diminuição da mortalidade. No seguimento de 15 anos do SOS, as complicações microvasculares foram de 20,6 por 1.000 pessoas-ano nos pacientes cirúrgicos em comparação com 41,8 por 1.000 pessoas-ano nos controles (HR de 0,44 para os pacientes cirúrgicos). Além disso, as complicações macrovasculares também foram menores no grupo cirúrgico (31,7 por 1.000 pessoas-ano) em comparação ao grupo controle (44,2 por 1.000 pessoas-ano). Estudos também examinaram o efeito da cirurgia bariátrica na prevenção do desenvolvimento de diabetes. No estudo SOS, a cirurgia bariátrica reduziu o risco de desenvolver diabetes em 96% em 2 anos após a intervenção e 78% em 15 anos.¹⁴

Os dados disponíveis suportam a noção de que a cirurgia bariátrica está associada a menor mortalidade geral e menor incidência de complicações microvasculares e macrovasculares do DM2. Em estudo retrospectivo de Coleman et al, foram incluídos dados de 4.683 indivíduos obesos com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ e DM2 submetidos à cirurgia bariátrica (BGYR, VSG ou AGB) e concluiu-se que aqueles que apresentam remissão do DM2 após qualquer tipo de cirurgia têm uma probabilidade 29% menor de desenvolver diabetes microvascular em comparação com casos refratários. Além disso, a taxa de complicações microvasculares foi menor mesmo entre aqueles em que o DM2 recorreu após uma remissão inicial, com uma redução de 19% na taxa de complicações para cada ano passado em remissão, sugerindo a presença de um efeito legado da cirurgia bariátrica em relação às complicações microvasculares.

No estudo de coorte retrospectivo de Adams et al. entre indivíduos obesos graves, RYGB foi encontrado para reduzir a mortalidade por todas as causas em 40% em comparação com controles pareados por idade, sexo e IMC, após um acompanhamento médio de 7,1 anos. Um benefício substancial foi observado em relação à mortalidade devido ao diabetes, com uma redução de 92% nas mortes relacionadas ao diabetes.¹

Indicações da Cirurgia Bariátrica para Correção do DM2

Os indivíduos candidatos ao tratamento cirúrgico devem ter um índice de massa corporal ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 35$ com uma condição de saúde comórbida grave relacionada ao peso (como diabetes), sendo a intervenção tradicional no estilo de vida deve ter sido tentada sem efeito de antemão. No entanto, estudos como o estudo STAMPEDE incluíram participantes com IMCs mais baixos do que os critérios estabelecidos acima e forneceram evidências de benefício para esses pacientes. Diante do crescente número de evidências e da maior compreensão dos mecanismos de ação envolvidos nas cirurgias metabólicas, tem sido avaliado a possível ampliação dos critérios de elegibilidade para cirurgia. Em 2016, foi convocado o 2º Diabetes Surgery Summit (DSS-

II), que levou a uma declaração de consenso para o uso da cirurgia como método de tratamento primário para diabetes tipo 2. Uma declaração conjunta das sociedades parceiras (incluindo a ADA, a Federação Internacional de Diabetes, a Diabetes UK, a Sociedade Chinesa de Diabetes e a Diabetes India) foi divulgada e solicitava que a cirurgia bariátrica fosse considerada em pacientes com obesidade classe I (IMC 30,0–34,9) e hiperglicemia inadequadamente controlada, apesar do tratamento médico ideal com medicamentos orais ou injetáveis (incluindo insulina) ou 27,5 kg/m² para indivíduos asiáticos.^{7 14}

As contraindicações incluem cirurgia de grande porte prévia no trato gastrointestinal superior, transtorno psiquiátrico grave, abuso de substâncias e comorbidade grave afetando o risco operatório.¹⁸

Uma meta-análise recente de todos os estudos publicados relatando a remissão do diabetes após cirurgia bariátrica/metabólica (incluindo 94.579 pacientes cirúrgicos) mostrou que as taxas de remissão foram equivalentes nas 60 investigações em que o IMC basal médio das coortes do estudo foi ≥ 35 kg/m² e os 34 estudos incluindo participantes com IMC basal médio < 35 kg/m² (71% vs 72%, respectivamente).¹⁹

Remissão do Diabetes Mellitus 2

A definição mais amplamente aceita para a remissão do DM2 surgiu de um consenso de especialistas multidisciplinares da American Diabetes Association (ADA) em 2009. Após abordar os desafios implicados na definição da cura ou remissão do DM2, esta foi estabelecida baseada em três critérios: glicemia abaixo da faixa diabética, ausência de tratamento e sustentabilidade ao longo do tempo. Especificamente, desde que não haja tratamento medicamentoso em andamento, a remissão do diabetes foi definida como: completa, quando a normoglicemia é restaurada (HbA1c $< 5,7\%$, FPG < 100 mg/dL) por pelo menos 1 ano; parcial, quando os índices glicêmicos caem na faixa pré-diabética (HbA1c 5,7–6,4%, FPG 100–125 mg/dL) por pelo menos 1 ano; e prolongada, definida como uma remissão completa de pelo menos 5 anos de duração.

Em um estudo prospectivo baseado em Utah, Adams et al. examinaram os efeitos do RYGB entre 1.146 indivíduos com pelo menos obesidade grau II (418 RYGB, 417 controles que buscaram, mas não foram submetidos à cirurgia, 321 controles selecionados de uma amostra de base populacional, 88, 93 e 88 com DM2 no início do estudo, respectivamente). No final do acompanhamento de 6 anos, os participantes do braço RYGB perderam uma média de 27,7% de seu peso corporal inicial em comparação com um ganho de 0,2% e 0% para os dois grupos de controle. Usando a normalização dos valores de FPG e HbA1c na ausência de tratamento antidiabético como critério de remissão do diabetes, os autores relataram taxas de remissão do DM2 de 75% e 62% em 2 e 6 anos após a cirurgia para o braço tratado cirurgicamente, significativamente maiores do que os observados nos grupos de controle. Um estudo retrospectivo anterior do mesmo grupo examinou o efeito do RYGB em vários resultados a longo prazo em uma coorte de 7.925 pacientes submetidos ao RYGB e um número igual de controle não tratado de obesos mórbidos pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). Após um acompanhamento médio de 7,1 anos, os autores relataram uma redução de 92% nas mortes relacionadas ao diabetes em pacientes operados.¹

Ao considerar a cirurgia para um paciente com DM2 como uma opção potencialmente curativa, seria de grande importância determinar as características pré-operatórias que poderiam prever com segurança a remissão do diabetes após a cirurgia: idade mais jovem, duração mais curta do DM2, sem uso de agentes antidiabéticos orais ou tratamento com insulina na linha de base, melhor controle glicêmico pré-operatório e IMC de linha de base mais alto. A remissão durável e a ausência de recorrência foram observadas mais comumente entre pacientes de idade mais jovem e aqueles tratados apenas com dieta ou agentes antidiabéticos orais, enquanto o reganho de peso foi um preditor significativo, embora fraco, de recorrência de DM2.¹

Recaída do Diabetes Mellitus 2 Após Cirurgia Bariátrica

Estudos observacionais mostram que a sustentabilidade dos efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica no diabetes tipo 2 é altamente variável. O diabetes tipo 2 recorre 3 a 15 anos após a cirurgia em 30% a 50% dos pacientes que inicialmente experimentaram remissão. Usando análises retrospectivas de prontuários eletrônicos de 4.434 pacientes, Arterburn et al mostraram que a remissão do diabetes tipo 2 ocorreu em 68% dos indivíduos dentro de 5 anos da cirurgia. Dos 2.254 pacientes que tiveram remissão do diabetes tipo 2, 35% recaíram dentro de 5 anos da remissão inicial, com um tempo médio de recidiva após a cirurgia de 8,3 anos. Os fatores associados à recaída incluíram níveis pré-operatórios de A1C acima de 6,5%, uso prévio de insulina e maior duração do diabetes tipo 2. Os IMCs pré-operatórios não previram remissão ou recaída do diabetes tipo 2 e, curiosamente, o reganho de peso após RYGB não foi um preditor de recaída.⁵

Os fatores de risco para recidiva do diabetes tipo 2 após cirurgia são indicadores de baixa função das células beta: maior duração do diabetes tipo 2, uso de insulina, controle inadequado do diabetes e níveis mais elevados de A1C no pré-operatório. Além disso, menor perda de peso após a cirurgia e/ou maior reganho de peso foram associados à recaída do diabetes em alguns, mas não em todos os estudos. Ao induzir a perda de peso sustentada, esses procedimentos melhoram significativamente o controle do diabetes e parecem alterar a trajetória da doença sem resultar em uma cura permanente.⁵

Apesar das taxas de recaída significativas, o diabetes tipo 2 após a BS parece retornar de forma menos grave, e os pacientes requerem menos insulina e menos medicamentos orais para alcançar o controle. Além disso, aqueles com diabetes tipo 2 submetidos a BS experimentaram o benefício de resultados microvasculares reduzidos. O diabetes tipo 2 representa um enorme fardo para os pacientes, de modo que a remissão do diabetes tipo 2, mesmo por tempo limitado, pode contribuir para o aumento sustentado da qualidade de vida observado após a cirurgia.⁵

Risco e Benefício da Cirurgia Bariátrica

Embora a CB possa ter inúmeros benefícios, todos os procedimentos cirúrgicos e tratamentos médicos estão associados a riscos. O preparo rigoroso dos pacientes, o desenvolvimento de centros de excelência e a natureza eletiva da CB, agora realizada quase por via laparoscópica, reduziram a mortalidade e as complicações. A mortalidade pós-operatória em 30 dias a curto prazo e a mortalidade a longo prazo associada ao procedimento cirúrgico é muito baixa, inferior a 1% para todos os procedimentos.⁵

Os principais fatores de risco para complicações relacionadas a RYGB incluem: sexo

masculino, tabagismo, idade avançada, maior IMC, aumento do número de comorbidades, tipo de procedimento e tempo operatório prolongado. Felizmente, nas últimas duas décadas, o risco geral desses procedimentos diminuiu como resultado do aumento da experiência e treinamento cirúrgicos, uso de abordagens laparoscópicas, melhoria dos cuidados peri e pós-operatórios e requisitos obrigatórios de qualidade e relatórios.

Uma meta-análise de 2007 relatou uma taxa de mortalidade total em 30 dias de 0,28% e uma taxa de mortalidade de 30 dias a 2 anos de 0,35% para cirurgia metabólica. Além disso, os dados do banco de dados de amostras de pacientes internados dos EUA mostraram um risco estável de 0,1% de morte hospitalar. A causa mais comum de morte é o tromboembolismo venoso, seguido por outros eventos cardiopulmonares e complicações de vazamentos gastrointestinais.

As deficiências nutricionais estão entre as principais complicações a longo prazo, principalmente após BGRY, resultantes de ingestão inadequada, má absorção ou ambas. Muitas deficiências de micronutrientes, especialmente vitamina D, cálcio e ferro, são prevalentes no pré-operatório em pacientes com obesidade e provavelmente persistirão ou irão apresentar piora no pós-operatório. Também é descrita anemia em até três quartos de todos os casos, sendo causada principalmente por deficiências de ferro e vitamina B₁₂, além da inflamação. Já no período pós-operatório, as principais deficiências são: folato, selênio, zinco, cobre e vitaminas A, B₁, B₂, B₆, C, D, E e K.¹⁰

CONCLUSÃO

A prevalência da obesidade é crescente nas últimas décadas, atingindo taxas alarmantes em todo o mundo. Como consequência direta, há significativo aumento na carga global de suas comorbidades associadas, havendo destaque para o diabetes mellitus 2. Os tratamentos para obesidade incluem intervenções no estilo de vida e farmacoterapia, mas evidências indicam que estas medidas são insuficientes para melhora da saúde e qualidade a longo prazo. Diante do exposto, cresce o enfoque sobre a cirurgia bariátrica, meio mais eficaz de obter perda de peso substancial e duradoura neste perfil de paciente. Ensaios randomizados demonstraram sua superioridade sobre o tratamento médico isolado na obtenção de um melhor controle glicêmico, com redução na hemoglobina glicada, aumento da sensibilidade à insulina e na concentração de incretinas circulantes, além de melhora na função das células beta. Muitos pacientes com diabetes mellitus 2 submetidos a cirurgia bariátrica, principalmente o by-pass gástrico em Y de Roux, experimentaram sua remissão completa, formalmente definido como hemoglobina glicada normal ou glicemia de jejum sem necessidade de antidiabéticos por um ano.

Como a melhora do diabetes tem início dentro de dias a semanas, enquanto a perda de peso ocorre de forma muito mais gradual, outros mecanismos de benefício metabólico são sugeridos, como restrição calórica, aumento da entrega de nutrientes ao intestino delgado distal, aumento das incretinas circulantes, aumento das concentrações de ácidos biliares e alterações no microbioma intestinal, favorecendo melhorias no metabolismo da glicose. Entretanto, estas vias ainda não são totalmente esclarecidas, sendo necessária maior elucidação. Independente do

grau de compreensão, a cirurgia bariátrica é associada a uma diminuição na taxa de incidência de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes, assim como a mortalidade, mesmo quando a remissão completa não é alcançada. Outra evidência que merece destaque é a redução do risco do desenvolvimento de DM2 após a intervenção.

Diante dos benefícios clínicos evidentes, e do pequeno risco, mas existente, dos efeitos adversos a curto e longo prazo das modalidades cirúrgicas mais utilizadas para o controle do diabetes, deixam poucos questionamentos sobre o perfil da relação risco-benefício da cirurgia bariátrica para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Todavia, algumas lacunas permanecem pouco elucidadas, como o benefício da mesma em pacientes com IMC < 35kg/m², apesar do grande consenso; e de um acompanhamento longitudinal a longo prazo dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Tsilingiris D, Koliaki C, Kokkinos A. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery: Fact or Fiction? *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 30;16(17):3171. doi: 10.3390/ijerph16173171. PMID: 31480306; PMCID: PMC6747427.
2. Albert KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007; 24:451-63.
3. Ceneviva, R., Viegas-Silva, M. M., dos Santos, J. S., Júnior, W. S., Castro, O., & Júnior, S. (2011). Evidências e dúvidas sobre o tratamento cirúrgico do diabetes tipo 2. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 44(4), 402-413.
4. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med*. 2001; 345:790-7.
5. Shah A, Laferrère B. Diabetes after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes*. 2017 Aug;41(4):401-406. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.12.009. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28457649; PMCID: PMC5875725.
6. Geloneze, B. (2011). Diabetologia intervencional: uma nova abordagem para o tratamento cirúrgico do diabetes tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(6), 357-358.
7. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018 Feb;61(2):257-264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29224190; PMCID: PMC6448954.
8. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724-37
9. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995; 222:339-50.
10. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 13;71(6):670-687. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.014. PMID: 29420964.
11. Cătoi AF, Pârvu A, Mureșan A, Busetto L. Metabolic Mechanisms in Obesity and Type 2

- Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery. *Obes Facts*. 2015;8(6):350-63. doi: 10.1159/000441259. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26584027; PMCID: PMC5644813.
12. Taylor R. Diabetes tipo 2: etiologia e reversibilidade. *Cuidados Diabéticos*. 2013; 36 :1047-1055.
 13. Taylor R. Patogênese do diabetes tipo 2: traçando a rota inversa da cura à causa. *Diabetologia*. 2008; 51 :1781-1789
 14. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Dec 4;19(12):156. doi: 10.1007/s11892-019-1269-4. PMID: 31802258; PMCID: PMC7522929.
 15. Jackson HT, Anekwe C, Chang J, Haskins IN, Stanford FC. The Role of Bariatric Surgery on Diabetes and Diabetic Care Compliance. *Curr Diab Rep*. 2019 Nov 14;19(11):125. doi: 10.1007/s11892-019-1236-0. PMID: 31728654; PMCID: PMC7205514.
 16. Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, Kokkinos A. The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord*. 2017 Aug 10;17(1):50. doi: 10.1186/s12902-017-0202-6. PMID: 28797248; PMCID: PMC5553790.
 17. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ*. 2014 Aug 27;349:g3961. doi: 10.1136/bmj.g3961. PMID: 25164369; PMCID: PMC4707708.
 18. Bull Rasmussen IK, Petersen SS, Juel J, Hansen MR, Andersen NH, Pareek M. [Reduced risk of diabetes and cardiovascular disease after bariatric surgery]. *Ugeskr Laeger*. 2018 Jun 25;180(26):V10170782. Danish. PMID: 29938643.
 19. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Preditores de remissão do diabetes mellitus em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica: o IMC ou a escolha do procedimento importam? Uma meta-análise. *Ann Surg*. 2015; 261 :459-467. doi: 10.1097/SLA.0000000000000863.

FATOR V DE LEIDEN: PREVENÇÃO E ABORDAGEM DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

*FACTOR V LEIDEN: PREVENTION AND APPROACH OF VENOUS
THROMBOEMBOLISM*

Jhony X. Eller¹; Carlos P. Nunes²

¹Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO. tccmed@unifeso.edu.br.

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A mutação do Fator V de Leiden (FVL) é considerada a trombofilia hereditária mais recorrente em indivíduos com tromboembolismo venoso (TEV), aumentando o risco de formação de coágulos a partir de uma resistência à proteína C ativada. Muitas vezes, os portadores de FVL têm fatores de risco adicionais que contribuem para o desenvolvimento de coágulos venosos, sendo considerado incomum o desenvolvimento de trombose na ausência destes.

OBJETIVOS: Elaborar o manejo de eventos tromboembólicos para indivíduos diagnosticados com a mutação para fator V de Leiden. **MÉTODOS:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, na qual 15 artigos foram selecionados de acordo com o recurso MeSH Database do PubMed.

DISCUSSÃO: Apenas uma pequena porcentagem de indivíduos com FVL desenvolverá TEV ao longo da vida e, em geral, o manejo inicial do TEV não é diferente da população normal. A testagem para condições de trombofilia em pacientes com o primeiro episódio de TVP ou embolia pulmonar é desencorajado, sendo indicado apenas em situações específicas. A duração da terapia de anticoagulação deve ser determinada em bases clínicas e de forma individualizada, com atenção às circunstâncias e fatores relacionados ao evento desencadeante. Na ausência de uma história de trombose, a anticoagulação de longo prazo não é recomendada rotineiramente para indivíduos assintomáticos que são heterozigotos para a variante de Leiden. **CONCLUSÃO:** mesmo com uma limitação de estudos sobre o caso, as pesquisas recomendaram contra a testagem e anticoagulação profilática rotineira para pessoas com FVL, devendo esses indivíduos serem abordados de forma individualizada para a tomada de decisões em sua abordagem clínica.

Descritores: Trombose Venosa; Deficiência do Fator V; Trombofilia; Tromboembolismo.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: The Factor V Leiden (FVL) mutation is considered the most recurrent hereditary thrombophilia in individuals with venous thromboembolism (VTE), increasing the risk of clot formation from activated protein C resistance. Often, people with FVL have additional risk factors that contribute to the development of venous clots, and it is considered

uncommon for thrombosis to develop in the absence of these. **OBJECTIVES:** Elaborate an appropriate management of thromboembolic events for individuals diagnosed with factor V Leiden mutation. **METHODS:** This work consists of a literature review, in which 15 articles were selected according to PubMed's MeSH Database resource. **DISCUSSION:** Only a small percentage of individuals with FVL will develop VTE throughout their lives and, in general, the initial management of VTE is no different from the normal population. Testing for thrombophilic conditions in patients with first-episode DVT or pulmonary embolism is discouraged and is indicated only in specific situations. The duration of anticoagulation therapy should be determined on a clinical basis and on an individual basis, taking into account the circumstances and factors related to the triggering event. In the absence of a history of thrombosis, long-term anticoagulation is not routinely recommended for asymptomatic individuals who are heterozygous for variant Leiden. **CONCLUSION:** even with a limitation of case studies, research has recommended against routine prophylactic testing and anticoagulation for people with FVL, and these individuals should be approached individually for decision-making in their clinical approach. **Keywords:** Venous Thrombosis; Factor V Deficiency; Thrombophilia; Thromboembolism.

INTRODUÇÃO:

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição patológica de etiologia multifatorial, influenciada por uma variedade de fatores de risco, que podem ser tanto adquiridos, quanto genéticos.¹ Trata-se da terceira causa mais comum de mortalidade de origem vascular em todo o mundo e compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar. Menos frequentemente, a trombose pode afetar outros sítios venosos, incluindo os membros superiores, seios venosos cerebrais e veias mesentéricas, renais e hepáticas.²

Para o desenvolvimento de TEV, estão envolvidos fatores de risco que podem ser divididos entre aqueles que promovem estase venosa, os que influenciam no aumento da coagulabilidade sanguínea e fatores que causam agressão endotelial (conhecidos como “tríade de Virchow”).² Quanto aos estados de hipercoagulabilidade, existem múltiplos defeitos trombofílicos hereditários que podem estar envolvidos nesse processo, incluindo mutação de protrombina G20210A, deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e a mutação do fator V de Leiden (FVL)¹, sendo este último o foco do presente estudo.

A mutação FVL heterozigótica consiste na trombofilia hereditária mais comum na população de origem europeia, numa prevalência estimada de 5%, sendo menos comum ou raro em outros grupos étnicos. É considerada a trombofilia hereditária mais recorrente naqueles indivíduos com TEV (prevalência de aproximadamente 20% no primeiro episódio).^{3,4} O genótipo heterozigoto aumenta o risco de trombose ao longo da vida em 7 vezes, enquanto que o homozigoto (raro) aumenta o risco em cerca de 80 vezes. Esse risco trombótico sofre uma importante influência de outros fatores de risco genéticos ou ambientais. Apesar do risco de TEV, não há evidências clínicas de que o perfil heterozigoto FVL aumente a mortalidade geral.^{2,4}

Do ponto de vista fisiopatológico, o FVL causa resistência à proteína C ativada (PCA),

a partir de uma mutação pontual do fator V da cascata de coagulação, que resulta na eliminação do local de clivagem do fator V no fator Va. A proteína C ativada, com seu cofator proteína S, fisiologicamente inativa os fatores Va e VIIIa para fornecer um importante sistema anticoagulante fisiológico, além de também promover indiretamente a fibrinólise. Assim, com a resistência à PCA, esta não consegue se ligar e inativar o fator Va, que permanece em sua forma ativa, aumentando o risco de formação de coágulos. Dessa forma, a resistência a PCA causada por FVL atualmente representa a predisposição hereditária mais comum conhecida para TEV, especialmente em mutações homozigóticas ou pseudo-homozigotas.^{2,4,5}

Evidências sugerem que a variante de Leiden heterozigótica tem um efeito modesto no risco de trombose recorrente após o tratamento inicial de um primeiro TEV.⁶ Além disso, o FVL é uma condição genética autossômica dominante que exibe penetrância incompleta, o que significa que nem todas as pessoas que têm a mutação desenvolverão a doença.⁵ Portanto, a expressão clínica de trombofilia do fator V Leiden é influenciada pelos seguintes aspectos:

- A expressão genética do FVL (os heterozigotos têm um risco ligeiramente aumentado de trombose venosa; homozigotos têm um risco trombótico muito maior)
- Distúrbios trombofílicos genéticos coexistentes, que têm um efeito supraditivo no risco trombótico geral. Doenças trombofílicas adquiridas como a síndrome do anticorpo antifosfolípideo, distúrbios mieloproliferativos, hemoglobinúria paroxística noturna e níveis aumentados de fatores de coagulação exercem o mesmo papel.^{1,6}
- Fatores de risco circunstanciais, incluindo, gestação, presença de cateter venoso central, viagens prolongadas, longos períodos de imobilidade, malignidade, hospitalização, uso de anticoncepcional oral combinado (ACO) e outros anticoncepcionais combinados, terapia de reposição hormonal oral (TRH), moduladores seletivos do receptor de estrogênio, obesidade, lesão em membros inferiores e idade avançada.^{3,6,7,8}

Ao reforçar o caráter patogênico multifatorial do TEV, que envolve a interação entre a genética e exposições ambientais, observa-se que muitas vezes, os portadores de fator V Leiden têm fatores de risco adicionais (um ou mais dos supracitados) que contribuem para o desenvolvimento de coágulos venosos, e é considerado incomum o desenvolvimento de trombose na ausência destes. Tais fatores aumentam o risco de doenças venosas trombóticas em indivíduos normais também, porém com maior intensidade em pessoas com fator V de Leiden.³ Por outro lado, a associação entre FVL e tromboembolismo arterial permanece controversa e é provável que seja pequena, se presente. Frisa-se ainda que o FVL não foi associado a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral incidente.^{2,9}

A confecção do presente estudo se justifica pela alta prevalência de mutação de Fator V de Leiden, eventos trombóticos venosos e dos fatores de risco modificáveis intensificadores desta relação, com o intuito de, a partir de umnexo causal estabelecido entre ambos, buscar formas de profilaxia farmacológica e/ou comportamentais que possam reduzir a morbimortalidade de indivíduos portadores desta trombofilia hereditária.

OBJETIVOS:

Primário:

Elucidar a profilaxia mais adequada de eventos tromboembólicos para indivíduos diagnosticados com a mutação para fator V de Leiden.

Secundários:

1. Discutir as bases fisiopatológicas envolvidas na relação entre a mutação do Fator V de Leiden e o desenvolvimento de tromboembolismo venoso;
2. Elaborar um manejo apropriado para pacientes com FVL em um primeiro episódio de TEV;
3. Avaliar a necessidade de anticoagulação profilática a longo prazo em portadores da mutação fator V de Leiden;
4. Explorar a abordagem de pacientes com FVL expostas a condições de hiperestrogenismo (ACO e gestação).

MÉTODOS:

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, na qual todos os artigos foram selecionados de acordo com o recurso MeSH Database do PubMed. Os termos para a pesquisa foram previamente consultados na plataforma DECS, sendo utilizados: Thromboembolism, Thrombosis, Thrombotic, Thrombophilia, Hereditary e Factor V Leiden. Os filtros utilizados foram “textos completos gratuitos” e “artigos publicados nos últimos 10 anos”, havendo um total de 3,322 resultados. Como critérios de inclusão e exclusão, foram levados em consideração a abrangência do trabalho e sua relação com os descritores escolhidos, havendo preferência por aqueles que abordavam especificamente o tema “Fator V de Leiden” e/ou a “prevenção de tromboembolismo”. Diante disso, foram selecionados 15 artigos.

DISCUSSÃO:

Apenas uma pequena porcentagem de indivíduos com FVL desenvolverá TEV ao longo da vida, com um risco aproximado de 5% para aqueles heterozigotos na população em geral e até 20% em famílias trombofílicas. Dessa forma muitos indivíduos com a mutação nunca apresentarão um episódio tromboembólico e, por isso, a decisão sobre a redução do risco (primário, secundário e prevenção de recorrência) requer muita perspicácia clínica.² Além disso, evidências sugerem que mesmo heterozigotos combinados ou mutação homozigótica simples do FVL não parecem acarretar um risco relevante de recorrência de TEV e que o risco de TEV se tornaria substancial apenas entre os raros casos de mutações homozigóticas compostas desses polimorfismos.¹⁰

Testagem para FVL

Em geral, o manejo inicial de tromboembolismo venoso em pacientes com trombofilias hereditárias não é diferente daquele em qualquer outro paciente apresentando um quadro de tromboembolismo.³ Com base nesses dados, a testagem para condições de trombofilia em pacientes

diagnosticados com o primeiro episódio de TVP ou embolia pulmonar (EP) é desencorajado pelas diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia⁵, pois é caro e sem benefício clinicamente significativo. O teste para FVL seria propriamente indicado para indivíduos com tromboembolismo venoso nas seguintes condições:^{5,11}

- TEV em indivíduos com menos de 50 anos
- TEV em locais atípicos, como em veias viscerais
- Trombose arterial inexplicada
- Um histórico familiar importante de trombofilia
- Em um paciente hospitalizado que desenvolve TEV apesar de estar em anticoagulação profilática, sem outra explicação definitiva para TEV
- Tromboembolismo venoso recorrente inexplicado

A probabilidade pré-teste de positividade para FVL provavelmente será menor ao testar a população geral em comparação com o teste de populações de pacientes selecionadas (por exemplo, pacientes com TEV).¹² O teste geralmente não é realizado após um primeiro episódio, especialmente se for provocado ou ocorrer em pessoas com mais de 50 anos de idade.⁵

O FVL pode ser diagnosticado por análise de mutação (teste de DNA) ou um teste de coagulação funcional para resistência a APC.⁵ A mutação pode ser detectada diretamente por teste genético de sangue periférico em células mononucleares, porém este método é relativamente demorado e caro.³ No momento, a abordagem mais econômica seria testar primeiro a resistência a PCA usando um ensaio de coagulação de segunda geração – o teste de sensibilidade PCA modificado.¹² Este teste é quase 100% sensível e específico para o FVL, em contraste com o de primeira geração, ou clássico, teste de sensibilidade à PCA, que carecia de especificidade e sensibilidade para ele. Esta modificação também permite a testagem de pacientes em uso de anticoagulantes ou que têm tempos de tromboplastina parciais aumentados anormais por deficiências de fatores de coagulação.^{3,12}

Um resultado positivo no teste de sensibilidade PCA modificado deve ser confirmado por um teste genético direto para a mutação do FVL, além disso, o teste genético é indicado para aqueles com história familiar de FVL. Também é preferido para membros de uma família trombofílica, pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípideo ou aqueles que precisam estar em uso de anticoagulante.^{5,12} Um ensaio de resistência PCA é desnecessário se um teste genético direto é usado inicialmente.³

Em um estudo envolvendo a população idosa, o teste para trombofilia genética não influenciou o manejo médico em 77% dos pacientes testados. Assim, dados os altos custos dos testes e sua suposta falta de benefício, o teste de trombofilia genética não é útil em pacientes idosos com primeiro tromboembolismo venoso não provocado.¹⁰

Em conclusão, a identificação de risco genético em um paciente assintomático por meio de testes de trombofilia raramente afeta a prática clínica. Por outro lado, os estudos genéticos ganham valor clínico principalmente devido à sua forte interação com certos fatores de risco adquiridos, incluindo terapia com estrogênio e gravidez.²

FVL e Fatores de Risco Adquiridos

Embora se possa diagnosticar trombofilias hereditárias em um número substancial de pacientes com TEV, a relação entre sua presença, o risco de recorrência e as decisões sobre a duração da anticoagulação não é bem estabelecida.¹ Assim, a capacidade de prever TEV recorrente não é substancialmente melhorada pelo teste de trombofilia, e a profilaxia de TEV na maioria dos casos não é realizada com base na detecção do fator V Leiden. A duração da terapia de anticoagulação para pacientes com TEV deve ser determinada em bases clínicas e de forma individualizada, com atenção às circunstâncias e fatores relacionados ao evento desencadeante, em vez de fatores genéticos subjacentes.²

Pequenos números de pacientes com FVL homozigoto e FVL heterozigoto composto impedem conclusões definitivas sobre o risco de recorrência. Existem relatos conflitantes na literatura sobre se essas condições levam ao aumento da recorrência e são uma indicação para anticoagulação de longo prazo. Além disso, a identificação de trombofilia não parece afetar a eficácia dos anticoagulantes tradicionais.²

De fato, a presença ou ausência de fatores de risco desencadeantes transitórios provou ser o determinante mais importante do risco de recorrência de TEV. Assim, uma atenção especial aos fatores de risco transitórios adquiridos para TEV permanece primordial, pois eles geralmente têm demonstrado ter mais peso prognóstico do que as trombofilias hereditárias, sendo considerado incomum que pacientes com FVL desenvolvam TEV na ausência destes.¹ São eles: idade avançada, cirurgia, obesidade, viagens prolongadas, longos períodos de imobilidade, hospitalização, uso de ACO ou TRH, malignidade,³ presença de outras condições trombofílicas adquiridas concomitantes, como síndrome do anticorpo antifosfolípideo, doenças reumatológicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, neoplasias mieloproliferativas, síndrome nefrótica e hemoglobinúria paroxística noturna.¹

Estes fatores aumentam o risco de doenças venosas trombose em indivíduos normais também, mas mais ainda em pessoas com fator V de Leiden.³ A maioria dessas condições pode ser diagnosticada com uma história completa, exame físico, avaliação laboratorial, incluindo hemograma completo, análises químicas, incluindo painéis renais e hepáticos, juntamente com urinálise para proteína, radiografia de tórax e rastreamento de câncer apropriado para a idade.¹

Por outro lado, a história familiar é um indicador importante de risco de um primeiro evento tromboembólico venoso, independentemente de outros fatores de risco identificados. O risco de um primeiro evento é duas a três vezes maior em pessoas com histórico familiar de trombose em um parente de primeiro grau. Naqueles com fator V Leiden, o risco de TEV é três a quatro vezes maior se houver uma história familiar positiva. O risco é ainda cinco vezes maior em portadores do FVL com uma história familiar de tromboembolismo venoso antes dos 50 anos e 13 a 18 vezes mais naqueles com mais de um membro da família afetado.^{3,6}

Na população feminina, cabe destacar dois fatores de risco adicionais para TEV que merecem atenção, o uso de anticoncepcionais combinados orais (ACO) e a gestação. Ambos por si só estão associados a um aumento do risco de TEV, que se mostra mais pronunciado em mulheres com trombofilia hereditária.⁷ Após um TEV associado à exposição ao estrogênio exógeno ou à

gravidez, o risco de TEV recorrente é significativamente elevada em qualquer situação futura em que a exposição ao estrogênio seja aumentada, como com o uso futuro de ACO, terapia de reposição hormonal e qualquer gravidez futura.²

FVL e ACO

Os ACO contendo etinilestradiol e um progestagênio estão associados a um risco aumentado de TEV, pois induzem alterações na coagulação, anticoagulação e fibrinólise em direção pró-trombótica, modificando o equilíbrio hemostático. Estas mudanças têm mais impacto em mulheres que já estão em maior risco de TEV, por doenças trombofílicas hereditárias pré-existentes.⁷ Atualmente, as recomendações da OMS afirmam que o uso de ACO em mulheres com trombofilias hereditárias é associada a um risco inaceitável para a saúde.¹¹

Em usuárias de ACO, FVL aumenta o risco de TEV em 6 vezes, enquanto a trombofilia grave (dupla heterozigose e homozigose de FV Leiden) aumenta o risco 7 vezes. Com base no alto risco aditivo de TEV, recomenda-se evitar o uso de ACO em mulheres assintomáticas com doença hereditária grave conhecida.⁷

Triagem e identificação podem ser úteis em mulheres assintomáticas de famílias com doença grave conhecida. No entanto, o teste negativo pode dar uma sensação falsa de segurança, porque parentes do sexo feminino sem tais deficiências também têm um risco marcadamente aumentado de TEV relacionado a ACO em comparação com a população geral. Ainda, a vantagem potencial é que o teste torna possível identificar os membros da família afetados nos quais o risco de primeiro TEV pode ser reduzido por medidas preventivas como evitando o uso de ACO.⁷ No entanto, as diretrizes atuais, incluindo a OMS, recomendam contra o rastreamento universal de mulheres assintomáticas, devido à baixa prevalência de trombofilia e ao alto custo do rastreamento.¹¹

Desta forma, mulheres homozigotas, independentemente de uma história de TEV, devem evitar contracepção contendo estrogênio e TRH, enquanto que aquelas heterozigotas, recomenda-se evitar ACO ou TRH especialmente se história de TEV. Mulheres assintomáticas heterozigotas para a variante de Leiden devem ser aconselhadas sobre os riscos de contracepção contendo estrogênio e uso de TRH e devem ser encorajados a considerar formas alternativas de contracepção e controle dos sintomas da menopausa. A opção pelo uso de anticoncepcionais orais deve evitar progestágenos de terceira geração e outros com maior risco trombótico.⁶ Alternativas adequadas para contracepção que têm eficácia adequada são comprimidos somente de progestagênio inibidores da ovulação, dispositivos intrauterinos (DIU) contendo levonorgestrel e DIU de cobre contendo pelo menos 300 mm² de cobre.⁷

A escolha de terapia de reposição hormonal de curto prazo para sintomas graves da menopausa deve usar uma preparação transdérmica de baixa dosagem, que tem um risco trombótico menor do que as formulações orais.⁶

Quando nenhum outro risco está presente (por exemplo, história familiar), o uso de ACO pode ser oferecido às mulheres com heterozigose para FVL quando anticoncepcionais alternativos confiáveis não são tolerados, pois nessa situação o aumento do risco de TEV relacionado à gravidez supera o risco associado ao ACO. Nessas mulheres com trombofilia leve, os ACOs que conferem o menor risco de TEV seriam recomendados como a primeira escolha (ou seja, ACO

contendo levonorgestrel, norgestimato ou noretisterona com uma dose baixa de etinilestradiol [35 microgramas ou menos]).⁷

A profilaxia de TEV em pacientes que optam por continuar com ACO ou terapia de reposição hormonal após um primeiro evento de TEV é manter a terapia de anticoagulação durante todo o período de exposição ao estrogênio exógeno.²

FVL e Gestação

Em caso de gestação, sabe-se que o TEV é uma das principais causas de morbimortalidade relativa neste período, que aumenta, por si só, o risco tromboembólico em mulheres em 6 vezes em comparação com a idade controles correspondentes. A presença de trombofilia hereditária então aumenta o risco de TEV na gravidez em até 34 vezes, especialmente em mulheres com a forma homozigota. Para mulheres com heterozigose do FVL, o risco absoluto foi levemente aumentado e limitado a mulheres com história familiar positiva. Destaca-se que a maioria dos TEV ocorre no período pós-parto e o risco absoluto de TEV associado à gravidez foi maior para não portadores em estudos familiares em comparação com não portadores em estudos não familiares.⁸

Todas as mulheres com trombofilia hereditária devem ser submetidas a avaliação de risco individualizada para basear as decisões sobre anticoagulação em número e tipo de defeitos trombofílicos, fatores de risco coexistentes e história pessoal e familiar de trombose.⁶ A mutação homozigótica do fator V Leiden deve ser considerada trombofilia de alto risco para mulheres grávidas se sugere a profilaxia usando heparinas de baixo peso molecular (HBPM) tanto no pré-parto quanto período pós-parto. Para estas mulheres, a profilaxia da trombose pode ser considerada especialmente para aquelas com história familiar e fatores de risco adicionais para TEV.⁸ Por outro lado, para mulheres com fator V Leiden heterozigótica, sugere-se apenas vigilância clínica, mesmo com história familiar positiva de TEV.⁵

Pacientes com história prévia de TEV estão em risco de TEV na gravidez e justificam a consideração de tromboprofilaxia.² Não se devem usar os novos anticoagulantes orais diretos ou mesmo a varfarina durante a gestação e amamentação devido à ausência de dados sobre segurança fetal e neonatal; estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva.^{5,6}

A anticoagulação profilática durante a gravidez é recomendado para todas as mulheres:

- Com história de TEV não provocado, incluindo heterozigotos para a variante de Leiden. A HBPM deve ser administrada durante a gravidez, seguida por um curso de anticoagulação pós-parto de seis semanas;⁵
- Heterozigoto para FVL com TEV em gravidez anterior ou trombose relacionada ao estrogênio que também apresentam risco aumentado de recorrência.⁶

A anticoagulação profilática durante a gravidez é sugerida para mulheres assintomáticas que:

- São homozigotos para a variante de Leiden;
- São duplo heterozigotos para a variante de Leiden
- Têm outros defeitos trombofílicos combinados;
- Também tem um histórico familiar positivo para TEV.⁶

Todas as mulheres com uma variante de Leiden devem ser avisadas sobre potenciais

complicações trombóticas e aconselhadas sobre os riscos e benefícios da anticoagulação durante a gravidez.⁶ Durante o período pós-parto, para a prevenção de TEV, um curso de profilaxia com HPBM de seis semanas pós-parto é recomendado para:

- Todas as mulheres heterozigotas para a variante de Leiden com história prévia de TEV;
- Mulheres heterozigotas para a variante de Leiden e uma história familiar positiva de TEV;
- Todas as mulheres homozigotas assintomáticas.⁶

Para mulheres com TVP/EP agudo durante a gestação, independente de trombofilia de base, recomenda-se HBPM durante toda a gestação e até 6 semanas após o parto, especialmente em mulheres que amamentam.⁵

FVL e COVID

Atualmente, uma outra importante variante a ser levada em consideração é a infecção pelo novo coronavírus, tendo em vista que a COVID-19, por si só está associada a um estado de hipercoagulabilidade, e pacientes infectados com fatores de risco adicionais têm pior evolução.¹³ Vários mecanismos contribuem para a taxa incomumente alta de TEV observada em pacientes com COVID-19, incluindo lesão endotelial direta em vasos pulmonares, a liberação de citocinas pró-trombóticas e diminuição da fibrinólise. Além desses fatores específicos da doença, os pacientes admitidos com suspeita ou confirmação de COVID-19 são hipóxicos e podem ser solicitados a limitar sua deambulação para fins de controle de infecção, ambos fatores de risco potentes para TEV.²

Considera-se que a alteração mais significativa nos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19 é a elevação D-dímero, sugerindo aumento da produção de trombina e ativação da fibrinólise, o que demonstra o alto risco de trombose. Dessa forma, o, mesmo que ainda careçam de estudos que relacionem a doença causada pelo novo coronavírus aos distúrbios genéticos trombofílicos, a infecção de forma isolada já se mostra um importante fator de risco para trombose, e estima-se que uma conduta mais cautelosa deva ser levada em consideração em pacientes com FVL.^{2,13}

Assim, para pacientes com COVID-19, é aconselhável oferecer anticoagulação profilática com HBPM o mais cedo possível para prevenir eventos trombóticos e neutralizar a influência pró-inflamatória de citocinas e outros fatores.¹³

Tratamento do TEV em Pacientes com FVL

Pacientes que tiveram um episódio de tromboembolismo venoso devem ser tratados com anticoagulantes, e o manejo inicial daqueles com trombofilias hereditárias não é diferente do que em qualquer outro paciente.³ Para o tratamento inicial de TEV, as diretrizes atuais sugerem um novo anticoagulante oral (dabigatrana, edoxabana, rivaroxabana ou apixabana) em vez da varfarina devido ao menor risco de sangramento e maior conveniência. A HBPM é administrada antes da dabigatrana e da edoxabana, mas não antes da rivaroxabana ou apixabana.⁶

Os novos anticoagulantes orais podem oferecer mais vantagens do que desvantagens quando comparados aos antagonistas da vitamina K no tratamento e prevenção do TEV, como ação anticoagulante direta, início de ação rápido e confiável, segurança (menor incidência de sangramentos maiores), conveniência de uso, meia-vida curta, menor potencial para interações

alimentares e medicamentosas, monitoramento laboratorial não exigido rotineiramente, ampla janela terapêutica e tratamentos de dose fixa.¹⁴

Para pacientes não tratadas com um dos novos anticoagulantes orais, a administração de varfarina é iniciada concomitantemente com HBPM (exceto durante a gravidez) e monitorada com a razão normalizada internacional (INR).⁶ Uma meta de INR de 2,5 (intervalo terapêutico 2,0-3,0) fornece anticoagulação eficaz, mesmo em indivíduos homocigotos para a variante de Leiden.¹⁵ A terapia com HBPM e varfarina deve ser sobreposta por pelo menos cinco dias, e até que o INR esteja dentro da faixa terapêutica em duas medições consecutivas em dois dias.⁶

A duração do tratamento é baseada na avaliação dos fatores de risco que resultaram no evento trombótico e do risco de sangramento com os anticoagulantes. O risco de recorrência é determinado pelas circunstâncias clínicas do primeiro evento (provocado ou não), pela adequação do tratamento precoce e pelos fatores de risco individuais.^{3,6} Após um primeiro evento, algumas autoridades recomendam terapia anticoagulante por 6 meses. Um período mais curto (3 meses) é recomendado se houver fator de risco transitório (por exemplo, cirurgia, uso de ACO, viagens, gravidez, puerpério) e a trombose estiver confinada a veias ditais (como as veias da panturrilha).³

O fator V de Leiden não aumenta necessariamente o risco de recorrência de TEV em pacientes que têm um fator de risco transitório. Portanto, pessoas que são heterocigotas para esta mutação geralmente não precisam ser tratadas por toda a vida com anticoagulantes se eles tiveram apenas um episódio de TVP ou EP, dado o risco de sangramento associado à anticoagulação, a menos que eles tenham fatores de risco adicionais.^{3,6,11} As condições em que a anticoagulação indefinida pode ser necessária após uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios são:

- Eventos com risco de vida, como embolia pulmonar quase fatal
- Trombose da veia cerebral ou visceral
- Eventos trombóticos recorrentes
- Fatores de risco persistentes adicionais (por exemplo, neoplasia maligna ativa, paresia de extremidades e anticorpos antifosfolípidos)
- Trombofilias combinadas
- Homocigose para o fator V Leiden.³

Fator V Leiden por si só ou combinado com outras anormalidades trombofílicas não se associou a um maior risco de recorrência de TEV durante terapia com varfarina. Além disso, as evidências atuais sugerem que nenhum defeito trombofílico é um fator de risco clinicamente importante para recorrência de TEV após interrupção da terapia anticoagulante. Todos esses fatos indicam que os fatores clínicos são provavelmente mais importantes do que anormalidades laboratoriais em determinar a duração da terapia de anticoagulação.³

Um outro estudo de risco-benefício concluiu que o valor da anticoagulação além de 1 ano na prevenção de novos episódios trombóticos em pacientes com FVL com um primeiro episódio de TVP foi superado pelo risco de hemorragia. Os investigadores concluíram que a duração da anticoagulação deve exceder 3 meses após um primeiro episódio de trombose venosa idiopática.¹⁵

Além de estimar o risco de recorrência, os médicos também devem levar em consideração o risco de sangramento. A anticoagulação prolongada com apixabana na dose de tratamento (5 mg)

ou na dose tromboprolifática (2,5 mg) duas vezes ao dia reduziu o risco de TEV recorrente sem aumentar o risco de sangramento maior.¹¹

Profilaxia para TEV em Portadores Assintomáticos de FVL

O Fator V Leiden é apenas um dos muitos fatores de risco para TEV³ e, na ausência de uma história de trombose, a anticoagulação de longo prazo não é recomendada rotineiramente para indivíduos assintomáticos que são heterozigotos para a variante de Leiden porque o risco de sangramento com varfarina é maior do que o estimado risco de trombose.^{2,6} Como a trombose inicial nos pacientes heterozigotos para FVL ocorre na maioria dos casos em associação com outros fatores de risco circunstanciais, um curso curto de anticoagulação profilática durante a exposição a um estresse hemostático pode prevenir alguns desses episódios. No entanto, atualmente nenhuma evidência confirma o benefício da profilaxia primária para heterozigotos variantes de Leiden assintomáticos. Os fatores que podem influenciar as decisões sobre a indicação e a duração da anticoagulação incluem idade, histórico familiar e outros fatores de risco coexistentes.⁶

Se os portadores do FVL nunca tiveram um episódio tromboembólico, então não recebem anticoagulação rotineira. Em vez disso, eles devem ser aconselhados sobre como reduzir ou eliminar outros fatores que podem elevar seu risco de desenvolver um coágulo no futuro.³ Alguns fatores de risco, como genética ou idade, não são alteráveis, mas muitos podem ser controlados por medicamentos ou modificações no estilo de vida. Portanto, medidas e precauções gerais são recomendadas para minimizar o risco de trombose, como:³

- Perder peso (naqueles acima do peso), uma vez que a obesidade é provavelmente o fator de risco modificável mais comum para TEV.
- Evitar longos períodos de imobilidade (por exemplo, intercalando-os com caminhadas e alongamentos).
- Aumentar a ingestão hídrica, pois a desidratação contribui para a formação de trombos.
- O uso de meias elásticas com uma pressão elástica graduada em voos longos.
- Manter-se ativo e praticar exercícios regularmente por meio de atividades como caminhar, andar de bicicleta, ou nadar são úteis.
- Evitar o tabagismo e etilismo é fundamental.³

Heterozigotos variantes de Leiden selecionados que não requerem anticoagulação de longo prazo podem se beneficiar da avaliação antes da exposição a fatores de risco circunstanciais, como cirurgia ou gravidez.⁶ A tromboprolifaxia ainda pode ser recomendada para pacientes hospitalizados com doenças agudas, especialmente aqueles confinados ao leito com fatores de risco adicionais. Uma anticoagulação profilática é rotineiramente recomendada para pacientes submetidos a grandes cirurgias de alto risco, como um ortopédico, urológico, ginecológico, ou procedimento bariátrico.³

Dor, inchaço, vermelhidão de um membro, falta de ar inexplicável e dor no peito são os sintomas mais comuns de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. É crucial ensinar os pacientes com o fator V Leiden a reconhecer esses sintomas e para procurar atendimento médico precoce no caso de eles experimente qualquer um deles.³

Assim, as diretrizes para a profilaxia são baseadas em uma avaliação de risco individualizada

e não no estado de trombofilia. Aqueles indivíduos em anticoagulação de longo prazo requerem reavaliação periódica de seu curso clínico para confirmar que os benefícios da anticoagulação ainda continuam a superar o risco de sangramento.⁶

CONCLUSÃO:

A mutação do Fator V de Leiden, apesar de ser considerada uma trombofilia, a minoria dos indivíduos desenvolve TEV ao longo da vida e, por isso, a decisão acerca de uma abordagem profilática requer uma avaliação clínica cuidadosa, levando em conta principalmente fatores de risco externos para hipercoagulabilidade. A anticoagulação profilática a longo prazo não se mostrou necessária na maioria dos casos, e tanto a decisão quanto a duração do tratamento deve ser baseada na avaliação dos fatores de risco de TEV e do risco de sangramento com os anticoagulantes. Muitos podem ser controlados por medicamentos ou modificações no estilo de vida e medidas e precauções gerais são recomendados para minimizar o risco de trombose. No entanto, ainda há pouca evidência na literatura sobre o assunto, e mais estudos são necessários.

REFERÊNCIAS:

1. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020 Jan 30;135(5):344-350. doi: 10.1182/blood.2019000917. PMID: 31917425.
2. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *Journal of Clinical Medicine [Internet]* 2020;9(8):2467. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082467>
3. Shaheen K, Alraies MC, Alraiyes AH, Christie R. Factor V Leiden: how great is the risk of venous thromboembolism? *Cleve Clin J Med*. 2012 Apr;79(4):265-72. doi: 10.3949/ccjm.79a.11072. PMID: 22473726.
4. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):46-9. doi: 10.1002/ajh.24222. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26492443.
5. Albagoush SA, Koya S, Chakraborty RK, Schmidt AE. Factor V Leiden Mutation. 2022 Apr 22. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30521223
6. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011 Jan;13(1):1-16. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2. PMID: 21116184.
7. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1393-403. doi: 10.1111/jth.13349. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27121914.
8. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452. PMID: 29074563; PMCID:

PMC5657463.

9. Mahmoodi BK, Tragante V, Kleber ME, et al. Association of Factor V Leiden With Subsequent Atherothrombotic Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data. *Circulation*. 2020;142(6):546-555. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045526
10. Méan M, Limacher A, Stalder O, Angelillo-Scherrer A, et al. Do Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Mutations Predict Recurrent Venous Thromboembolism in Older Patients? *Am J Med*. 2017 Oct;130(10):1220.e17-1220.e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.026. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28606797.
11. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Hallden C, Hallden C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020 Sep;13(9):971-981. doi: 10.1080/17474086.2020.1804354. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32731838.
12. Perez Botero J, Majerus JA, Strege AK, Johnson RD, Chen D, Pruthi RK. Diagnostic Testing Approaches for Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden: A Comparison of Institutional and National Provider Practices. *Am J Clin Pathol*. 2017 Jun 1;147(6):604-610. doi: 10.1093/ajcp/aqx033. PMID: 28472350.
13. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
14. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, Lellouche N, Dillinger JG, Delluc A. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018 Jul;32(4):272-279. doi: 10.1016/j.blre.2018.01.002. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29402471.
15. Rosendorff A, Dorfman DM. Activated protein C resistance and factor V Leiden: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Jun;131(6):866-71. doi: 10.5858/2007-131-866-APCRAF. PMID: 17550313.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Fabio A. da Silva¹; Andreia de S. S. Moreira²

Discente do curso de Medicina do UNIFESO; ²Docente do curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A esclerose lateral amiotrófica (ELA) consiste em uma doença neurológica progressiva, degenerativa e permanente, na qual a patogênese ainda não é totalmente compreendida. Embora considerada uma doença rara e incurável, a ELA tem sido amplamente investigada com intuito de desenvolvimento de medicamentos que possam mudar a sua história natural. **Objetivo:** Discutir as principais evidências no tratamento farmacológico para Esclerose Lateral Amiotrófica. **Métodos:** Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre as principais evidências para o tratamento farmacológico da Esclerose Lateral Amiotrófica, foram utilizadas as plataformas PubMed e Cochrane e selecionadas revisões sistemáticas no período de 2011 a 2021. **Resultados:** Foram encontradas vinte revisões sistemáticas, contudo seis foram excluídas como fonte de dados, visto que não contemplavam os objetivos de estudo. **Conclusões:** O tratamento de paciente com ELA permanece um grande desafio, porém, nos últimos anos ocorreram avanços notáveis na terapia de suporte que alteraram a qualidade de vida destes pacientes. Além da terapia de suporte, o Riluzol demonstrou um discreto aumento na sobrevida e sua utilização vem sendo amplamente recomendada. Apesar de alguns fármacos se mostrarem promissores em estudos animais, ainda carecem de mais estudos da sua eficácia em humanos. **Descritores:** Esclerose Amiotrófica Lateral; Tratamento farmacológico;

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, degenerative and permanent neurological disease, in which the pathogenesis is still not fully understood. Although considered a rare and incurable disease, ALS has been extensively investigated with the aim of developing drugs that can change its natural history. **Aims:** To discuss the main evidence in the pharmacological treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Methods:** This work consists of a literature review on the main evidence for the pharmacological treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, using the PubMed and Cochrane platforms and selected systematic reviews from 2011 to 2021. **Results:** Twenty systematic reviews were found, however six were excluded as a data source,

as they did not meet the study objectives. **Conclusions:** The treatment of patients with ALS remains a major challenge, however, in recent years there have been remarkable advances in supportive therapy that have altered the quality of life of these patients. In addition to supportive therapy, Riluzole has shown a slight increase in survival and its use has been widely recommended. Although some drugs have shown promise in animal studies, further studies of their effectiveness in humans are still lacking.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis; DrugTherapy;

INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) consiste em uma doença neurológica progressiva, degenerativa e permanente, na qual a patogênese ainda não é totalmente compreendida. A ELA é uma doença multifatorial que resulta em um processo de desestruturação celular e morte neuronal. Esses mecanismos fisiopatológicos incluem estresse oxidativo, deficiência mitocondrial, agregação de proteínas, ruptura do citoesqueleto, citotoxicidade neuronal mediada pelo glutamato, regulação alterada da expressão gênica, inflamação e por fim morte celular por apoptose.^{1,2}

Do ponto de vista epidemiológico, sabe-se que a idade é o fator preditor mais importante para sua ocorrência. A prevalência é maior nos pacientes com idade entre 55 e 75 anos, o sexo masculino é mais comprometido que o feminino em uma proporção de 2:1 e os brancos são mais afetados que os negros.³ Embora, considerada uma doença de incidência rara, com cerca de 1 caso para 100 000 pessoas/ano, ela representa um grande impacto pessoal e socioeconômico para o indivíduo e para a sociedade. A média de sobrevivência dos pacientes após o início dos sintomas é de 3 a 5 anos.⁴

A degeneração do sistema motor do córtex ao corno anterior da medula ocorre em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar. A clínica deste distúrbio envolve achados nos neurônios motores superior e inferior, como: fraqueza e atrofia, fasciculações e câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional e ainda alguns sinais e sintomas resultantes indiretos dos sintomas primários, como: distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor.^{3,4}

O diagnóstico de ELA tem relação com a história e progressão da doença e requer a presença de sinais de degeneração do neurônio motor inferior no exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico; sinais de degeneração do neurônio motor superior no exame clínico e disseminação progressiva dos sinais dentro de uma região ou para outras regiões. Além disso, é imprescindível a ausência de evidências eletrofisiológicas e de neuroimagem de outros processos que possam explicar o quadro clínico e os sinais eletrofisiológicos.^{5,6}

Em relação ao prognóstico, o tempo de evolução desde o início dos sintomas até a morte varia de 20 a 48 meses, entretanto cerca de 10-20% dos pacientes com ELA têm uma sobrevida superior a 10 anos. O diagnóstico em idade avançada e início de sintomas de origem bulbar são consistentemente relatados como de pior prognóstico. Os dados da literatura são conflitantes sobre sexo e atraso diagnóstico, porém a taxa de progressão dos sintomas revelou-se um fator

prognóstico independente. Fatores psicossociais, estado nutricional e função respiratória também estão diretamente relacionados com o desfecho dessa patologia.³

Embora considerada uma doença rara e incurável, a ELA tem sido amplamente investigada com intuito de desenvolvimento de medicamentos que possam mudar a sua história natural. Hoje, o atendimento clínico visa tanto prolongar a vida quanto promover a melhora da qualidade de vida desses indivíduos. A proposta deste estudo é discutir as principais drogas utilizadas na atualidade para o tratamento da ELA.

OBJETIVO

Discutir as principais evidências no tratamento farmacológico para Esclerose Lateral Amiotrófica.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre as principais evidências para o tratamento farmacológico da Esclerose Lateral Amiotrófica, realizada por meio de pesquisa em bases de dados bibliográficas. Para a fundamentação teórica e explanação da problemática, a busca de artigos foram realizadas na plataforma SciELO e LILACS, sendo selecionados artigos originais indexados preferencialmente no período de 2009 a 2021. A busca de artigos para os resultados e discussão foi realizada na plataforma PubMed e Cochrane e apenas revisões sistemáticas foram selecionadas no período de 2011 a 2021. Ainda como critério de inclusão, apenas artigos escritos em inglês, espanhol e português foram selecionados. Os termos amyotrophic lateral sclerosis; Drug Therapy; foram combinados a fim de limitar a pesquisa.

RESULTADOS

Como resultados foram encontradas dezenove revisões sistemáticas, contudo seis foram excluídas como fonte de dados, visto que estas incorporavam variáveis que não apresentam correlação clínica, que apresentam correlação com comorbidades ou qualquer outra situação que poderia prejudicar a veracidade dos resultados relacionada com os objetivos de estudo. Os estudos estão sintetizados na tabela abaixo:

Título	Autor	Ano	Objetivo	Resultados e Conclusão
Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease (Review)	Orrell RW, et al.	2011	Avaliar os efeitos da medicação antioxidante no tratamento de pessoas com esclerose lateral amiotrófica.	As vitaminas C, D e E apresentam capacidade de reduzir estresse oxidativo, oferecendo tanto ação neuroprotetora quanto antiinflamatória, entretanto não há evidências substanciais para apoiar seu uso clínico.

Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) (Review)	Miller RG, et al.	2012	Avaliar a eficácia do riluzol em prolongar a sobrevida e retardar a progressão da doença e seu efeito sobre a saúde funcional.	Riluzol 100 mg/dia é seguro e prolonga a sobrevida média em cerca de dois a três meses em pacientes com ELA.
Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review)	Pastula DM, et al.	2012	Avaliar sistematicamente a eficácia da creatina no prolongamento da sobrevida e na progressão da ELA	A creatina em doses variando de 5 a 10 g/dia, não apresentou efeito estatisticamente significativo na sobrevida, na melhora da escala funcional ou na função respiratória de paciente com ELA.
Treatment for cramps in ALE/MND (Review)	Baldinger R, et al.	2012	Avaliar sistematicamente o efeito das intervenções nas câibras musculares e evento adverso em pessoas com ELA.	Não há evidências consistentes para apoiar o uso de qualquer intervenção farmacológica para câibras musculares na ELA.
Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease (Review)	Brettschneider J, et al.	2013	Avaliar a eficácia da terapia medicamentosa no alívio da dor na ELA, e os possíveis efeitos adversos associados aos diferentes fármacos e sua influência na sobrevida e qualidade de vida.	Uso de AINEs e acetaminofeno são efetivos para controle da dor moderada. Em casos refratários os opióides parecem ser um agente efetivo e bem tolerado, além de aliviar outros sintomas como dispneia e ansiedade.
Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review	Deepmala, et al	2015	Discutir as evidência para o uso da NAC no tratamento de transtornos psiquiátricos e neurológicos.	Os estudos realizados até o momento não evidenciaram nenhum benefício na sobrevida de paciente com ELA e dessa forma, não está recomendada sua utilização.
Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review)	Diana A, et al.	2017	Avaliar a eficácia da gabapentina, baclofeno ou outros moduladores do GABA em retardar a progressão da ELA e avaliar efeitos adversos dessas intervenções.	Não há evidências de aumento da sobrevida e na diminuição da taxa de declínio de força muscular e da função respiratória, o que por consequência não traz melhora na qualidade de vida desses indivíduos.

Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review)	NG L, et al.	2017	Resumir as evidências no tratamento sintomático para ELA/DNM.	Não foram encontradas evidências explorando a terapia analgésica. Os estudos envolvendo o tratamento da câimbra muscular se mostraram com benefício incerto para o controle deste sintoma. O tratamento com toxina botulínica apresentou melhora da sialorreia e da qualidade de vida.
The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis	Liu J, et al	2018	Analisar sistematicamente a eficácia e segurança do riluzol para pacientes com distúrbios neurodegenerativos do movimento.	O Riluzol se mostrou bem tolerado em pacientes com distúrbios neurodegenerativos do movimento.
Riluzole promotes neurological function recovery and inhibits damage extension in rats following spinal cord injury: a meta-analysis and systematic review.	Zhou L, et al.	2019	Avaliar a eficácia do riluzol na recuperação locomotora e extensão de danos em modelos animais, e o potencial para tradução clínica.	Esta revisão sugere que o riluzol tem um efeito protetor em lesões da medula espinhal, com boa segurança e um claro mecanismo de ação que pode ser adequado para futuros ensaios clínicos ou aplicações em humanos.
Action of hormonal therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review	Vasconcelos K, et al	2020	Avaliar as evidências da ação da hormonioterapia em mulheres com ELA.	Mulheres na pós-menopausa que usaram estrogênio exógeno não tiveram o mesmo fator de proteção que mulheres ainda sob a ação do estrogênio endógeno na mesma faixa etária, além disso, não houve aumento na sobrevivência dessas mulheres.
Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries — A Systematic Review	Petrosino S, et al.	2020	Discutir sobre os benefícios da administração oral de formas micronizadas e altamente biodisponíveis de Palmitoiletanolamida (PEA) para o controle de distúrbios neuroinflamatórios.	A suplementação oral com PEA melhorou as funções respiratórias e motoras.

Legenda: ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica; NAC: N-acetilcisteína; AINEs: antiinflamatórios não esteroidais; DNM: doença do neurônio motor;

A ELA pode estar presente em ambos os sexos (55-65 anos), mas com predominância

no sexo masculino. No entanto, em pacientes do sexo feminino, a ELA apresenta seus primeiros sintomas quando já estão na pós-menopausa, o que sugere um provável envolvimento dos hormônios sexuais no desenvolvimento e proteção contra ELA. Uma revisão sistemática, realizada em 2020 avaliou as evidências da ação da hormonioterapia em mulheres com ELA. Foi observado que mulheres na pós-menopausa que usaram estrogênio exógeno não tiveram o mesmo fator de proteção que mulheres ainda sob a ação do estrogênio endógeno na mesma faixa etária, além disso, não houve aumento na sobrevida dessas mulheres.⁷

A N-acetilcisteína (NAC) é reconhecida por seu papel na overdose de paracetamol e como mucolítico. Na última década, surgiram evidências crescentes para o uso de NAC no tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas, devido sua participação na atenuação de processos fisiopatológicos associados a esses distúrbios, incluindo estresse oxidativo, apoptose, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e desregulação de neurotransmissores como o glutamato e dopamina. No entanto os estudos realizados até o momento não evidenciaram nenhum benefício na sobrevida de paciente com ELA e dessa forma, não está recomendada sua utilização.⁸

O tratamento da dor deve ser reconhecido como um aspecto importante dos cuidados paliativos na ELA. Uma revisão sistemática de 2013 teve como objetivo avaliar as evidências da eficácia da terapia medicamentosa no alívio da dor na ELA, e ainda, os possíveis efeitos adversos associados aos diferentes fármacos e sua influência na sobrevida e qualidade de vida. As evidências disponíveis parecem indicar que AINEs e acetaminofeno, podem ser efetivos para controle da dor moderada, frequentemente observada nos estágios iniciais da doença. No entanto, se essas terapias se mostrarem insuficientes, os opióides parecem ser um agente efetivo e bem tolerado, além de uma alternativa que também poderia aliviar outros sintomas como dispneia e ansiedade.⁹

O desequilíbrio na função moduladora do ácido gama aminobutírico (GABA) tem sido implicado como um fator importante na patogênese da ELA. Neste contexto, o papel e o mecanismo de ação da gabapentina e do baclofeno têm sido extensivamente investigados, embora apresente resultados conflitantes. Uma revisão sistemática realizada em 2017 avaliou a eficácia da gabapentina, baclofeno ou outros moduladores do GABA em retardar a progressão da ELA e avaliar efeitos adversos dessas intervenções. De acordo com a revisão, a gabapentina não se mostrou eficaz no tratamento da ELA. O estudo não encontrou evidências de aumento da sobrevida e na diminuição da taxa de declínio de força muscular e da função respiratória, o que por consequência não traz melhora na qualidade de vida desses indivíduos.¹⁰

Uma revisão realizada em 2020 discutiu sobre os benefícios da administração oral de formas micronizadas e altamente biodisponíveis de Palmitoiletanolamida (PEA) para o controle de distúrbios neuroinflamatórios. Em um caso clínico de paciente acometido por ELA, a suplementação oral com PEA melhorou as funções respiratórias e motoras. Mais recentemente, um amplo estudo clínico realizado em 64 pacientes que sofrem de ELA mostrou que a administração dietética de PEA (600mg duas vezes ao dia por 6 meses) adicionado à terapia padrão (ou seja, Riluzol) diminuiu significativamente o declínio da função pulmonar medida pela capacidade vital forçada (CVF), e diminuiu a gravidade dos sintomas da ELA, em comparação com pacientes tratados apenas com Riluzol.¹¹

O estresse oxidativo e a resposta inflamatória são componentes comuns a diversas doenças neurodegenerativas, como a ELA. Infelizmente, essas condições são difíceis de tratar. Uma revisão de 2011 teve como objetivo examinar os efeitos da medicação antioxidante no tratamento de pessoas com esclerose lateral amiotrófica. No que diz respeito a ELA algumas propostas parecem trazer benefícios. Algumas Vitaminas, como C, D e E apresentam capacidade de reduzir estresse oxidativo, oferecendo tanto ação neuroprotetora quanto antiinflamatória, e pode exercer efeitos preventivos em doenças neurodegenerativas.¹²

Uma revisão sistemática realizada em 2011 avaliou a eficácia do Riluzol em prolongar a sobrevida e retardar a evolução para traqueostomia e ventilação mecânica, além de avaliar o efeito do Riluzol sobre a saúde funcional. O estudo concluiu que o Riluzol administrado na dose de 100mg por dia é seguro e provavelmente prolonga a sobrevida média em cerca de dois a três meses em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.¹³ O Riluzol é uma droga neuroprotetora que bloqueia o influxo patológico de sódio e inibe alterações glutamatérgicas anormais no SNC. É uma droga segura e aprovada para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica na maioria dos países, inclusive no Brasil, sendo bem tolerada em pacientes com distúrbios neurodegenerativos do movimento, não importa a curto ou longo prazo.^{14, 15}

A ELA causa uma ampla gama de sintomas, mas as evidências sobre a eficácia das terapias de tratamento sintomático são limitadas. Em 2017, um estudo publicado teve como objetivo resumir as evidências de tratamentos sintomáticos para ELA. Em relação à dor não foram encontradas evidências explorando a terapia analgésica. Para tratamento da câimbra muscular estudos utilizando memantina e tetrahydrocannabinol, vitamina E, L-treonina, gabapentina, xaliproden, riluzol e baclofeno se mostraram com benefício incerto para o controle deste sintoma. Já o tratamento para sialorreia com uma única sessão de injeções de toxina botulínica tipo B nas glândulas parótidas e submandibulares provavelmente melhora o sintoma e a qualidade de vida em até quatro semanas em comparação com injeções de placebo.¹⁶

Ainda em relação aos sintomas da ELA, um estudo avaliou sistematicamente o efeito das intervenções nas câibras musculares como desfecho primário ou secundário ou evento adverso em pessoas com ELA. Os medicamentos abordados nos estudos incluíam vitamina E, baclofeno, riluzol, L-treonina, xaliproden, indinavir, memantina, creatina, gabapentina, dextrometorfano, quinidina e lítio. Não há evidências consistentes para apoiar o uso de qualquer intervenção farmacológica para câibras musculares na ELA. São necessários mais e maiores ensaios controlados randomizados abordando o tratamento para câibras musculares na ELA.¹⁷

Um estudo realizado em 2012 teve como objetivo avaliar sistematicamente a eficácia da creatina em prolongar a sobrevida da ELA e retardar a progressão da doença. Foi observado que o uso de creatina em doses variando de 5 a 10 g por dia em pacientes já diagnosticados com ELA não apresentou efeito estatisticamente significativo na sobrevida, na melhora da escala funcional ou na função respiratória, avaliada pela porcentagem de progressão da capacidade vital forçada (CVF) prevista.¹⁸

DISCUSSÃO

A complexa fisiopatologia da ELA possibilita muitos potenciais alvos terapêuticos e uma série de agentes farmacológicos com mecanismos de ação variados foram testados clinicamente, incluindo agentes direcionados à excitotoxicidade, agentes neurotróficos, imunomoduladores, agentes direcionados ao estresse oxidativo, compostos antiapoptóticos e suplementos nutricionais.⁶

Conforme observado nos resultados, a terapêutica farmacológica na ELA continua sendo um grande desafio. Embora alguns desses estudos tenham se mostrado eficazes em ensaios com animais, a capacidade deste modelo de prever eficácia em humanos é ambígua. Vários medicamentos que prolongam a sobrevida em estudos com animais não mostraram eficácia nos ensaios clínicos em humanos. Dentre os fármacos estudados, o Riluzol é o único agente que demonstrou uma ação neuroprotetora leve, mas consistente.⁶

O Riluzol é um derivado de benzotiazol que modula a atividade glutamatérgica, suprimindo assim a excitotoxicidade. Este medicamento modifica o curso da ELA, mas este tratamento atinge apenas uma melhora modesta na sobrevida (3-6 meses). A dosagem recomendada da droga é de 100 mg/dia, dividida em duas doses de 12 horas/dia. Esta droga parece ser bem tolerada, embora tenha alguns efeitos colaterais como: astenia, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência e parestesia perioral.^{1, 14}

Os antioxidantes têm sido usados sistematicamente em pacientes com ELA. A alta tolerância e segurança, e custo relativamente baixo das vitaminas C, D e E, e outras considerações relacionadas à falta de outros tratamentos eficazes para ELA poderia explicar o uso contínuo dessas vitaminas por médicos e pessoas com ELA. Embora não haja evidências substanciais de ensaios clínicos para apoiar seu uso clínico, não há contraindicação.^{12, 19}

Embora a ELA seja uma doença incurável, muitos sintomas são passíveis de terapias de suporte e adjuvantes, algumas delas podem inclusive melhorar o curso da doença.

Apesar de sua relevância clínica, os dados referentes ao tratamento da dor na ELA são extremamente escassos. Não sendo encontramos ensaios controlados randomizados ou estudos observacionais bem desenhados. Entretanto, os poucos estudos disponíveis evidenciam que os AINEs e analgésicos parecem apresentar resultados positivos principalmente em quadros de dor leve e moderada, porém em casos de dor refratária ou de forte intensidade os opióides seriam uma alternativa.⁹

A administração de toxina botulínica apresenta-se como a melhor alternativa em relação a procedimentos mais invasivos, como a cirurgia de retirada de uma das glândulas e em relação ao uso de drogas anticolinérgicas que podem trazer diversos tipos de efeitos colaterais, como retenção urinária e cefaleia. O uso de toxina botulínica demonstrou resultados positivos e a possibilidade de gerar efeitos colaterais é ínfima, visto que esses podem ser apenas de natureza anafilática. O controle da sialorreia proporciona melhor alimentação e interação social, reduzindo o constrangimento e aumentando a autoestima do portador.²⁰

Os estudos realizados com PEA evidenciaram ainda, uma melhora das condições clínicas, com evolução tardia para traqueostomia e morte. A PEA é uma amida de ácido graxo endógeno que exerce funções protetoras principalmente através da regulação negativa de células não neuronais

(como mastócitos, microglia e astrócitos) tanto a nível central como periférico. As evidências apresentadas nos resultados destacam a eficácia e segurança da PEA no controle da neuroinflamação. Sua utilização tem sido constantemente avaliada em ensaios clínicos com pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, distúrbios neurológicos e síndromes dolorosas sustentadas por neuroinflamação, especialmente se utilizadas no contexto de uma farmacoterapia multimodal.¹¹

A PEA é uma substância endógena e por isso, apresenta limitados efeitos adversos. A sua utilização ainda carece de mais estudos clínicos com objetivo de fundamentar a sua ação como terapias antálgicas, entretanto, as pesquisas atuais apresentam resultados promissores, trazendo uma alternativa para o controle da dor e, por conseguinte proporcionando melhor qualidade de vida para os humanos e animais.^{11,20}

Alguns fármacos com ação antioxidante, o tamoxifeno e a memantina parecem ser promissores, no entanto ainda carecem de mais estudos a fim de sanar algumas lacunas, principalmente com relação ao seu desfecho no aumento da sobrevida desses pacientes. A Memantina é uma droga anti-glutamatérgica amplamente utilizada no mercado para tratamento de doença de Alzheimer, seu uso em paciente com ELA demonstrou alguns resultados animadores na diminuição da progressão da doença, sendo feita a ressalva da ausência do grupo placebo controlado no estudo.^{4, 19}

Estudos relatam que o tamoxifeno parece apresentar ação neuroprotetora devido à sua capacidade de inibir a proteína quinase C, que medeia a inflamação na medula espinhal de pacientes com ELA. De maneira casual, pacientes com câncer de mama e ELA que foram tratados com tamoxifeno experimentaram retardando na progressão da ELA. A droga foi bem tolerada em ambos os sexos e os dados de um período de acompanhamento prolongado, sugeriu que pacientes recebendo 20 a 40 mg por dia podem têm uma sobrevida mais longa em comparação com os pacientes recebendo apenas 10 mg por dia.¹

Em ensaios clínicos, em fase 2, pacientes com ELA tratados com 20 mg/dia de tamoxifeno, avaliados através de medidas evolutivas com força muscular, capacidade ventilatória, escala de qualidade de vida e sobrevivência, apresentaram uma diferença clínica estatisticamente significativa, quando comparados com placebo, sendo os homens mais beneficiados (maior sobrevida) que as mulheres, especialmente aqueles com comprometimento motor inicial nos membros.^{1,3}

A creatina, um ácido orgânico nitrogenado de ocorrência natural envolvido na produção de trifosfato de adenosina (ATP), demonstrou aumentar a sobrevivência em modelos de camundongos de esclerose lateral amiotrófica (ELA), entretanto ao avaliar seus efeitos em humanos os resultados não mostraram evidências estatísticas de aumento na sobrevida e redução na progressão da doença desses indivíduos. Entretanto, a creatina foi bem tolerada em todos os três estudos incluídos, sem evidência de insuficiência renal ou eventos adversos graves especificamente atribuíveis ao seu uso.²⁰

CONCLUSÕES

Apesar dos avanços terapêuticos na assistência, a evolução para pacientes com ELA

persiste o mesmo desde a primeira descrição da doença. No entanto avanços notáveis na terapia de suporte alteraram a qualidade de vida do paciente com ELA. O estudo e o conhecimento gradual a cerca dos diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença, permite que uma série de fármacos sejam testados com objetivo de retardar e/ou impedir os distúrbios do que levam à morte do neurônio motor e ao desenvolvimento da ELA.

O uso do Riluzol tem sido amplamente recomendado em vários países, inclusive no Brasil, como droga de escolha no tratamento da ELA. Além de ser bem tolerada e com poucos efeitos adversos a droga se mostrou eficaz em aumentar a sobrevida mesmo que de forma modesta, entre três a seis meses.

Além disso, o arsenal terapêutico para o tratamento sintomático da ELA, apesar de ainda muito restrito, mostrou melhorar a qualidade de vida desses indivíduos, principalmente no tratamento da dor com o uso de analgésicos de forma escalonada e AINEs e no tratamento da sialorreia com o uso da toxina botulínica.

Vale ressaltar que por se tratar de uma doença relativamente rara e com fisiopatologia extremamente complexa, o presente trabalho se limitou pela ausência de estudos sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

1. Orsini M, Oliveira ASB, Nascimento OJM, Reis CHM, Leite MAA, Souza JA, Pupe C, Souza OG, Bastos VH, Freitas MRG, Teixeira S, Bruno C, Davidovich E, Smidt B. Amyotrophic Lateral Sclerosis: New Perspectives and Update. *Neurol Int.* 2015 Sep 24; 7(2): 5885.
2. Orsini M, Júnior MCF, Freitas MRG, Ribeiro P, Júnior MS, Lopes ML, et al. Esclerose Lateral Amiotrófica: Novas Possibilidades Terapêuticas em um Arcabouço Fisiopatológico Ainda em Construção. *Rev Bras Neurol.* 53(4):27-37, 2017.
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Lateral Amiotrófica. Portaria SAS/MS nº 496, de 23 de dezembro de 2009.
4. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica. Esclerose Lateral Amiotrófica Atualização, 2013
5. Fávero FM, Voos MC, Castro I, Caromano FA, Oliveira ASB. Epidemiological and clinical factor impact on the benefit of riluzole in the survival rates of patients with ALS. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(8):515-522.
6. Oliveira AS, Pereira RD. Amyotrophic lateral sclerosis: three letters that change the people's life. For ever. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67: 50-82.
7. Vasconcelos K, Oliveira ASB, Fuchs LFP, Simões RS, Simoes MJ, Girão MJBC, et al. Action of hormonal therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66(10):1589-1594
8. Deepmala, Slattery J, Kumara N, Delheya L, Berkd M, Deand O, Spielholz C, Fryea R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 294–321

9. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drugtherapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD005226. DOI: 10.1002/14651858.CD005226.pub3.
10. Diana A, Pillai R, Bongioanni P, O’Kee AG, Miller RG, Moore DH. Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD006049. DOI: 10.1002/14651858.CD006049.pub2.
11. Petrosino S, Moriello AS. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries—A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9526; doi:10.3390/ijms21249526
12. Orrell RW, Lane RJM, Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002829. DOI: 10.1002/14651858.CD002829.pub4.
13. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD001447. DOI: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
14. Zhou L, Tian Z, Yao M, Chen X, Song Y, Ye J, Yi N, Cui X, Wang Y. Riluzole promotes neurological function recovery and inhibits damage extension in rats following spinal cord injury: a meta-analysis and systematic review. *International Society for Neurochemistry, J. Neurochem.* (2019) 150, 6--27
15. Liu J, Wang L. The efficacy and safety of riluzole for neurodegenerative movement disorders: a systematic review with meta-analysis. 2018, vol. 25, no. 1, 43–48 <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1413446>.
16. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD011776. DOI: 10.1002/14651858.CD011776.pub2.
17. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD004157. DOI: 10.1002/14651858.CD004157.pub2.
18. Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD005225. DOI: 10.1002/14651858.CD005225.pub3.
19. Rekatsina M, Paladini A, Piroli A, Zis P, Pergolizzi JV, Varrassi G. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther* (2020) 37:113–139.
20. Filho AFO, Silva GAM, Almeida DMX. Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: revisão da literatura. *einstein.* 2016;14(3):431-4

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Beatriz Nathália S. Gouveia¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais frequente na idade reprodutiva, com prevalência mundial de 3,8-10,1%. O quadro clínico inclui anormalidades menstruais, surgimento de acne, hirsutismo, obesidade, hiperinsulinemia, subfertilidade devido à disfunção ovulatória, além de estar relacionada com aumento do risco cardiometabólico. **Objetivo:** Estudar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da SOP. **Métodos:** Revisão sistemática realizada por ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO e LILACS. **Resultados:** O anticoncepcional oral (ACO) é o método mais utilizado no tratamento da SOP, isoladamente ou em associação com outros fármacos. A comparação da metformina com o ACO mostrou que a associação de ambas foi mais efetiva em reduzir os sintomas clínicos da SOP como acne, hirsutismo e oligomenorreia do que a monoterapia. Artigos relacionados com dietas e mudanças de estilo de vida demonstraram maior efetividade nos sintomas da SOP, quando combinados ao uso de ACO. **Conclusões:** O estudo apontou os benefícios do tratamento hormonal e não hormonal, especialmente quando combinados. Também evidenciou que o tratamento de modo geral reduz o risco cardiovascular e melhora a qualidade de vida da paciente. **Descritores:** Síndrome Ovário Policístico; Terapêutica.

ABSTRACT:

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent endocrinopathy in reproductive age, with a worldwide prevalence of 3.8-10.1%. The clinical condition includes menstrual abnormalities, acne, hirsutism, obesity, hyperinsulinemia, subfertility due to ovulatory dysfunction, besides being related to increased cardiometabolic risk. **Aim:** To study the therapeutic options available for the treatment of PCOS. **Methods:** Systematic review carried out by extensive research in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed), SciELO and LILACS. **Results:** The oral contraceptive (OAC) is the most used method in the treatment of PCOS, alone or in association with other drugs. Comparison of metformin with OAC showed that the combination of both was more effective in reducing the clinical symptoms of PCOS such as acne, hirsutism and oligomenorrhea than monotherapy.

Articles related to diet and lifestyle changes have demonstrated greater effectiveness in PCOS symptoms when combined with the use of OAC. **Conclusions:** The study pointed out the benefits of hormonal and non-hormonal treatment, especially when combined. It also showed that treatment in general reduces cardiovascular risk and improves the patient's quality of life. **Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome; Therapeutics

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia que mais acomete mulheres em idade reprodutiva, com prevalência mundial de 3,84-10,11%¹. Tem como seu distúrbio clássico: anormalidades menstruais, surgimento de acne, hirsutismo, obesidade, hiperinsulinemia, até mesmo subfertilidade devido à disfunção ovulatória, além de estar relacionado com aumento do risco cardiometabólico².

Recomenda-se que médicos e pesquisadores utilizem uma única definição internacional de SOP de acordo com os critérios de Rotterdam. Então, o diagnóstico em mulheres adultas é estabelecido com pelo menos dois ou mais critérios a seguir: (1) oligo ou anovulação; (2) sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo; (3) ovários policísticos na ultrassonografia, porém em pacientes adolescentes a ultrassonografia não está indicada devido à fisiologia reprodutiva normal³.

A fisiopatologia exata da SOP ainda permanece incerta, porém para alguns pesquisadores acredita-se que seja decorrente de um distúrbio ovariano intrínseco como produção excessiva de andrógenos, para outros é um distúrbio adrenal, ou até mesmo disfunção hipotalâmico-hipofisária. Todavia, a teoria que parece ser uma das mais aceitas é a resistência à insulina estimulando diretamente a secreção de andrógenos ovarianos e adrenais, conseqüentemente, suprimindo a produção hepática de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), gerando elevados níveis de andrógenos livres biologicamente ativos. Logo, o excesso de andrógenos ovarianos gera atresia folicular precoce e anovulação, além de sinais clínicos de hiperandrogenismo, como hirsutismo e acne³.

A abordagem terapêutica da SOP é individualizada, ou seja, varia de paciente para paciente, de acordo com a manifestação clínica, o desejo de contracepção ou gestação e a presença de distúrbios metabólicos associados. O tratamento de base consiste em controle da nutrição, estímulo da atividade física em caso de pacientes obesas levando à perda de peso^{4,5}. A mudança de estilo de vida, com a perda de peso pode restaurar os ciclos ovulatórios e melhorar o risco metabólico, sendo a intervenção de primeira linha para a maioria das mulheres. Além disso, o tratamento possui como foco os aspectos metabólicos e reprodutivos da SOP, conseqüentemente, com metformina e contraceptivos orais^{5,6}. Em caso de desejo de gravidez, envolve a indução farmacológica da ovulação e, em casos específicos, técnicas de reprodução assistida⁵.

A SOP possui diversas conseqüências, grande parte das mulheres com dificuldade para conceber apresentam SOP, ou seja, infertilidade anovulatória, além de outras conseqüências como, dislipidemia, resistência à insulina, ansiedade, transtorno bipolar e depressão, o quadro de alteração

psíquica é devido ao hiperandrogenismo⁷.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Estudar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da SOP.

Objetivos secundários

- Avaliar a terapêutica hormonal na melhora dos sinais de hiperandrogenismo e na regularização dos ciclos menstruais;
- Avaliar outras opções de tratamento da SOP sem o emprego de medicação hormonal.

MÉTODO

Para realizar esta revisão sistemática foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO e LILACS. A pesquisa no Pubmed foi realizada em 29/10/21, sendo utilizada a seguinte estratégia de busca: ((“Polycystic Ovary Syndrome”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh]) NOT “Pregnancy”[Mesh] Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review), nos últimos cinco anos, tendo sido encontrados 141 artigos. Nas outras bases de dados foram encontrados mais 25 artigos, sendo um em duplicidade. Obedecendo-se os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos foram eliminados 139, restando 26 artigos para fontes bibliográficas (figura 1).

Critérios de inclusão:

1. Artigos que abordam o tratamento hormonal e não hormonal da SOP;
2. Artigos originais;
3. Artigos envolvendo uso da metformina (MET) associada a outras substâncias.

Critérios de Exclusão:

1. Estudos incluindo animais e estudos experimentais;
2. Estudos a respeito de medicina chinesa;
3. Estudos sobre fertilidade e cirurgias;

Estudos em línguas de difícil entendimento.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 25 estudos satisfizeram os critérios de inclusão e foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada. A descrição do desenho de cada estudo, amostra, substância utilizada, objetivo e resultados estão detalhados na tabela 1.

Tabela 1. Descrição das substâncias utilizadas, objetivos e resultados encontrados.

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Substância/ Procedimento	Objetivo	Resultados
Liu et al., 2021 ¹	Metanálise	746 ♀ com SOP	1. Metformina 2. Sinvastatina (MET+SINV)	Avaliar a eficácia do uso combinado destas duas substâncias.	Análise de 9 ECR. O uso combinado de MET+SINV reduziu colesterol, triglicerídeos, testosterona, insulina ultrarápida que a MET sozinha no tratamento da SOP.
Dorgham et al., 2021 ⁸	Coorte	150 ♀ hirsutas com SOP	1. Laser 2. Laser+MET 3. Laser+ACO	Avaliar o impacto da adição de COC ou MET na retirada de pelos por laser	Todos os grupos mostraram melhora. O grupo 3 apresentou melhores resultados do que o grupo 1 e 2.
Yen et al., 2021 ⁹	Metanálise	2.405 ♀ com SOP	MET como adjuvante a outras terapias (ACO, estatinas, MYO)	Avaliar a eficácia da terapêutica com MET contra acne na SOP.	O uso da MET como terapia adjuvante mostrou melhor resultado do que o uso da terapia sem seu acréscimo.
Tao et al., 2021 ¹⁰	Ensaio clínico	183 ♀ com SOP	1. Exenatida 2. Metformina 3. EX + MET	Avaliar a eficácia da EX, MET e sua combinação em pacientes com pré-diabetes na SOP.	Houve remissão maior do pré-diabetes em pacientes que fizeram uso da terapia combinada em relação aos grupos que utilizaram a monoterapia com EX e MET.

Shah et al., 2021 ⁶	Ensaio clínico	94 ♀ com SOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACO 2. Modificação do estilo de vida 3. Combinação 	<p>Avaliar os efeitos hormonais e metabólicos da terapêutica para SOP.</p>	<p>Foi observado que o uso de ACO está relacionado à supressão de ativina A, inibina A e hormônio antimülleriano, porém aumento de folistatina. Quanto ao estilo de vida modificado não foi evidenciado nenhuma alteração nos parâmetros anteriores e os resultados quando comparado ao Combinado foram semelhantes aos ACO isolados. Houve redução do HOMA-IR com a dieta LGI, além da redução da insulina em jejum, colesterol e outros marcadores. Porém em relação a dieta LGL os resultados foram contraditórios.</p>
Kazemi et al., 2021 ⁴	Metanálise	403 ♀ com SOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. dieta LGI 2. dieta LGL 	<p>O objetivo deste trabalho é resumir as evidências sobre os impactos glicêmicos da dieta em pacientes com SOP.</p>	

Fraison et al., 2020 ³	Metanálise	2.253 ♀ com SOP	1. MET 2. ACO	Avaliar a melhora clínica, hormonal e metabólica com a terapia com a metformina e o anticoncepcional oral, isoladamente ou em conjunto.	Se IMC 25-30 Kg/m ² houve melhora igual do hirsutismo nos 2 grupos. Nos subgrupos IMC <25 e IMC >30kg/m não confirmado se houve melhora com MET+ACO. A MET pode aumentar a incidência de eventos adversos gastrointestinais graves. Não se comprovou diferença entre o uso isolado das 2 substâncias ou em conjunto.
Cirillo et al., 2020 ¹¹	Ensaio clínico	23 ♀ com SOP	1. MYO 2. ALA	Avaliar alterações no HMGB1 em adolescentes com SOP antes e depois da terapêutica combinada de MYO + ALA.	Antes do tratamento o HMGB1 estava elevado e normalizou após o tratamento. Além disso reduziu o valor da insulina, HOMA-IR e outros parâmetros.
Diaz et al., 2020 ¹²	Ensaio clínico	31 ♀ com SOP 13 ♀ saudáveis	1. ACO 2. SPIOMET	Avaliar a perda de gordura hepato-visceral por 1 ano em jovens com SOP após terapia com ACO ou espironolactona-pioglitazona-metformina (SPIOMET), além de estudar o perfil do microRNA (miRNA) nas pacientes.	Nas pacientes com SOP houve obtenção do perfil miRNA reduzido, inclusive com o miRNA-451a foi possível diagnosticar SOP com S=100% e E=100%. O uso do SPIOMET normalizou o perfil de miRNA. Houve associação com taxa de ovulação após 1 ano de tratamento com ACO ou SPIOMET.

Li et al., 2020 ¹³	Ensaio clínico	204 ♀ com SOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MET 2. Rosiglitazona (RGZ) 3. MET+RGZ 	Diferenciar os efeitos da MET, rosiglitazona e a combinação em pacientes obesas com SOP.	<p>A maioria apresentou melhor controle do ciclo menstrual. O uso da MET com mudança do estilo de vida mostrou maior perda de peso e dos parâmetros metabólicos de insulina.</p> <p>Os 3 grupos apresentaram melhor controle do ciclo menstrual e redução dos níveis de insulina, HOMA-IR e testosterona total. Houve melhora do hiperandrogenismo em pacientes que utilizaram RGZ+ESPIRO. Com uso de RGZ+MET ocorreu redução de peso e da insulina.</p>
Ganie et al., 2020 ¹⁴	Ensaio clínico	138 ♀ com SOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. RGZ 2. RGZ + ESPIRO 3. RGZ + MET 	Verificar a eficácia e segurança da metformina ou espironolactona associada à rosiglitazona em pacientes com SOP.	<p>Em ambos os grupos houve redução dos marcadores inflamatórios, do HOMA-IR e insulina, além de FSH, testosterona e prolactina. Contudo, os níveis de LH reduziram significativamente apenas no grupo 2.</p>
Ali et al., 2019 ¹⁵	Ensaio clínico	106 ♀ com SOP	<ol style="list-style-type: none"> 1. MET 2. MET + Pioglitazona 	Avaliar os efeitos da MET isolada comparada a combinação de MET+pioglitazona no ciclo menstrual, hormônios, marcadores inflamatórios e resistência insulínica na SOP.	<p>Em ambos os grupos houve redução dos marcadores inflamatórios, do HOMA-IR e insulina, além de FSH, testosterona e prolactina. Contudo, os níveis de LH reduziram significativamente apenas no grupo 2.</p>

Wang et al., 2019 ¹⁶	Metanálise	20 estudos	1. MET 2. ACO 3. Mudança de estilo de vida	Investigar os efeitos do uso MET, ACO e modificação do estilo de vida de acordo com os parâmetros metabólicos em pacientes com SOP.	Tratamentos convencionais como MET, ACO com ciproterona ou drospirenona combinados com modificação no estilo de vida são eficazes na melhoria da resistência à insulina e do metabolismo lipídico.
Tiwari et al., 2019 ¹⁷	Ensaio clínico	66 ♀ com SOP	1. Placebo 2. MET	Avaliar a eficácia da MET associada ao exercício físico para melhora dos sintomas clínicos, tolerância à glicose e laboratorial em pacientes com SOP.	O exercício regular é recomendado na SOP, pois melhora o ciclo menstrual, sintomas associados e o peso. Com a adição da MET houve > perda de peso, controle do ciclo, ↓ hirsutismo, ↓ testosterona e ↓ do TOTG.
Facchinetti et al., 2019 ¹⁸	Metanálise	355 ♀ com SOP	1. MET 2. MYO	Avaliar a eficácia no tratamento a curto prazo em mulheres com SOP.	Os 2 tratamentos foram semelhantes quanto aos valores de insulina de jejum, testosterona, SHBG e IMC. Houve mais eventos adversos nas que utilizaram MET em comparação com MYO.
Malik et al., 2018 ¹⁹	Ensaio clínico	108 ♀ com SOP	1. MET 2. MET + SINV	Estabelecer a eficácia da MET isolada comparada a MET + SINV no tratamento de mulheres com SOP.	A MET + SINV é mais eficaz comparada com a MET isolada para a terapêutica da SOP.

Tao et al., 2018 ²⁰	Ensaio clínico	75 ♀ com SOP	1. MET 2. SGT 3. Combinado	Avaliar os efeitos do tratamento comparando a MET, SGT e combinado em pacientes com diagnóstico recente de DM2 e SOP.	As substâncias isoladas apresentaram eficácia na perda de peso, controle glicêmico e regulação da função das células beta, reduzindo inflamação em mulheres com diagnóstico recente de DM tipo 2 com SOP.
Yang et al., 2018 ²¹	Ensaio clínico	119 ♀ com SOP	1. MET	Avaliar os efeitos da terapia com MET em pacientes com SOP por 2 anos observando o ciclo menstrual, hormônios e perfil metabólico.	O estudo mostrou melhor controle do ciclo e no perfil hormonal. Em 6 meses a maioria dos parâmetros já estavam atingindo a resposta máxima com a MET.
Moretti et al., 2018 ²	Ensaio clínico	70 ♀ com SOP	1. ACO + BC 2. ACO + placebo	Observar a redução do hirsutismo em pacientes com SOP após tratamento com ACO+ BC comparado ao tratamento com ACO+ placebo.	A terapia combinada com ACO + BC foi bem tolerada e mais eficaz em relação ao ACO isolado para o tratamento do hirsutismo grave.
Alpeñés et al., 2017 ²²	Ensaio clínico	46 ♀ com SOP	1. ACO + ESPIRO 2. MET	Avaliar o uso de ACO + ESPIRO comparado com o uso de MET em pacientes com SOP.	O ACO+ESPIRO mostrou ser mais eficaz quer MET para a resolução dos sintomas da SOP, tendo mais segurança e efeitos benéficos para o risco cardiometabólico.

Xu et al., 2017 ²³	Metanálise	486 artigos	1. PIO 2. MET	Avaliar a eficácia e segurança quanto o uso da PIO comparado com a MET utilizado em mulheres com SOP.	Foi evidenciado melhor controle do ciclo e ovulação com o uso da PIO quando comparada à MET. A redução do IMC foi superior no grupo MET.
Elkind-Hirsch et al., 2017 ²⁴	Ensaio clínico	38 ♀ com SOP	1. SGT 2. MET 3. SGT + MET	Avaliar a eficácia do uso da SGT, MET e combinação da SGT+MET em mulheres com SOP e metabolismo da glicose prejudicado.	O tratamento combinado mostrou melhor benefício para o tratamento clínico e metabólico comparado à terapêutica isolada em pacientes com SOP.
Jensterle et al., 2017 ²⁵	Ensaio clínico	30 ♀ com SOP	1. LIRA 2. LIRA + MET	Avaliar os efeitos na redução de peso em pacientes obesas com SOP após o uso de LIRA isolada comparada à LIRA+ MET.	A terapêutica com LIRA se mostrou superior em relação às medidas de obesidade, porém a combinação melhorou de forma significativa o perfil androgênico e a redução de peso nas pacientes com SOP.
Zahra et al., 2017 ²⁶	Ensaio clínico	40 ♀ com SOP	1. MET 2. Placebo	Estudar os efeitos da MET analisando o metabolismo e os parâmetros endócrinos em mulheres com SOP.	A MET apresenta melhora significativa da pressão arterial e dos parâmetros hormonais. Além disso, a MET tem importância clínica para pacientes jovens de alto risco com SOP.

Bascope et al., 2017 ⁷	Ensaio clínico	60 ♀ com SOP	1. ACO 2. ACO + MET	Estudar a eficácia da terapia combinada comparada a monoterapia em pacientes com SOP.	A terapia combinada com ACO + MET mostrou melhor resultado ultrassonográfico e dos sintomas associados comparado à monoterapia.
--------------------------------------	-------------------	-----------------	---------------------------	---	--

MET= metformina;
SINV=sinvastatina;
ECR=ensaio clínico randomizado; EX= Exenatida; ACO= anticoncepcional oral; LGI= baixo índice glicêmico; LGL= baixa carga glicêmica; HMGB1= High mobility group Box-1 MYO= mio-inositol; ALA= alfa-lipóico; SPIOMET= espirolactona-pioglitazona-metformina; RGZ= rosiglitazona; ESPIRO= espirolactona; SGT= saxagliptina; BC= bicalutamida; PIO= pioglitazona; LIRA= liraglutida

Os resultados foram sintetizados em três principais grupos:

- 1- Uso do anticoncepcional no tratamento dos sintomas clínicos da SOP;
- 2- Metformina no tratamento da SOP;
- 3- Dieta e estilo de vida.

O anticoncepcional é o método mais utilizado no tratamento da SOP, isoladamente ou em associação com outros fármacos. A metanálise de 20 estudos realizada por Wang et al. mostrou os benefícios do uso do ACO com ciproterona ou drospirenona combinados com modificação no estilo de vida. A metanálise de 40 estudos por Frasion et al. utilizou ciproterona, desogestrel, norgestimato e drospirenona e demonstrou que de modo geral o uso de ACO obteve melhores resultados comparado a MET, sendo a sua combinação capaz de apresentar mais benefícios para o tratamento do hirsutismo, acne, obesidade e irregularidade menstrual.

A comparação da metformina com o ACO mostrou que a associação de ambas foi mais efetiva em reduzir os sintomas clínicos da SOP como acne, hirsutismo e oligomenorreia do que a monoterapia. Dos artigos selecionados que utilizaram a metformina, dois usaram isoladamente e 18 em associação com ACO ou com sinvastatina para reduzir a dislipidemia, com o laser no hirsutismo, com a exenatida, rosiglitazona, pioglitazona, saxagliptina e liraglutida no controle glicêmico, Spiomet para redução da gordura visceral e com mio-inositol para melhora da ovulação em pacientes com SOP que desejam engravidar.

Três artigos relacionados com dietas e mudanças de estilo de vida foram selecionados, sendo um estudo comparando o ACO com a modificação do estilo de vida e a combinação de ambos, evidenciando melhora dos sintomas da SOP quando combinados. Outro estudo compara o uso da metformina com o ACO e com a mudança de estilo de vida e demonstrou que quando combinados há melhora na resistência insulínica e no metabolismo lipídico.

DISCUSSÃO

Os anticoncepcionais orais possuem benefícios, tais como, proteção endometrial, redução na síntese de andrógenos, melhora do ciclo menstrual e hirsutismo o uso de anticoncepcionais orais tem sido visto como terapia medicamentosa de primeira escolha a longo prazo para SOP³. São capazes de aumentar a concentração de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e diminuição da síntese de androgênios². Os ACO são compostos geralmente por estrogênio (sendo o mais comum etinilestradiol) e progestagênio²⁷.

Os progestagênios de primeira geração são considerados mais antigos, como noretindrona. Já, levonorgestrel e norgestrel são considerados de segunda geração. Ambos de primeira e segunda geração têm efeito ativador nos receptores androgênicos, reduzindo os efeitos benéficos do tratamento da acne e hirsutismo. Os progestagênios de terceira geração como desogestrel e norgestimato possuem fraca ação sobre os receptores androgênicos, aumentando assim seu benefício no tratamento do hirsutismo e acne. Já a quarta geração como a drospirenona, funciona como análogo da espirolactona, bloqueia a ligação de andrógenos aos seus receptores e possui efeito antiminerlocorticóide²⁸. O acetato de clormadinona é um progestagênio com efeitos antiandrogênicos e antigonadotrópicos, o seu uso tem sido recomendado para o tratamento do hirsutismo em pacientes com SOP².

O uso a longo prazo de ACO pode gerar trombose venosa, principalmente, em pacientes obesos e com história de tabagismo²⁷. Alguns estudos demonstraram que o seu uso pode reduzir

os receptores periféricos de insulina e gerar alteração no metabolismo de carboidratos, além de consequências significativas no perfil lipídico elevando o nível de LDL. Todavia, em contrapartida, foi observado que o uso principalmente de etinilestradiol + acetato de ciproterona e etinilestradiol + drospirina quando em conjunto com modificação de estilo de vida foi capaz de reduzir os níveis de colesterol total e LDL¹⁶.

A patogênese da SOP centra-se na hiperinsulinemia e no hiperandrogenismo. Desse modo, sabendo-se que está estritamente correlacionada com a resistência insulínica (RI), os sensibilizadores de insulina, como a metformina e as glitazonas, são opções terapêuticas⁵.

A metformina da classe de hipoglicemiantes orais biguanidas, capaz de suprimir a gliconeogênese hepática, reduz a resistência periférica à insulina e reduz a absorção de glicose pelo trato gastrointestinal¹. De acordo com Tao et al.¹⁰ (2021) a Sociedade Europeia de Endocrinologia recomenda o uso de MET em caso de impossibilidade de terapia com anticoncepcionais orais como segunda linha de tratamento. O seu uso é capaz de melhorar o hirsutismo, o ciclo menstrual e gera perda de peso²³. Todavia, diversos artigos analisados demonstraram efeitos colaterais desfavoráveis como diarreia, náusea, vômito, distensão abdominal, flatulência e anorexia. O seu uso a longo prazo tem apresentado efeitos favoráveis no controle da SOP e progressão do diabetes mellitus tipo II²⁰.

As glitazonas são sensibilizadores de insulina, agonistas seletivos do receptor gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR- γ), possui como exemplos como troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona. O seu uso pode reduzir a produção androgênica ovariana, acarretando na melhora da resistência insulínica e possui efeitos anti-inflamatórios. A troglitazona não é mais utilizada devido à grave toxicidade hepática. O uso da pioglitazona é capaz de melhorar o ciclo menstrual e reduzir marcadores séricos como insulina de jejum, índice HOMA, testosterona, androstenediona e SHBG, porém a melhora do hirsutismo não foi tão significativa quando comparada ao uso da metformina, um de seus efeitos colaterais é o ganho de peso²³.

A modificação de estilo de vida possui como seus três pilares de sustentação: a nutrição, o comportamento e o exercício físico¹⁶. É observada redução de peso e melhora no perfil lipídico e sensibilidade à insulina, porém resulta em poucos efeitos sobre os hormônios⁶. A modificação de estilo de vida usada de forma isolada pode não apresentar melhoras significativas para SOP, todavia quando combinada aos ACO apresenta normalização do ciclo menstrual e melhora do perfil lipídico¹⁶.

O uso de antiandrogênios em conjunto com ACO ainda é controversa, a espironolactona é um exemplo, o seu uso possui efeitos significativos no tratamento do hirsutismo e alterações dermatológicas, além de normalizar o ciclo menstrual²². A espironolactona pode ser combinada à rosiglitazona, sendo dessa forma, eficaz na regularização do ciclo menstrual, na melhora da resistência à insulina e do hiperandrogenismo, principalmente por sua ação antiandrogênica¹⁴.

O mio-inositol é uma isoforma do Inositol, composto natural pertencente ao grupo carboidratos, contido em nozes, frutas e grãos integrais, sendo também produzido endogenamente. Tem efeito regulador em diversos hormônios como tireoestimulante (TSH), hormônio folículo estimulante (FSH) e insulina, sendo capaz de produzir melhora da resistência insulínica e qualidade

dos oócitos, além de diminuir o hiperandrogenismo e o hirsutismo, e regularizar o ciclo menstrual¹⁸.

A liraglutida é um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) de ação prolongada. Tem como benefícios principais a melhora da homeostase da glicose e redução de peso. Todavia, os estudos analisados evidenciaram que o uso de liraglutida em doses reduzidas combinada à metformina e mudança de estilo de vida são capazes de gerar efeitos benéficos para o tratamento da SOP e da obesidade, porém deixam claro que os resultados são preliminares e necessitam de investigação futura²⁵.

A saxagliptina é um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), prolongando a atividade do GLP-1 produzido endogenamente. O seu uso isolado e combinado com metformina apresentou benefícios para pacientes com SOP, sendo que a administração terapêutica combinada proporcionou melhores benefícios na perda de gordura visceral, melhora da resistência insulínica, melhora do ciclo menstrual e hiperandrogenismo²⁴.

O ácido alfa-lipoico é um antioxidante natural produzido a partir do ácido octanóico, é capaz de produzir mimetismo da insulina, melhorando a glicemia e a resistência à insulina, além de possui ação anti-inflamatória. O seu uso foi avaliado em associação com mioinositol, sendo capaz de melhorar o perfil glicêmico das pacientes com SOP e após 6 meses foi observado redução do volume dos ovários¹¹.

A bicalutamida é um antagonista do receptor de andrógenos que interfere na ação da diidrotestosterona e testosterona nos tecidos alvos. Seu uso e sua eficácia foram avaliados em homens com carcinoma prostático avançado, atualmente é comercializada na Europa e há poucos estudos sobre sua utilização em mulheres. Moretti et al. associaram ao ACO, a bicalutamida (50 mg/d) no ensaio clínico com a participação de 70 mulheres com hirsutismo acentuado, oligoanovulação e morfologia de ovário policístico, observando melhora mais evidente do hirsutismo no grupo que usou os dois medicamentos associados do que com o uso isolado do ACO. No entanto, as pacientes que usaram a combinação dos dois produtos apresentaram aumento do colesterol total e do LDL².

Os métodos de tratamento incluem mudança no estilo de vida e tratamento medicamentoso. Sendo a primeira escolha para o tratamento o uso de ACO, devido seus benefícios no ciclo menstrual, hirsutismo e acne. O uso de metformina tem sido a segunda escolha no tratamento da SOP ou utilizada em associação com ACO, cujo seus benefícios são potencializados apresentando melhora na resistência à insulina e perda de peso³.

CONCLUSÕES

O presente estudo descreve os principais tratamentos hormonais e não hormonais relacionados à SOP, apontando seus benefícios, efeitos colaterais e recomendações. O tratamento de um modo geral reduz o risco cardiovascular e melhora a qualidade de vida da paciente.

O presente estudo apontou os benefícios do tratamento hormonal e não hormonal, especialmente quando combinados. Também evidenciou que o tratamento de modo geral reduz o risco cardiovascular e melhora a qualidade de vida da paciente. Alguns estudos mostram resultados ainda não bem definidos e demonstram a necessidade de novas análises para o futuro.

REFERÊNCIAS

1. Liu Y, Shao Y, Xie J, et al. The efficacy and safety of metformin combined with simvastatin in the treatment of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(31):e26622. doi:10.1097/MD.00000000000026622.
2. Moretti C, Guccione L, Di Giacinto P, et al. Combined Oral Contraception and Bicalutamide in Polycystic Ovary Syndrome and Severe Hirsutism: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):824-38. doi:10.1210/jc.2017-01186
3. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD005552. doi:10.1002/14651858.CD005552.pub3
4. Kazemi M, Hadi A, Pierson RA, et al. Effects of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiometabolic and Reproductive Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021;12(1):161-178. doi:10.1093/advances/nmaa092
5. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. [Internet]. UpToDate. Acesso em 18Mai2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>.
6. Shah A, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. Effects of Oral Contraception and Lifestyle Modification on Incretins and TGF- β Superfamily Hormones in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):108-19. doi:10.1210/clinem/dgaa682
7. Bascope EL, Ortiz YM, Llanos GRL, Apaza MH, Lazo L. Metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos. Un ensayo clínico aleatorizado. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2017; 20(2):45-52. Disponível em: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332017000200008&lng=es.
8. Dorgham N, Sharobim A, Haggag H, et al. Adding Combined Oral Contraceptives or Metformin to Laser Treatment in Polycystic Ovarian Syndrome Hirsute Patients. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(3):302-306. doi:10.36849/JDD.5652
9. Yen H, Chang YT, Yee FJ, et al. Metformin Therapy for Acne in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):11-23. doi:10.1007/s40257-020-00565-5
10. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1420-e1432. doi:10.1210/clinem/dgaa692
11. Cirillo F, Catellani C, Lazzeroni P, et al. HMGB1 is increased in adolescents with polycystic ovary syndrome (PCOS) and decreases after treatment with myo-inositol (MYO) in combination with alpha-lipoic acid (ALA). *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(7):588-593. doi:10.1080/09513590.2020.1725967
12. Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, et al. Low Circulating Levels of miR-451a in Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Different Effects of Randomized Treatments. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz204. doi:10.1210/clinem/dgz204

13. Li Y, Tan J, Wang Q, et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(1):197-204. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.011
14. Ganie MA, Rashid A, Sood M, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):308-312. doi:10.1080/09513590.2019.1675044
15. Ali DE, Shah M, Ali A, et al. Treatment with Metformin and Combination of Metformin Plus Pioglitazone on Serum Levels of IL-6 and IL-8 in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019;51(11):714-722. doi:10.1055/a-1018-9606
16. Wang A, Mo T, Li Q, et al. The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Endocrine*. 2019;64(2):220-232. doi:10.1007/s12020-019-01860-w
17. Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 234:149-154. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.021
18. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, et al. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):198-206. doi:10.1080/09513590.2018.1540578
19. Malik M, Tasnim N, Mahmud G. Effect of Metformin Alone Compared with Metformin Plus Simvastatin on Polycystic Ovarian Syndrome in Pakistani Women. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(3):184-187. doi:10.29271/jcpsp.2018.03.184
20. Tao T, Wu P, Wang Y, Liu W. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):14. Published 2018 Feb 27. doi:10.1186/s12902-018-0243-5
21. Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):890-899. doi:10.1210/jc.2017-01739
22. Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):399-408. doi:10.1530/EJE-17-0516
23. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(4):661-677. doi:10.1007/s00404-017-4480-z
24. Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, et al. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. *Fertil Steril*. 2017;107(1):253-260.e1.

doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.023

25. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, et al. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):5. Published 2017. doi:10.1186/s12902-017-0155-9
26. Zahra M, Shah M, Ali A, et al. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2017;49(2):103-108. doi:10.1055/s-0042-119041
27. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(4):272-277. doi:10.1080/09513590.2017.1395841
28. Tyler KH, Zirwas MJ. Contraception and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):1022-1029. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.018

NEFROLITÍASE: DIAGNÓSTICO E MANEJO

NEPHROLITHIASIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Gabriel M. M. Linhares¹; Marcel Vasconcellos²

¹Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

RESUMO

Introdução: A nefrolitíase é um grave problema de saúde pública que aflige a população mundial, podendo ser assintomática ou se manifestar através de dor em flancos e/ou pélvica, hematúria e sintomas inespecíficos como febre, náusea e vômitos. Tal condição pode ser avaliada e explicada pelo fator ambiental dietético, atribuído ao consumo indevido de sal e de proteínas tendo como consequência a hipercalciúria, além de outros fatores como baixa ingestão de líquidos, áreas de clima tropical e comorbidades como hipertensão e obesidade. **Objetivos:** Descrever os critérios diagnósticos e de manejo da doença. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura usando os descritores na língua inglesa: “nephrolithiasis”, “nephrolithiasis treatment”, “nephrolithiasis diagnosis”, “nephrolithiasis risk factors”. A busca foi realizada no período de 1º de janeiro de 2017 e 30 de maio de 2022 nas bases de dados indexados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e UpToDate®. **Resultados:** Foram encontrados 1.517 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 621 artigos foram selecionados, e destes, 12 apresentaram conteúdo compatível com o tema. **Conclusões:** O tratamento conservador do cálculo e seus sintomas é mais frequente. Quando, observa-se a terapia cirurgia, a litotripsia a laser é a primeira opção de escolha da maior parte dos pacientes com litíase renal. Dessa forma, conhecer suas indicações, contraindicações, cuidados pré, peri e pós-operatórios e complicações são de extrema importância para minimizar danos aos pacientes. **Descritores:** Nefrolitíase; tratamento da nefrolitíase; diagnóstico da nefrolitíase; fatores de risco da nefrolitíase.

ABSTRACT

Background: Nephrolithiasis is a serious public health problem that afflicts the world population, which can be asymptomatic or manifest as flank and/or pelvic pain, hematuria, and nonspecific symptoms such as fever, nausea, and vomiting. This condition can be evaluated and explained by the dietary environmental factor, attributed to the improper consumption of salt and proteins, resulting in hypercalciuria, in addition to other factors such as low fluid intake, tropical climate areas and comorbidities such as hypertension and obesity. **Aims:** To describe

the diagnostic and management criteria of the disease. **Methods:** This is an integrative literature review using the descriptors: “nephrolithiasis”, “nephrolithiasis treatment”, “nephrolithiasis diagnosis”, “nephrolithiasis risk factors”. The search was performed between January 1, 2017, and May 30, 2022, in the indexed databases of MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and UpToDate®. **Results:** 1,517 articles were found. After reading the titles and abstracts, 621 articles were selected, and of these, 12 presented content compatible with the theme. **Conclusions:** Conservative treatment of stone and its symptoms is more frequent. When surgical therapy is observed, laser lithotripsy is the first choice of most patients with renal lithiasis. Thus, knowing its indications, contraindications, pre, peri and postoperative care and complications are extremely important to minimize damage to patients. **Keywords:** Nephrolithiasis; nephrolithiasis treatment; nephrolithiasis diagnosis; nephrolithiasis risk factors.

INTRODUÇÃO

A nefrolitíase é um grave problema de saúde pública que aflige toda a população no mundo. Tal condição pode ser avaliada e explicada pelo fator ambiental dietético, atribuído pelo consumo indevido de sal e de proteínas tendo como consequência a hipercalcúria, um dos principais fatores para formação de cálculos renais dependentes de cálcio. ^[1,2] Outros fatores envolvidos são a baixa ingestão de líquidos, áreas de clima tropical e comorbidades como hipertensão e obesidade por exemplo. Desse modo, o aumento da exposição a esses fatores de risco pode elucidar prevalência dessa doença. ^[3,4]

Os cálculos renais são conglomerados de minerais orgânicos que se desenvolvem no interior do trato urinário devido a hipersaturação urinária. O oxalato de cálcio é o cálculo renal mais comum e tem grandes representantes: o monoidratado (wewlita) e o di-hidratado (wedelita) que se diferenciam quanto a morfologia. ^[5,6] Outros tipos de sais são o fosfato de cálcio e fosfato de amônio magnésiano, sendo esse último denominado cálculo infeccioso, já que se desenvolve na presença de bactérias produtoras de urease. ^[5-7]

A demora do diagnóstico pode gerar graves consequências ao paciente. Com isso é importante a realização de uma boa anamnese, de maneira que seja avaliado o histórico prévio de litíase, assim como o histórico familiar. No exame físico, pode-se encontrar a punho-percussão lombar positiva aumentando a probabilidade diagnóstica. Por fim, exames laboratoriais e de imagem são importantes para a confirmação. ^[7]

Em vista disso, a prevenção dos cálculos deve ser baseada em intervenções no estilo de vida. ^[1] Já o manejo dos pacientes deve ser pautado em medicações para controle algico e monitoração da evolução do cálculo, visto que a obstrução urinária completa pode gerar consequências irreversíveis e danosas a função renal ^[3,8]. Portanto, saber diagnosticar e intervir no momento correto é primordial para reduzir danos e o imenso desconforto que a doença proporciona.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever os critérios diagnósticos e de manejo da doença.

Secundários:

Descrever fatores de risco e prevenção da litíase renal, tratamento medicamentoso, além de apresentar os critérios usados para indicação cirúrgica.

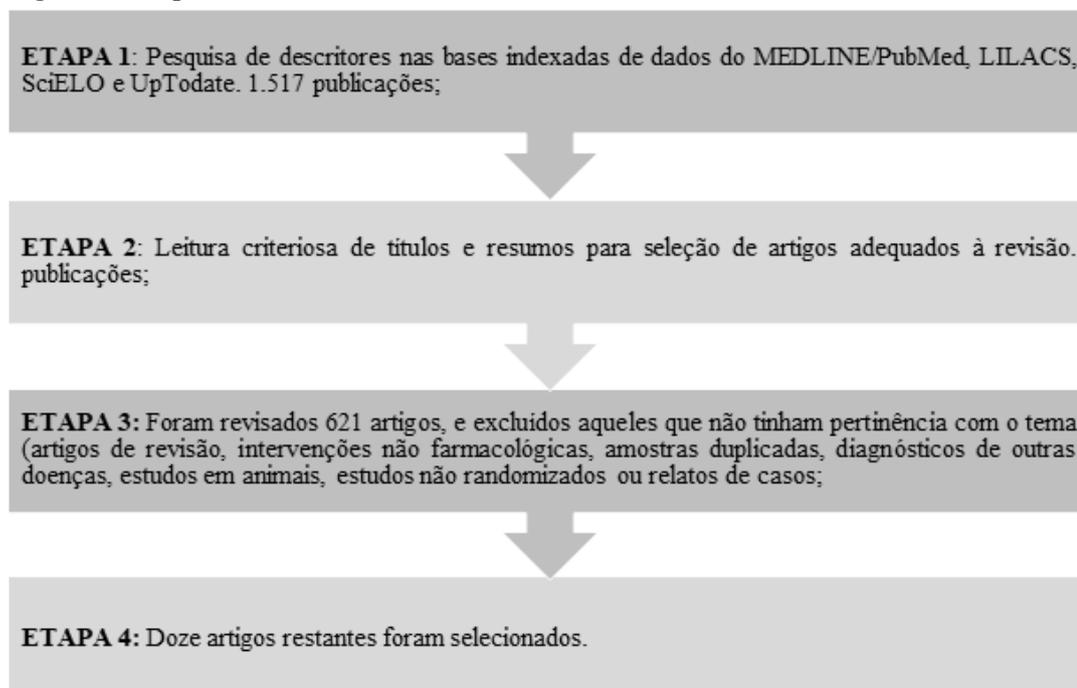
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A busca de artigos utilizou as bases indexadas de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e UpToDate, a partir de 1º de janeiro de 2017 a 30 de maio de 2022.

A busca resultou em 1.517 publicações e após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 621 artigos. Destes, foram excluídos estudos com intervenções não farmacológicas, amostras duplicadas, diagnósticos de outras doenças, estudos em animais, relatos de caso e estudos não randomizados.

Ao aplicar-se os critérios de inclusão (revisões de literatura e revisões sistemáticas, estudos controlados randomizados, metanálises), 12 publicações foram selecionadas por apresentarem pertinência com o tema (Figura 1). Acrescentou-se publicações da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), da Universidade Federal do Maranhão e Ministério da Saúde (BR).

Figura 1. Etapas do estudo



Fonte: Autores.

A tabela 1 mostra o quantitativo de artigos encontrados por base de dados e descritor utilizado.

Tabela 1. Artigos obtidos em cada etapa da pesquisa, por base indexada de dados e termos MeSH

PubMed	Nefrolitíase	Tratamento	Diagnóstico	Fatores de risco
Etapa 1	504	18	170	92
Etapa 2	295	53	34	19
Etapa 3	293	52	34	18
Etapa 4	2	1	0	1
LILACS	Nefrolitíase	Tratamento	Diagnóstico	Fatores de risco
Etapa 1	25	16	5	6
Etapa 2	14	6	0	1
Etapa 3	12	6	0	1
Etapa 4	2	0	0	0
SciELO	Nefrolitíase	Tratamento	Diagnóstico	Fatores de risco
Etapa 1	15	6	1	4
Etapa 2	5	3	0	1
Etapa 3	4	2	0	1
Etapa 4	1	1	0	0
UpToDate	Nefrolitíase	Tratamento	Diagnóstico	Fatores de risco
Etapa 1	147	100	146	96
Etapa 2	72	36	51	31
Etapa 3	71	35	49	31

Etapa 4	1	1	2	0
---------	---	---	---	---

Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

A nefrolitíase é um problema prevalente no âmbito da saúde. Dentre os pacientes que formam cálculos renais, 80% são cálculos de cálcio (principalmente oxalato de cálcio e, menos frequentemente, de fosfato de cálcio). Os outros 20% dos pacientes apresentam cálculos de ácido úrico, estruvita (fosfato de amônia e magnésio) e cálculos de cistina. Além disso, alguns pacientes podem apresentar cálculos com mais de um constituinte cristalino.^[9,11]

Aproximadamente 19% dos homens e 9% das mulheres serão diagnosticados com cálculos renais aos 70 anos. A prevalência de cálculos renais varia com a idade, sexo, raça/etnia e geografia. Certas anormalidades bioquímicas da composição da urina foram associadas a um risco aumentado de formação de cálculos renais, incluindo maior cálcio na urina, maior oxalato na urina, menor citrato na urina, maior ácido úrico na urina e menor volume de urina. O pH da urina contribui para a probabilidade de formação de certos tipos de cálculos. Dessa forma, uma urina ácida favorece a precipitação de ácido úrico, enquanto uma urina alcalina promove a formação de cálculos de fosfato de cálcio. Os cálculos de oxalato de cálcio não são dependentes do pH na faixa fisiológica.^[12]

Os fatores dietéticos também podem desempenhar um papel importante na gênese de cálculos renais, principalmente por afetar a composição da urina. Menor ingestão de líquidos, cálcio, potássio e maior ingestão de oxalato, sódio, sacarose, frutose, vitamina C e possivelmente proteína animal estão associados a um risco aumentado de formação de cálculos de cálcio. Maior consumo de proteína animal e menor ingestão de frutas e vegetais aumentam o risco de cálculos de ácido úrico, reduzindo o pH da urina e aumentando a geração de ácido úrico. Dietas especializadas, como dietas mediterrâneas, são opções razoáveis na tentativa de reduzir o risco de recorrência de cálculos. Além disso, vários medicamentos têm sido associados a um risco aumentado de formação de cálculos renais. Alguns medicamentos podem promover a formação de cálculos renais induzindo anormalidades metabólicas que alteram a composição da urina, enquanto outros podem cristalizar na urina e se tornar o principal constituinte do cálculo renal.^[12]

O diagnóstico de nefrolitíase pode acontecer em pacientes assintomáticos ou em pacientes sintomáticos. Na presença de sintomas, a investigação de nefrolitíase ocorre quando os pacientes apresentam dor (que pode ter intensidade variada, frequência variada e com duração em torno de 20 a 60 minutos) pélvica, abdominal e em flancos, além de hematúria (macro ou microscópica) e sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, disúria e urgência urinária.^[9]

A nefrolitíase pode levar à obstrução renal persistente, causando danos permanentes nos rins e se não for tratada, pode gerar septicemia secundária à infecção. Os cálculos de “chifre de veado” normalmente não produzem sintomas, a menos que este resulte em obstrução do trato urinário ou uma infecção seja a causa etiológica do cálculo. Entretanto, esse tipo de calculose, quando bilateral, pode a longo prazo levar à insuficiência renal.^[9]

O manejo de pacientes com cálculos estabelecidos consiste em uma anamnese completa e focada, imagens radiológicas, análise de cálculos e uma avaliação laboratorial. A anamnese tem como objetivo identificar os fatores de risco para litíase renal e complicações. Os exames radiológicos, como tomografia computadorizada (TC) sem contraste e ultrassom (US) abdominal, servem para identificação e acompanhamento do cálculo. A análise em aspecto mineral do cálculo é importante, fazendo com que os pacientes sejam encorajados a guardar os cálculos eliminados, além de serem analisados após retirada cirúrgica ou até mesmo pela tomografia. Três opções foram propostas para avaliação laboratorial após a primeira pedra: uma avaliação limitada, uma avaliação metabólica completa (incluindo avaliação da urina 24h) ou uma abordagem mais direcionada. O monitoramento dos cálculos deve ser realizado inicialmente em um ano e, se negativo, a cada dois a quatro anos depois, dependendo da gravidade da litíase e dos valores de urina de 24 horas.^[11, 14]

Muitos pacientes com cólica renal aguda podem ser tratados de forma conservadora, ou seja, com medicação para controle algico e hidratação até que o cálculo seja expelido. O tratamento conservador pode ser domiciliar se o paciente puder fazer ingestão hídrica e tolerar medicação oral. A hospitalização é realizada caso o paciente não consiga tomar medicamentos ou líquidos, além de infecção do trato urinário grave, lesão renal aguda, anúria e/ou dor persistente.^[9-15]

Para controle da dor em episódios de cólica renal, tanto os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) quanto os opioides têm sido tradicionalmente usados, sendo preferível a escolha por AINEs em detrimento aos opioides, reservando-os apenas para pacientes que têm contraindicações aos AINEs, têm comprometimento grave da função renal ou não obtêm alívio adequado da dor. Alguns profissionais optam por não prescrever AINEs orais a pacientes ambulatoriais até que uma avaliação da função renal (por exemplo, creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular). Os AINEs devem ser interrompidos três dias antes da litotripsia por ondas de choque para minimizar o risco de sangramento. Pacientes com evidência de infecção concomitante do trato urinário devem ser tratados prontamente com antibióticos.^[9-13]

Para expelir um cálculo, aspectos como tamanho (cálculos com diâmetro ≤ 5 mm tende a apresentar resolução espontânea) e localização devem ser considerados. Cálculos menores e mais distais são mais propensos a serem eliminados sem intervenção. Várias terapias médicas expulsivas aumentam a taxa de passagem de cálculos ureterais, incluindo alfabloqueadores (indicados para cálculos ureterais > 5 mm e ≤ 10 mm de diâmetro), bloqueadores dos canais de cálcio e agentes antiespasmódicos, que têm sido usados em combinação com ou sem glicocorticóides.^[9-15]

Caso os cálculos não sejam expelidos com as medidas supracitadas, terapia como litotripsia por ondas de choque (LOC), ureterosopia (URS) com litotripsia a laser, nefrolitotomia percutânea (NLP) e, em casos raros, remoção laparoscópica de cálculos pode ser adotada. A remoção cirúrgica aberta do cálculo raramente é necessária. Os objetivos gerais do tratamento cirúrgico de cálculos são o alívio do desconforto do paciente, eliminação da infecção e reversão do comprometimento da função renal. Resultados importantes que devem ser discutidos com os pacientes ao decidir sobre a cirurgia incluem o sucesso do tratamento, risco de complicações e qualidade de vida. Em geral, as principais indicações incluem dor, infecção e obstrução do trato urinário. As pedras assintomáticas podem ser removidas em certos indivíduos, como viajantes, mulheres que pretendem engravidar

ou pilotos de avião, por exemplo.^[9,10]

Pacientes com infecção associada à obstrução do trato urinário necessitam de drenagem urgente do sistema coletor e terapia antimicrobiana, sendo que o manejo definitivo do cálculo por cirurgia pode ocorrer assim que a infecção for tratada e o paciente estiver estável.

Para cálculos ureterais proximais e médios que são ≤ 10 mm, opta-se por LOC ou URS como terapia de primeira linha, em vez de NLP ou outras opções cirúrgicas. Para cálculos ureterais proximais e médios > 10 mm, a URS é escolhida como terapia em vez de LOC ou outras opções cirúrgicas. Para todos os cálculos ureterais distais, independentemente do tamanho, realiza-se a URG. Entretanto, para pacientes que recusam, a litotripsia por ondas de choque é uma opção alternativa.^[10,15]

Para cálculos renais ≤ 15 mm que estão no polo superior, cálice médio ou pelve do rim, LOC ou URS como terapia de primeira linha devem ser realizados, em vez de outras terapias. Para cálculos renais ≤ 15 mm que estão no polo inferior do rim, opta-se por URS ou NLP, em vez de LOC ou outras terapias. Por fim, para cálculos renais > 15 mm, independentemente da localização no rim, NLP deve ser escolhida como terapia de primeira linha, em vez de outras terapias e, caso não esteja disponível ou for contraindicado, a URS em sessões planejadas é uma opção alternativa.^[10]

Em geral, a cirurgia laparoscópica, assistida por robô e aberta não deve ser oferecida como terapia de primeira linha para a maioria dos cálculos ureterais ou renais. No entanto, tais procedimentos podem ser considerados para pacientes nos quais LOC, URS e NLP não são bem-sucedidos, com anatomia complexa do rim ou ureter, com cálculos grandes (> 20 mm) ou complexos, ou que requerem cirurgia reconstrutiva concomitante para defeitos anatômicos. A litotripsia por ondas de choque deve ser evitada em pacientes com obesidade, pacientes grávidas, com alteração anatômica renal ou ureteral e pacientes com sangramentos.^[10,12]

Antes da cirurgia, exames de urina devem ser realizados em todos os pacientes para avaliar infecção do trato urinário (ITU). Em pacientes com sinais de infecção, urocultura e tratamento específico deve ser realizado. Na maioria dos pacientes para os quais o tratamento cirúrgico de cálculos está planejado, imagens pré-operatórias com TC sem contraste do abdome e da pelve, se ainda não tiverem sido realizadas nos três meses anteriores devem ser obtidas.^[10]

Para pacientes submetidos a URS ou NLP, eletiva, antibióticos profiláticos para reduzir a incidência de infecção do trato urinário pós-procedimento devem ser administrados. As complicações comuns após a cirurgia de cálculo incluem desconforto ureteral com stent, obstrução ureteral e infecção do trato urinário.^[10]

CONCLUSÕES

Os critérios diagnósticos da nefrolitíase baseiam-se no exame clínico, como também em exames de imagem complementares para confirmar a presença do cálculo e sinais de obstrução urinária. Desse modo, o conhecimento da investigação diagnóstica, levando em conta sintomas e propedêutica complementar, torna-se imprescindível para escolha terapêutica adequada.

Quanto ao manejo da doença, o tratamento conservador e de seus sintomas ainda é o mais realizado. Quando a indicação é cirúrgica, observa-se que a litotripsia por ondas de choque ou ureterosopia com litotripsia a laser são a primeira linha da maior parte dos pacientes com litíase renal. Vale ressaltar, que conhecer suas indicações, contraindicações, cuidados pré, peri e pós-operatórios e complicações, são de extrema importância para minimizar danos aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney Stones: Treatment and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019; 99(8):490-6. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2019/0415/afp20190415p490.pdf>
2. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis*. 2019;47(1):107-13. Disponível em: doi:10.1007/s00240-018-1090-6
3. Ziemba JB, Matlaga BR. Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol*. 2017;58(5):299-306. Disponível em: doi:10.4111/icu.2017.58.5.299
4. Letavernier E, Daudon M. Vitamin d, hypercalciuria and kidney stones. *Nutrients*. 2018;10(3):1–11. Disponível em: doi: 10.3390/nu10030366.
5. Zisman AL. Effectiveness of treatment modalities on kidney stone recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1699–708. Disponível em: doi: 10.2215/CJN.11201016
6. Kaestner L, Meki S, Moore A, Van Woerden C, Lazarus J. General and dietary oxalate restriction advice reduces urinary oxalate in the stone clinic setting. *South African J Surg*. 2020;58(4):210–2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2020/v58n4a3105>
7. Fonseca NM, et al. A physiological approach to recurrent nephrolithiasis and its genetic determinants. *Port J Nephrol Hypertens*. 2020;34(1):61–3. Disponível em: <http://doi.org/10.32932/pjnh.2020.04.066>
8. Abreu JJ, Filho SRF. Influence of climate on the number of hospitalizations for nephrolithiasis in urban regions in Brazil. *J Bras Nefrol*. 2020;42(2):175-81. Disponível em: doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0155
9. Preminger GM, Aronson MD, Curhan GC. Kidney stones in adults: Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis. *UpToDate*. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-adults-diagnosis-and-acute-management-of-suspected-nephrolithiasis?search=nefrolitiase&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. Preminger GM. Kidney stones in adults: Surgical management of kidney and ureteral stones. *UpToDate*. Outubro, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-adults-surgical-management-of-kidney-and-ureteral-stones?search=nefrolitiase&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
11. Curhan GC, Preminger GM. Kidney stones in adults: Evaluation of the patient with established stone disease. *UpToDate*. Agosto, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-adults-evaluation-of-the-patient-with-established-stone-disease?search=nefrolitiase&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

12. Curhan GC. Kidney stones in adults: Epidemiology and risk factors. UpToDate. Setembro, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/kidney-stones-in-adults-epidemiology-and-risk-factors?search=nefrolitíase&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H2465768893
13. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2021. Calculadoras nefrológicas. São Paulo: SBIIm. 2021. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Endocrinologia e nefrologia [Internet] / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – 1. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 20 p.: il. (Protocolos de encaminhamento da atenção básica para atenção especializada; v. 1). Disponível em: <www.saude.gov.br/svs>Brasil.
15. Universidade Federal do Maranhão. Métodos diagnósticos em Nefrologia: avaliação clínica, laboratorial e por imagem. São Luís: UNA-SUS/UFMA, 2014. 46 p. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/2023?mode=full>.

O IMPACTO DAS VACINAS CONTRA HPV NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

*THE IMPACT OF VACCINES AGAINST HPV IN THE REDUCTION OF
THE INCIDENCE OF CERVICAL CANCER*

Beatriz M. A. Amaral¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: O câncer de colo de útero é a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo e está relacionado à infecção persistente pelos subtipos oncogênicos do Papilomavirus Humano (HPV). A infecção pelo HPV é recorrente e pode evoluir lentamente para câncer. **Objetivos:** Estudar as repercussões das vacinas contra HPV, enfatizando a redução dos índices de novos casos de câncer cervical. Métodos: foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), com estratégia de busca: (“Papillomavirus infections”[Majr] AND “Papillomavirus vaccines”[Majr]) AND “Uterine Cervical Neoplasm”[Majr]. A pesquisa contempla artigos publicados de 2017 a junho 2022. **Resultados:** Os resultados convergem para a demonstração da eficácia das vacinas contra HPV diminuindo a incidência de câncer de colo de útero, e complicações relacionadas. Identificou-se 4 grupos principais de resultados: repercussões da vacina na prevenção de verrugas e do câncer de colo uterino e do trato genital inferior; conhecimento populacional acerca do HPV; persistência dos anticorpos induzidos pela vacina; eficácia da vacina em mulheres com intervenção cirúrgica prévia por lesões precursoras do câncer de colo de cervical. **Conclusões:** A vacina contra HPV é eficaz contra câncer cervical e confere proteção contra os 2 tipos oncogênicos mais prevalentes no Brasil. As políticas públicas de saúde devem investir na adesão das meninas e meninos à vacina do HPV, visando reduzir os casos de câncer de colo de útero bem como lesões precursoras. **Descritores:** Vacina; HPV; Câncer de colo de útero; Câncer cervical.

ABSTRACT:

Introduction: Cervical cancer is the fourth leading cause of cancer death in women worldwide and is related to persistent infection with oncogenic subtypes of Human Papillomavirus - HPV. HPV infection is recurrent and can slowly progress to cancer. **Objectives:** To study the repercussions of HPV vaccines, emphasizing the reduction in the rates of new cases of

cervical cancer. **Methods:** an extensive search was carried out in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) and VHL (LILACS and SciELO), with a search strategy: (“Papillomavirus infections”[Majr]AND“Papillomavirus vaccines”[Majr])AND“Uterine Cervical Neoplasm”[Majr]. The research includes articles published from 2017 to June 2022. **Results:** The results converge to demonstrate the effectiveness of HPV vaccines in reducing the incidence of cervical cancer and related complications. Four main groups of results were identified: impact of the vaccine on the prevention of warts and cancer of the uterine cervix and lower genital tract; population knowledge about HPV; persistence of vaccine-induced antibodies; Vaccine efficacy in women with previous surgical intervention for precursor lesions of cervical cancer. **Conclusions:** The HPV vaccine is effective against cervical cancer and provides protection against the 2 most prevalent oncogenic types in Brazil. Public health policies should invest in the adherence of girls and boys to the HPV vaccine, aiming to reduce cases of cervical cancer as well as precursor lesions. **Keywords:** Vaccine; HPV; Cervical cancer; Cervical cancer.

INTRODUÇÃO:

O câncer de colo de útero está relacionado à infecção persistente por aproximadamente 15 dos 40 subtipos do Papilomavirus Humano (HPV) que estão associados às infecções genitais. Estes subtipos são chamados oncogênicos, e são considerados de alto risco para desenvolvimento de câncer de colo de útero, sendo os mais prevalentes no Brasil o HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos¹. A infecção pelo HPV é recorrente e em geral não causa doença, embora tenha potencial para evoluir como alguns tipos de câncer² O câncer de colo de útero é terceiro tipo de tumor maligno mais frequente e a quarta causa de morte por câncer, em mulheres, no Brasil e no mundo².

Estima-se 16.710 novos casos; e 6.627 óbitos por câncer cervical³. No mundo, mais de 95% dos casos de câncer de colo de útero são causados por HPV. É o quarto tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, ocorrendo 90% destes países de média e baixa renda⁴.

O contágio ocorre por via sexual, com parceiro previamente infectado por tipos oncogênicos de HPV, e a partir de então ocorre proliferação de células diferenciadas no colo uterino, que podem se resolver espontaneamente ou evoluir para lesões de baixo grau (neoplasia intraepitelial grau 1 (NIC 1) ou para lesões de alto grau do tipo NIC 2 e NIC 3 (carcinoma in situ), carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma in situ e adenocarcinoma invasor².

A prevenção primária do câncer do colo do útero se dá pela redução dos riscos à exposição ao Papilomavírus Humano (HPV), principalmente através da vacina contra o HPV, e adicionalmente por meio de preservativos sexuais (masculino ou feminino), capaz de reduzir parcialmente o risco de contágio, por minimizar o contato sexual anogenital direto com parceiros portadores do vírus através do atrito causado pelo ato e o contato com a pele da vulva, região perianal e bolsa escrotal².

Em 2014, o Ministério da Saúde implementou no calendário vacinal, a vacina quadrivalente contra o HPV 6/11/16/18 (Gardasil®, fabricada pela Merck) para meninas na faixa etária de 9 a 13 anos. No ano de 2017, foram incluídas meninas de até 14 anos e meninos de 11 a 14 anos. Em

2021, mulheres de 26 a 45 anos, imunossuprimidas, foram incluídas nos grupos aptos à vacina de forma gratuita pelo SUS. O esquema vacinal compõe-se de 3 doses, no intervalo de 0, 2 e 6 meses^{1,5}.

Os subtipos de HPV 6/11 são causadores de verrugas anogenitais (tipos condilomatosos), enquanto os subtipos 16/18 são oncogênicos, responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo do útero, e causadores de outros tipos de câncer como os de vulva, vagina, útero e ânus.³

A profilaxia por vacina tornou-se possível graças à criação de proteínas que mimetizam a cápsula proteica externa do vírus, denominadas partículas semelhantes a vírus (VLP). No momento existem três vacinas HPV em nível mundial: Vacina HPV quadrivalente recombinante (contendo VLP dos HPV 6, 11, 16 e 18), denominada Gardasil®, produzida pelo laboratório MSD, que contém o alumínio (sulfato hidroxifosfato de Al) como adjuvante e é licenciada, no Brasil, para meninas e mulheres entre 9-45 anos e meninos e homens de 9-26 anos; Vacina HPV bivalente (contendo VLP dos HPV 16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04), denominada Cervarix®, fabricada pela GlaxoSmithKline Biologicals (GSK), contém AS04 (Al(OH)₃+MLP) como adjuvante, sendo licenciada para ambos os sexos a partir dos 9 anos, sem limite superior de idade. Por decisão do fabricante (em 2019), foi suspensa a comercialização dessa vacina no Brasil; Vacina HPV nonavalente (contendo VLP dos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), denominada Gardasil 9®, produzida pelo laboratório MSD, que contém o alumínio (sulfato hidroxifosfato de Al) como adjuvante e é licenciada para ambos os sexos de 9- 45 anos, mas ainda não está disponível no Brasil^{1,6-8}.

Os procedimentos de rastreamento da neoplasia intraepitelial cervical e do câncer devem manter-se inalterados tanto nas mulheres vacinadas quanto nas não vacinadas². No Brasil, o rastreio é oferecido gratuitamente pelo serviço público de saúde pelo exame citopatológico ou exame de Papanicolaou. A recomendação é que toda mulher com vida sexual iniciada e com idade entre 25 e 64 anos realize o exame preventivo por duas vezes consecutivas com intervalo de um ano, e tendo como resultado negativo, o rastreio passará ser realizado por uma vez a cada três anos⁹. Considerando casos especiais como mulheres imunossuprimidas, o rastreio será realizado com maior frequência, sendo dois rastreamentos consecutivos com intervalo de seis meses e acompanhamento anual se os resultados consecutivos forem negativos para alterações por HPV¹⁰.

OBJETIVOS:

Primário:

Estudar as repercussões da vacina na prevenção de verrugas e do câncer de colo uterino e do trato genital inferior.

Secundários:

- Apontar sobre o conhecimento populacional acerca do HPV;
- Persistência dos anticorpos induzidos pela vacina;
- Eficácia da vacina em mulheres com intervenção cirúrgica prévia por lesões precursoras do câncer de colo de cervical;

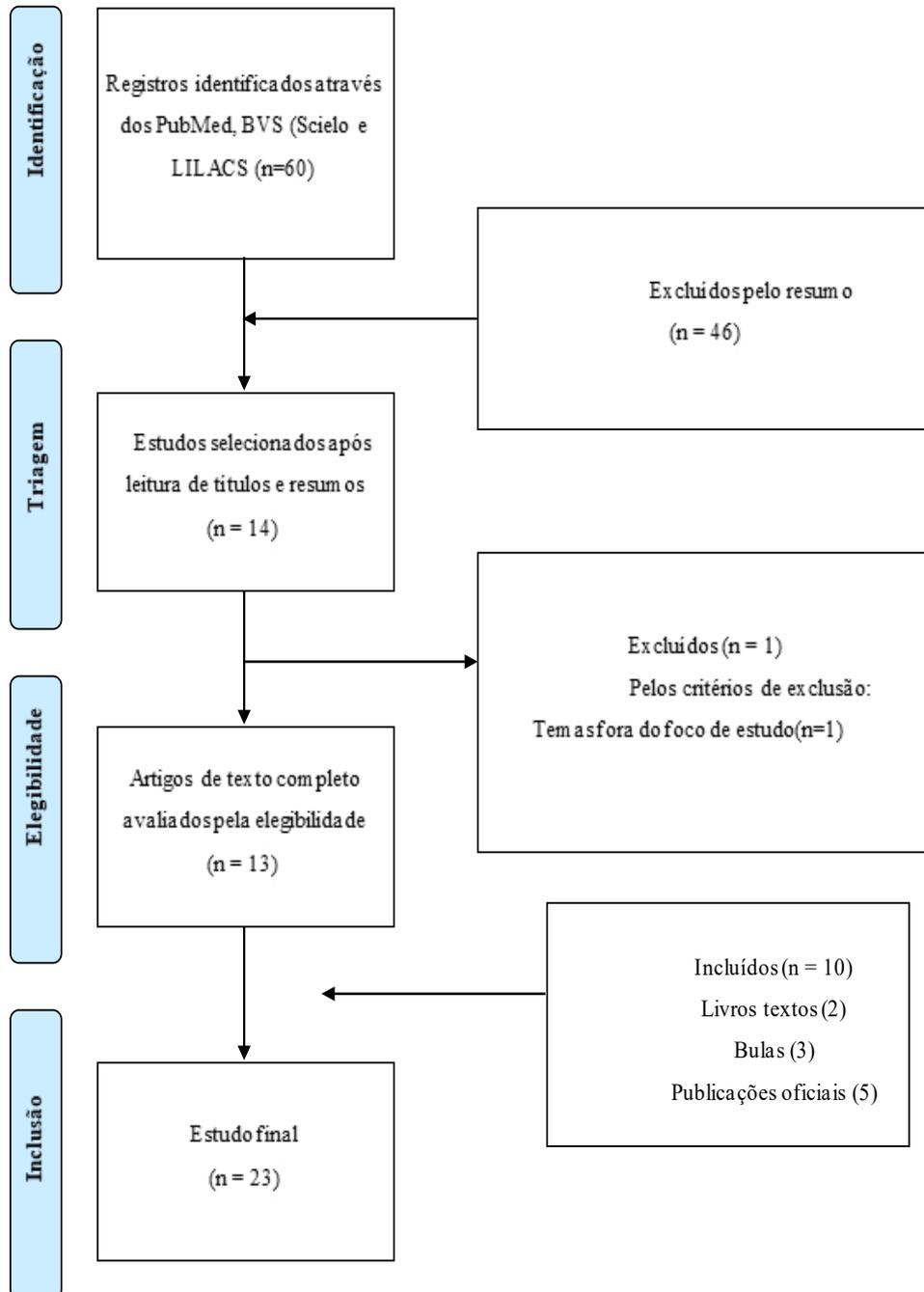
MÉTODOS:

Para a realização dessa revisão integrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), sendo feita a estratégia de busca: (“Papillomavirus infections”[Majr] AND “Papillomavirus vaccines”[Majr]) AND “Uterine Cervical Neoplasm”[Majr] AND “Knowledgr HPV[Majr]”. A pesquisa foi finalizada em 19 de junho de 2022 e incluiu artigos publicados a partir de 2017. Os artigos selecionados têm como foco a comprovar a eficácia da vacina contra HPV na profilaxia de câncer de colo de útero, lesões intraepiteliais e verrugas anogenitais causados pelo Papilomavírus Humano. Foram considerados critérios de exclusão os artigos não originais (pontos de vista ou debates), relatos de casos e aqueles que abordavam temas fora do foco de estudo: vacina terapêutica, campanha de vacinação.

No Pubmed foram encontrados 48 artigos e no BVS mais 12 artigos, totalizando 60 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, restaram 14 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 1 artigo de acordo com os critérios informados. A pesquisa finalizou com 13 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de 2 livros texto, 3 bulas e 5 publicações disponibilizadas por órgãos oficiais.

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observadas as repercussões da vacina contra HPV na diminuição de novos casos de câncer de colo de útero, lesões precursoras e verrugas no trato genital inferior.

Fig. 1 Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



RESULTADOS:

Foram selecionados 13 artigos de acordo com os objetivos deste trabalho, sendo 7 ensaios clínicos randomizados (ERC) e 6 metanálises, compondo esta revisão (Tabela 1).

Tabela 1. Identificação do autor, descrição do desenho do estudo, amostra, objetivo e resultados

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Porras C et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado	7.466 ♀ de 18-25 anos	Eficácia da vacina bivalente na prevenção da infecção por HPV16/18 associado a lesões pré-cancerígenas de colo do útero	No período de 11 anos de estudo, 34 de 2.233 mulheres não vacinadas apresentaram NIC2+ comparado a nenhuma das 1.913 mulheres do grupo vacina HPV. A eficácia cumulativa da vacina contra o NIC2+ associado ao HPV 16/18 durante o período de 11 anos foi de 97,4%. Proteção semelhante observada contra NIC3 associada ao HPV 16/18.

<p>Zhao et al. (2020) China</p>	<p>Ensaio Clínico randomizado</p>	<p>Total: 178 Vacina: 87 Placebo: 81</p>	<p>Impacto da vacina bivalente contra HPV 16/18 na prevenção de infecções e doenças subsequentes ao tratamento de excisão</p>	<p>Efeito significativo da vacinação na aquisição de infecções por 14 HR-HPV após o tratamento (eficácia da vacina: 27%). Eficácia da vacina contra novas infecções após o tratamento por 14 HR-HPV foi estimada em 32% e de 41,2% para infecção por HPV16/18. Taxas de depuração acumuladas do grupo vacina e grupo placebo: 88,9 e 81,6% para infecção por HPV16/18 (p=0,34), 63,4, 48,7% para infecção por 14 HR-HPV (p=0,06), respectivamente. Não foi observada diferença significativa na taxa de persistência de infecção por HPV16/18, 14 HR-HPV e de ocorrência de LSIL+ entre os dois grupos.</p>
<p>Jentschk et al. (2020)</p>	<p>Metanálise</p>	<p>Total: 21059 Controle:17150 Vacinadas:3939</p>	<p>Efeitos da vacinação HPV profilática bi e quadrivalente em pacientes pós-conizadas, independente do tipo de HPV, idade, tempo de vacinação e seguimento</p>	<p>Houve redução significativa do risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical recorrente após a excisão cirúrgica e vacinação contra o HPV em comparação com a excisão cirúrgica apenas.</p>
<p>Lukács et al. (2020)</p>	<p>Metanálise</p>	<p>8 ECRs e 8 estudos ecológicos</p>	<p>A vacina quadrivalente contra HPV como prevenção de verrugas genitais</p>	<p>A vacina quadrivalente foi eficaz em reduzir o risco de verrugas genitais em mulheres e homens pós vacina, tendo resultado substancialmente mais importante em mulheres com menos de 21 anos e efeito rebanho nos homens mais jovens</p>

Lichter et al. (2020)	Metanálise	6 estudos n=2984 mulheres Vacinas 1360 Placebo 1624	Avaliar a eficácia da vacina adjuvante contra HPV na prevenção de NIC 2 ou superior após excisão cirúrgica	A recorrência de NIC2+ ocorreu dentro de 6-48 meses em 115 mulheres; sendo < para ♀ vacinadas: 26/1.360 ♀ (1,9%) vs 89 /1.624 não vacinadas (5,9%). O risco de NIC1+ foi menor com a vacinação, ocorrendo em 86/1.360 mulheres vacinadas (6,3%) contra 157/1.624 em não vacinadas (9,7%). 35 ♀ desenvolveram lesões recorrentes de NIC2+ específicas para HPV 16,18.
Taebi et al. (2019)	Metanálise	10 artigos Total: 3501 participantes	Fornecer visão geral do conhecimento e atitude sobre a infecção pelo HPV e a vacina contra o HPV na população iraniana.	20,1% dos universitários e funcionários do hospital não conheciam as vias de transmissão do HPV. Apenas 34,5% sabiam que o HPV pode levar ao CA de colo. Somente 38,5% das ♀ já ouviram falar do HPV, 76% destas com baixo conhecimento. A maioria dos universitários não reconhecem HPV como infecção comum.

Drolet et al. (2019)	Metanálise	60 milhões de indivíduos acompanhados por até 8 anos após vacinação	Avaliar a adesão da população à vacina contra HPV para meninas nas infecções por HPV e diagnósticos de verrugas anogenitais entre meninas(os), mulheres e homens; bem como os resultados a nível de rebanho após a introdução da vacina.	Após 5-9 anos de vacinação, NIC2+ diminuiu em 51% entre as meninas [15-19 anos] rastreadas e diminuiu em 31% entre mulheres [20-24 anos]. Neste mesmo período, a NIC2+ aumentou em 19% entre mulheres rastreadas e principalmente não vacinadas entre 25 e 29 anos e aumentou em 23% entre mulheres rastreadas e principalmente não vacinadas entre 30-39 anos.
Arbyn et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado	73.428 meninas e mulheres adolescentes em seguimento de 3,5 a 8 anos	Apontar a eficácia da vacinação contra o HPV em prevenir o desenvolvimento de pré-câncer ou câncer do colo do útero	O efeito das vacinas contra o HPV no risco de pré-câncer difere por faixa etária. Em ♀ mais jovens, as vacinas reduzem o risco de pré-câncer pelo HPV16/18 de 113 para 6/10.000 ♀ (alta certeza). As vacinas contra o HPV reduzem o n° de ♀ com qualquer pré-câncer de 231 para 95/10.000 (alta certeza). Em ♀ com mais de 25 anos, as vacinas reduzem o n° de pré-câncer associado ao HPV16/18 de 45 para 14/10.000 (certeza moderada).

<p>Sankaranarayanan et al. (2018) Índia</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Total de meninas vacinadas: 21.258</p>	<p>Comparar se 1 única dose de vacina foi tão eficaz quanto 2 ou 3 doses ou demonstrar efeito protetor significativo em comparação com ‘sem vacinação’. Os grupos foram: 17.729 dose única / 4.348 (25%) 3 doses [D1, 60, 180+] / 4.979 (28%) 2 doses [D1 e 180+] / 3.452 (19%) 2 doses [D1 e 60] / 4.950 (28%) 0 dose.</p>	<p>Uma única dose produz resposta imune robusta contra HPV16/18, embora inferior a de 3 ou 2 doses e os níveis de anticorpos permaneceram estáveis por 4 anos. As frequências de infecções cumulativas incidentes e persistentes por HPV16 /18 até 7 anos de seguimento foram semelhantes e uniformemente baixas em todos os grupos vacinados; a frequência de infecções por HPV 16/18 foi significativamente > em mulheres controle não vacinadas da mesma idade do que entre as vacinadas.</p>
<p>Kjaer et al. (2017) Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>2195 ♀</p>	<p>A eficácia a longo prazo da vacina quadrivalente contra HPV avaliada pelo monitoramento da incidência combinada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC2, NIC3), adenocarcinoma in situ (AIS) e câncer cervical relacionado ao HPV16/18</p>	<p>Em ♀ que atenderam aos critérios: ser soronegativo e PCR de DNA do HPV (PCR) negativo na linha de base e PCR negativo até o mês 7 para os tipos de HPV relevantes, receber 3 doses da vacina qHPV em 1 ano, não descumpriu o protocolo e consentiu com a efetividade do acompanhamento. A vacina qHPV mostra proteção contínua em ♀ por pelo menos 10 anos, com tendência de proteção contínua por 12 anos de acompanhamento.</p>

<p>Lehtinen et al. (2017)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>15.627♀ não vacinadas de 18-19 anos 2401♀ vacinadas HPV16/18 de 16-17 anos</p>	<p>Acompanhamento o registro de câncer de coortes de estudos randomizados de base populacional de mulheres vacinadas e não vacinadas foi realizado para a estimativa da eficácia da vacina contra NIC3+</p>	<p>Durante o acompanhamento de 4,5-10 anos, houve 75 casos de NIC3 e 4 casos de CA invasivo na coorte não vacinada, e 4 casos NIC3 na coorte HPV16/18 vacinada. O HPV16 foi encontrado em 26 de 50 casos NIC3+ não vacinados e em 3 casos NIC3+ em vacinadas contra o HPV-16/18. Estes últimos foram todos positivos na linha de base para o DNA do HPV16 cervical.</p>
<p>Sherman et al. (2018) Nova Zelândia</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>230 enfermeiros, examinadores de esfregaços e outros funcionários clínicos e laboratoriais</p>	<p>Demografia e nível de experiência, Conhecimento do HPV (conhecimento geral do HPV, conhecimento da triagem e teste de cura do HPV e conhecimento da vacina do HPV), atitudes em relação à vacina do HPV e autopercepção da adequação do conhecimento do HPV.</p>	<p>A pontuação média nas questões de conhecimento geral sobre o HPV foi de 13,2 em 15, com 25,2% dos entrevistados pontuando 100%. Em resposta a uma pergunta adicional, 12,7% pensavam que o HPV causa HIV/AIDS. A pontuação média nas questões de conhecimento de triagem de HPV e teste de cura foi de 7,4 em 10, com apenas 9,1% pontuando 100%. A pontuação média nas questões sobre conhecimento da vacina contra o HPV foi de 6,0 em 7 e 44,3% pontuaram 100%. Apenas 63,7% concordaram que estavam adequadamente informados sobre o HPV, embora 73,3% concordassem que poderiam responder perguntas de seus pacientes sobre o HPV.</p>

<p>Yin et al. (2021) China</p>	<p>Metanálise</p>	<p>36 estudos</p>	<p>Avaliar o conhecimento dos estudantes universitários sobre a vacina contra o HPV na China e fornecer recomendações baseadas em evidências para a publicidade e promoção da vacina contra o HPV.</p>	<p>A TC estimada da vacina contra o HPV foi de 40,27% entre os EU chineses. A TC da vacina contra o HPV foi estratificada por fatores como sexo, área, área, cidade, tempo de pesquisa e método de amostragem do estudo. A TC agrupada da vacina contra o HPV entre EU foi o seguinte: 44,17% e 31,93% para ♀ e ♂; 44,47% e 12,02% para médicos e não médicos; 44,47% e 41,16% para a região Leste e Centro-Oeste; 48,86% e 33,19% para cidade de primeiro e segundo e terceiro níveis; 29,67 e 38,81 para TC antes e após a entrada da vacina contra o HPV na China; 51,51% e 26,21% para amostragem não aleatória e aleatória.</p>
<p>Legenda: CA: câncer; EU: estudantes universitários; EV: eficácia da vacina; HPV: Papiloma vírus humano; HR-HPV: HPV de alto risco para câncer; NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; TC: taxa de conhecimento;</p>				

Foram identificados 4 grupos principais de resultados: Conhecimento da população a respeito do HPV; Eficácia da vacina na prevenção de verrugas e do câncer de colo uterino e trato genital inferior; Persistência dos anticorpos induzidos pela vacina e Eficácia da vacina após intervenção cirúrgica.

Conhecimento populacional e atitude acerca do HPV

O conhecimento populacional e atitude a respeito do HPV foi avaliado em 3 estudos e demonstrou que o conhecimento é inferior ao desejado. Entre pais que foram ouvidos em um hospital iraniano, 76% não apresentaram conhecimentos prévios sobre o HPV¹¹.

Na Nova Zelândia, apenas 25,2% dos funcionários de um hospital pontuaram 100% em conhecimentos gerais. Sobre a triagem de HPV e teste de cura, somente 9,1% detinham conhecimento. Acerca dos conhecimentos gerais sobre vacina, 44,3% pontuaram 100%¹². A taxa de conhecimento estimada da vacina contra o HPV foi de 40,3% entre os universitários chineses, em maioria mulheres e em relação as taxas para cidades de primeiro nível foi de 48,8% versus 33,2% para cidades de segundo e terceiro níveis¹³.

Eficácia da vacina na prevenção de verrugas e do câncer de colo uterino e trato genital inferior

Foram analisados 6 estudos que acompanharam os efeitos da vacina na prevenção de lesões causadas pelo HPV, comparando grupos de pessoas vacinadas e não vacinadas, de diferentes gêneros e faixas etárias. Em onze anos, nenhuma mulher vacinada para HPV 16/18, teve rastreamento positivo para lesões por HPV¹⁴. Lukács et al. verificaram que a vacina é eficaz contra os subtipos 6 e 11 de HPV, especialmente no gênero feminino, com idade inferior a 21 anos¹⁵. Os diagnósticos de verrugas anogenitais diminuíram após vacinação, principalmente quanto mais jovens as faixas etárias¹⁶. A eficácia da vacina diverge se comparado entre diferentes faixas etárias¹⁷. Mulheres vacinadas com idade inferior a 25 anos, diminuem o risco para desenvolver pré-câncer de 113 para 6 e após 25 anos, de 45 para 14 a cada 10.000 mulheres¹⁷. Entre imunizadas para HPV16/18, 0,16% desenvolveram NIC3¹⁸. Uma única dose foi eficaz em induzir boa resposta imunológica com efeito duradouro e estabilidade por 4 anos¹⁹.

Eficácia dos anticorpos induzidos pela vacina a longo prazo

Foram selecionados 3 estudos para comparar os resultados observados acerca da eficácia dos anticorpos induzidos pela vacina em longo prazo. Kjaer et al. consideraram a vacina quadrivalente eficaz ao acompanhar lesões causadas por HPV16/18. A proteção permaneceu estável por 10 anos com propensão a estender por pelo menos mais dois anos²⁰.

Os estudos relacionados à durabilidade dos anticorpos ainda são preliminares, visto que a vacina contra o HPV é relativamente nova¹⁶. Em 8 anos após vacina contra HPV os índices de infecção por HPV caíram por 51% e 31% nas meninas de 15 a 19 e 20 a 24 anos de idade. Entre não vacinadas os índices de NIC2 ou mais, aumentaram em todas as faixas etárias¹⁶. Em 11 anos, 34 em 2.233 não vacinadas, apresentaram lesão NIC 2 ou mais, enquanto nenhuma no grupo vacinado teve rastreio positivo para lesões precursoras¹⁴.

Eficácia da vacina em mulheres com intervenção cirúrgica prévia por lesões precursoras do câncer de cervical

É descrita redução significativa no risco de desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais mesmo em pacientes abordadas previamente com cirurgias^{21,22}. Lichter et al. relataram recorrência de NIC2+ de 3,8% no período de 6 a 48 meses. Destas, 1,9% haviam sido vacinadas e 5,4% não foram vacinadas. Já a recorrência de NIC 1 ocorreu em 6,3% das vacinadas vs 9,7% de mulheres não vacinadas²³.

DISCUSSÃO:

O principal fator de risco para desenvolvimento de câncer de colo de útero é a persistência de HPV de alto risco, especialmente os HPV16/18, subtipos de papilomavírus oncogênicos capazes também de causar outros tipos de câncer. A prevenção do câncer de colo de útero é questão de saúde pública e no Brasil é possível realizar a profilaxia, rastreamento e intervenções de forma gratuita através do SUS. A vacina oferecida pelo serviço público protege contra infecção por HPV6/11/16/18 e se mostrou eficaz na proteção contra verrugas anogenitais e tipos de câncer por HPV na vagina, vulva, útero, ânus e pênis^{1-5,9,10}.

O conhecimento populacional acerca do HPV é precário no Brasil e no mundo, sendo pior quanto menos desenvolvidos os países¹³. O comportamento vacinal é o principal meio de reduzir os elevados índices de mortalidade por câncer de colo de útero em todo o mundo¹⁻³. Atualmente a Organização Mundial de Saúde tem como meta que até 2030 o alcance da cobertura vacinal englobe 90% das meninas de até 15 anos, que 70% das mulheres sejam examinadas aos 35 e 45 anos e assegurar que 90% das pacientes diagnosticadas com câncer de colo de útero recebam tratamento adequado⁴.

Em um dos estudos selecionados, 76% dos pais ouvidos não apresentaram conhecimentos prévios sobre o HPV¹¹. Este elevado índice tem influência direta na adesão das crianças à vacina na faixa etária adequada. Visto que a saúde das crianças e adolescentes é de responsabilidade dos pais, o conhecimento acerca do HPV e suas complicações estão diretamente relacionadas à decisão de vacinar os menores.

Os percentuais avaliados também permaneceram baixos entre funcionários de um hospital na Nova Zelândia, 25,2% dos funcionários de um hospital pontuaram 100% em conhecimentos gerais. Apenas 9,1% detinham conhecimentos sobre triagem de HPV e teste de cura. Sobre a vacina 44,3% pontuaram 100%¹². A taxa de conhecimento estimada da vacina contra o HPV foi de 40,3% entre os universitários chineses, em maioria mulheres; e em relação as taxas de conhecimentos sobre o HPV foram maiores para cidades de primeiro nível em relação às cidades de segundo e terceiro níveis¹³. Em síntese, os conhecimentos gerais sobre HPV, relação deste com o câncer de colo de útero e vacina são insatisfatórios para alcançar as metas de saúde previstas, sendo necessário ampliar políticas de informação as para conscientização da população acerca deste tema.

A vacina contra HPV é amplamente distribuída pelo SUS e é a primeira escolha na prevenção da infecção pelos principais subtipos de HPV. As primeiras doses da vacina são orientadas já no calendário vacinal infantil, se estendendo à adolescência, com finalidade de

proteger precocemente contra o HPV antes do início da vida sexual¹⁻⁵. A eficácia da vacina é maior quanto mais jovem, independentemente do gênero, uma vez que estes ainda não tenham sido expostos ao HPV através de relações sexuais^{4,15}.

A incidência de verrugas reduziu de forma substancial entre mulheres vacinadas com menos de 21 anos e como efeito rebanho entre homens mais jovens¹⁵. A vacina tem eficácia comprovada de 97,4% a 100%^{14,20}. Considerando que o HPV tem alta circulação em todo mundo e relação direta com elevado índice de mortalidade por complicações pertinentes ao vírus, a cobertura vacinal deve ser medida prioritária no controle desta infecção¹.

A vacina contra HPV foi inserida recentemente nos calendários vacinais e a durabilidade destes anticorpos vem sendo acompanhada desde então. O uso de dose única já apresentou resposta imunológica satisfatória contra o HPV, porém o uso de 2 ou 3 doses é capaz de induzir resposta superior, em ambos os casos, a resposta produzida tem potencial para proteger contra o HPV por pelo menos 7 anos¹⁹. Os anticorpos induzidos pela vacina são capazes de se manter estável por pelo menos 10 anos²⁰. A imunização contra o HPV deve ser realizada de acordo com o calendário vacinal e garante proteção a longo prazo, sendo capaz de reduzir os elevados índices de lesões pré-cancerígenas, câncer de colo de útero e óbitos relacionados ao câncer de colo de útero.

É recomendada vacinação no grupo de mulheres que já sofreram alguma intervenção cirúrgica devido a lesões causadas por HPV, como forma de evitar infecção por algum subtipo diferente do inicial. A recorrência de lesão cervical pode reduzir significativamente se a excisão cirúrgica for associada à vacinação contra HPV^{21,22}. A recorrência de NIC 2 em 6 a 48 meses após excisão cirúrgica foi menor em mulheres vacinadas²³.

A vacina apresentou bons resultados profiláticos em mulheres previamente abordadas cirurgicamente, por lesão cervical, sendo indicada neste grupo como meio de reduzir a recorrência de NIC e evolução para câncer de colo de útero, assim como nas mulheres sem história de intervenções por complicações pelo HPV.

CONCLUSÕES:

Este estudo confirmou a eficácia da vacina contra o HPV, diminuindo a incidência de câncer de colo de útero, que é importante causa de morte de mulheres por câncer no mundo.

As vacinas disponíveis são competentes em estimular a produção de anticorpos eficazes contra os subtipos mais recorrentes de HPV, sendo eficiente tanto contra verrugas quanto lesões cervicais de qualquer grau.

Até o momento a proteção conferida pela vacina tem sido estimada em 10 a 12 anos após a tomada das doses, com propensão a se manter estável por mais alguns anos.

O estudo demonstrou que a população tem baixo nível de conhecimento acerca do HPV, o que é um fator dificultador da adesão à profilaxia. Devido à importância deste agravo, as recomendações para triagens para câncer de colo de útero e vacinação são orientadas mundialmente, expressas pela OMS através de guidelines com metas de diminuição dos números de casos de HPV e lesões que são traçadas para cada 10 anos na expectativa de diminuir as taxas de mortalidade

através de medidas simples como vacinação e rotinas de testes de triagem para câncer de colo de útero.

REFERÊNCIAS:

1. Monteiro DLM, Ballalai, Luna C. Vacina contra o papilomavírus humano: visão do ginecologista. In: Silva LR et al. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria - 5. ed. - Barueri, SP: Ed. Manole, 2022, p. 1387-91.
2. Miller C., Elkas JC. Câncer do colo do útero e da vagina. Berek e Novak: Tratado de Ginecologia - 16. ed. - Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2021, 1937-9.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude> Acesso em 3Jun2022.
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Recomendação da OMS sobre a dose única da vacina. 2022. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1458-recomendacao-da-oms-sobre-a-dose-unica-da-vacina-hpv-a-realidade-do-brasil>. Acesso em 3Jun2022.
5. SBIm – Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de vacinação do adolescente 2021/2022. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adolescente.pdf>. Acesso em 3Jun2022.
6. Gardasil® vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). [Bula]. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Bula. Disponível em: https://www.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/86/2022/02/gardasil_pro.pdf. Acessado em junho de 2022.
7. Cervarix® vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante). [Bula]. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Disponível em: https://br.gsk.com/media/6307/11453_cervarix_susp_inj_gds026.pdf. Acesso em 13Jun2022.
8. Gardasil® 9 vacina papilomavírus humano 6, 11, 16, 18, 31,33, 45, 52 e 58 (recombinante). [Bula]. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Disponível em: https://www.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/86/2022/02/gardasil_pro.pdf. Acesso em 13Jun2022.
9. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreamento para o câncer de colo uterino: o que há de novo? 2017. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/156-rastreamento-para-cancer-de-colo-uterino-o-que-ha-de-novo.pdf>. Acesso em 13Jun2022.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1194> Acesso em Acesso em 13Jun2022.
11. Taebi M, Riazi H, Keshavarz Z, Afrakhteh M. Conhecimento e atitude em relação ao papilomavírus humano e à vacinação contra o HPV na população iraniana: uma revisão sistemática. *Ásia Pac J Câncer Prev*. 2019; 20(7):1945-1949. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.1945.
12. Sherman SM, Bartolomeu K, Denison HJ, Patel H, Moss EL, Douwes J, Bromhead C.

- Conhecimento, atitudes e conscientização sobre o papilomavírus humano entre profissionais de saúde na Nova Zelândia. *PLoS One*. 2018; 13(12):e0197648. doi:10.1371/journal.pone.0197648. coleção eletrônica 2018.
13. Yin G, Zhang Y, Chen C, Ren H, Guo B, Zhang M. Você já ouviu falar da vacina contra o Papiloma Vírus Humano (HPV)? A conscientização da vacina contra o HPV para estudantes universitários na China com base em meta-análise. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(8):2736-2747. doi: 10.1080/21645515.2021.1899731.
 14. Porras C, Tsang SH, Herrero H, Guillén D, Darragh TM, et al. Eficácia da vacina bivalente contra o HPV contra o pré-câncer associado ao HPV 16/18: resultados de acompanhamento de longo prazo do Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1643-1652. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30524-6.
 15. [Lukács A](#), [Maté Z](#), [Farkas N](#), [Mikó A](#), [Tenk J](#), [Hegyi P](#), [Németh B](#), et al. A vacina quadrivalente contra o HPV é protetora contra verrugas genitais: uma meta-análise *Saúde Pública BMC*. 2020;2 0(1):691. doi: 10.1186/s12889-020-08753-y.
 16. Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M. Impacto no nível populacional e efeitos no rebanho após a introdução de programas de vacinação contra o papilomavírus humano: revisão sistemática atualizada e meta-análise. *Lancet*. 2019; 394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
 17. Arbyn M, Xu L, Simões C, Martin-Hirsch PPI. Vacinação profilática contra papilomavírus humano para prevenir o câncer do colo do útero e seus precursores. Revisão do sistema de banco de dados Cochrane. 2018;5(5):CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
 18. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2018; 142(5):949-958. doi: 10.1002/ijc.31119.
 19. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, Bhatla N, et al. Uma única dose da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) pode prevenir o câncer do colo do útero? As primeiras descobertas de um estudo indiano. *Vaccine*. 2018; 36 (32 Pt A): 4783-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.087.
 20. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Marshall JB, Radley D, Li M, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 nordic countries. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(3):339-345. doi: 10.1093/cid/cix797.
 21. [Zhao S](#), [Hu S](#), [Hu X](#), [Zhang X](#), [Qinjing P](#), [Chen F](#), et al. Impacto da vacina com adjuvante HPV-16/18 AS04 na prevenção de infecções e doenças subsequentes após o tratamento de excisão: análise post-hoc de um estudo controlado randomizado. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):846. doi: 10.1186/s12879-020-05560-z.
 22. [Jentschke M](#), [Kampers J](#), [Becker J](#), [Sibbertsen P](#), [Hillemanns P](#). Vacinação profilática contra o HPV após a conização: uma revisão sistemática e metanálise. *Vaccine*. 2020;38(41):6402-6409. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055.
 23. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, Eke A, Levinson K. Vacina adjuvante

contra o papilomavírus humano para reduzir a displasia cervical recorrente em mulheres não vacinadas: uma revisão sistemática e metanálise. *Obstet Gynecol* .2020 maio;135(5):1070-1083. doi: 10.1097/AOG.0000000000003833.

MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA COMO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

LIFESTYLE CHANGE AS 2 DIABETES MELLITUS MANAGEMENT

Tássia Santoro¹; Michelle T. Bravo²

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Serra dos Órgãos – UNIFESO; ²Médica pela UFF e Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença em ascensão que cursa com hiperglicemia, que gera estado hiperinflamatório e cursa com diversas complicações para o paciente. Abordagem terapêutica medicamentosa é eficaz, porém é necessário que haja uma educação familiar para que haja uma mudança no estilo de vida (MEV) do paciente e seus familiares para que os resultados do manejo sejam otimizados **Objetivos:** Apresentar as atualizações da MEV como manejo do DM2 **Métodos:** utilizando a plataforma pubmed foram utilizados os termos “type 2 diabetes mellitus”, “diet” e “healthy lifestyle”, selecionados os artigos abertos e descartados os que apresentavam como principal manejo o uso terapêutico farmacológico **Resultados:** existem diversas dietas como a cetigênica, a vegana e a com base em planta que apresentam bons resultados na redução da hiperglicemia em experimentos humano e/ou animal. É possível observar redução no peso, na hemoglobina glicada e sensibilidade a insulina. Além disso, a prática de atividade física corrobora para melhorar esses índices. **Conclusões:** Apesar de existirem algumas limitações, a melhora na alimentação e a prática de atividade física ajudam a alcançã euglicemia em médio a longo prazo. **Descritores:** diabetes mellitus tipo 2; dieta, alimento e nutrição; estilo de vida saudável

ABSTRACT:

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is an upcoming disease that pursues hyperglycemia, which generates hyperinflammatory state and involve severs complications for the patient. Drug therapeutic approach is effective, but it is necessary a family education to change patient’s lifestyle (MEV) duo to the management results are optimized. **Aim:** present MEV updates as DM2 management **Methods:** Using PubMed platform were used the terms “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Diet” and “Healthy Lifestyle”, selecting the open and discarded articles that presented as main management the pharmacological therapeutic. **Results:** There are several diets such as ketogenic, vegan and plan based that have good results reducing hyperglycemia in human and/or animal experiments. It is possible to observe weight reduction, glycated hemoglobin and insulin sensitivity. In addition, the practice of physical activity corroborates to improve these rates. **Conclusions:** Although there are some limitations,

improvement in diet and physical activity helps reach medium to long term euglycemia.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diet; healthy lifestyle

INTRODUÇÃO:

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica que cursa com um aumento inapropriado dos níveis glicêmicos¹. Sua prevalência vem aumentando exponencialmente no mundo e atualmente, é estimado que 9,3% da população tenha sido diagnosticada com DM tipo 2 (DM2)². Em 2017 o Brasil era o quarto país com maior número de pessoas diabéticas, sendo 12,5 milhões de pessoas, o que gira em torno de 11,4 a 13,5% da população nacional³.

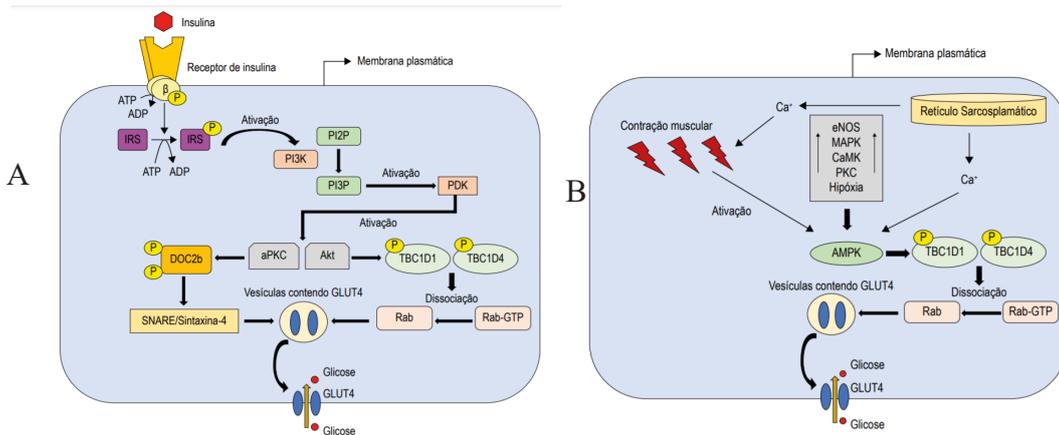
A fisiopatologia do DM envolve obesidade, principalmente a visceral. O aumento de peso associado à obesidade gera um aumento da glicemia e de ácidos graxos livres. Essas duas moléculas (principalmente) em excesso geram estresse celular que culmina em aumento do espécies reativas do oxigênio, que por sua vez causa disfunção epitelial, resistência à insulina e, por consequência, alteração na secreção de insulina. Esses fatores combinados favorecem o desenvolvimento da síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares. A resistência à insulina combinada com as alterações da secreção da insulina resulta em uma hiperglicemia pós prandial que culmina com o DM⁴.

No âmbito molecular, ácidos graxos livres, fator de necrose tumoral- alfa (TNFalfa) e estresse celular trabalham como fatores diabetogênicos que induzem a resistência à insulina através da inibição das funções do substrato 1 de receptor de insulina (IRS1). O IRS1 em ambiente fisiológico é capaz de fosforilar serina, induzindo uma cascata de reações envolvendo diversas quinases como ERK, JNK, IKKbeta, PKCzeta, PKCtheta e mTOR que culminam com a exposição de GLUT4 que, por sua vez, promove a endocitose de carboidratos em miócitos e hepatócitos (figura 1A). O consumo de resíduos de serina em indivíduos expostos aos fatores diabetogênicos resultam na fosforilação de treonina, não liberando os IRS1. Um outro mecanismo proposto foi a perda de PDX-1, um regulador crítico da atividade do promotor de insulina, que leva à disfunção das células beta pancreáticas⁵.

Além desse, há também um mecanismo que independe de insulina que culmina na exposição de GLUT4. Esse mecanismo é ativado basicamente pela atividade física, por contração da musculatura esquelética com utilização de cálcio, resultando na captação de glicose (figura 1B)⁶.

Já no cenário genético a análise é considerada difícil devido à interação complexa entre múltiplos genes de suscetibilidade e entre fatores genéticos e ambientais, contudo os genes Kir6.2 (secreção de insulina) e IRS (transmissão do sinal de insulina) têm sido mais estudados⁵.

FIGURA 01: VIAS DE ENDOCITOSE DE GLICOSE DEPENDENTE OU NÃO DE INSULINA



Representação esquemática das principais vias de sinalização que aumentam a translocação de vesículas de GLUT4 para a membrana do músculo esquelético por estímulo de insulina (A) e por vias independentes à ação da insulina durante o exercício físico (B)⁶. Fosforilação; ATP: Adenosina trifosfato; ADP: Adenosina difosfato; IRS: Substrato do receptor da insulina; PI3K: Proteína citosólica fosfatidilinositol-3-cinase; PI2P: Fosfatidilinositol bifosfato; PI3P: Fosfatidilinositol 3-fosfato; PDK: Cinase fosfatidilinositol-dependente; aPKC: Proteína cinase C atípica; DOC2b: Proteína b de duplo domínio C2; SNARE: Proteína solúvel de fusão sensível a N-etil-maleimida; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1; TBC1D4: TBC1 membro da família de domínio 4; GLUT4: Transportadores de glicose do tipo 4; Ca⁺: Cálcio; eNOS: Enzima óxido nítrico sintase; MAPK: Proteína cinase ativada por mitógenos; CaMK: Proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina; PKC: Proteína cinase C; AMPK: Proteína cinase ativada por AMP; TBC1D1: TBC1 membro da família de domínio 1.

O manejo e tratamento dessa afecção exige múltiplas intervenções a começar pela reeducação do doente e seus familiares para engajamento conjunto. Melhores prognósticos são vistos quando o paciente consegue fazer restrição calórica e de carboidratos, praticar exercícios físicos regulares (por pelo menos 150 minutos por semana) e monitorar a glicemia⁷. Tais atitudes podem ser denominadas mudanças no estilo de vida (MEV). Os objetivos da MEV são obter níveis de euglicemia (90 a 130 mg/dl) e hemoglobina glicada (HbA1c) menor que 7% ou 6,5%, dependendo do risco cardiovascular. O não sucesso pode acarretar complicações microvasculares ou macrovasculares, por isso, caso esses índices não sejam alcançados apenas com a mudança no estilo de vida, uma variedade de fármacos que podem ser incluídos no esquema terapêutico¹.

Sabe-se que o DM2 ocorre tipicamente em uma população obesa, principalmente com obesidade visceral³, uma vez que, entre os pacientes diagnosticados com Diabetes, estima-se que 60 a 90% sejam obesos (SBCBM 2018). Muitos estudos indicam uma correlação entre qualidade alimentar, obesidade e diabetes⁹. Dessa forma o objetivo desse trabalho é apresentar estudos que mostrem eficácia da MEV como tratamento e prevenção do DM2.

OBJETIVOS:

Apresentar as atualizações dos resultados da MEV como manejo do DM2.

MÉTODOS:

O site www.pubmed.com foi acessado em 12/04/2022 para ser usado como base de

dados para busca de artigos com texto gratuito publicados em inglês, entre 2017 a 2022 para discussão. Foram usados os termos “diabetes”; “treatment” e “diet”. Os filtros usados foram: Text availability = Free full text; Publication date= 5 years on; Language: English. Os artigos sobre diabetes gestacional ou que usaram fármacos como tratamento foram excluídos.

RESULTADOS:

Existem muitas evidências de que o DM2 induza cascata inflamatória e oxidativa pelo estado de hiperglicemia da doença. Dentre eles estão o envolvimento de NF- κ B, HSP70, Nrf2 e aumento de espécies reativas do oxigênio. Em 2019 um grupo brasileiro apresentou uma revisão mostrando que o tratamento com os principais fármacos, como a metformina, substâncias naturais como os flavonóides e a prática de atividade física são capazes de modular hormônios como a leptina e aumentar enzimas antioxidantes como a SIRT-1¹⁰.

O DM2 é uma doença de grande prevalência. Para melhor entendimento dos mecanismos moleculares de estabelecimento e métodos eficazes de prevenção e tratamento há necessidade de experimentação animal. Para tanto, diversos mecanismos foram desenvolvidos e estão bem estabelecidos na comunidade científica (tabela 1). Entretanto, um grupo do Iran, em 2018 apresentou um modelo que funde duas técnicas diferentes de indução de diabetes: a dieta hipercalórica e o uso da estreptozotocina em baixas doses. A vantagem do modelo alegada pelo grupo é transpassar todas as etapas de instauração do diabetes, que seria a obesidade, a resistência à insulina e por fim, o diabetes¹¹.

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia é possível iniciar o manejo de um paciente com documentada glicemia alterada fazendo uso da MEV. Para tanto, vários protocolos de dieta vêm sendo sugerido. A tabela 2 mostra as diferenças nas quantidades dos macronutrientes indicadas por algumas dessas dietas. A dieta cetogênica vem ganhando força na comunidade científica por apresentar vantagens quando usadas em pacientes com epilepsia, Alzheimer e alguns tipos de câncer. Ademais, em 2021 foi publicada uma revisão que mostraram resultados benéficos da estratégia alimentar em pacientes diabéticos, normalizando níveis glicêmicos, de hemoglobina glicada, LDL colesterol e triglicerídeos, não alterando os níveis de ureia¹².

Em 2021 um grupo italiano publicou uma revisão sistemática que apresentou uma tendência benéfica para pacientes com DM2 a reduzir os níveis de glicemia fazendo uso de dieta vegana ou baseada em plantas. O estudo também observou uma baixa prevalência e incidência de indivíduos que desenvolvem DM2 tendo esse tipo de alimentação¹³.

TABELA 1: MODELOS E MÉTODOS DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL PARA O DM2

Mecanismo de indução	Modelo	Características principais	Possibilidades de uso (tratamento para)
Modelo de obesidade (monogênica)	Camundongos Lep ^{ob/ob} Camundongos Lepr ^{db/db} Ratos ZDF	Obesidade induzida por hiperglicemia	Melhora de resistência a insulina e da função das células beta
Modelo de obesidade (poligênica)	Camundongos KK Ratos OLETF Camundongos NZO Camundongos TallyHo/ LtJ	Obesidade induzida por hiperglicemia	Melhora de resistência a insulina e da função das células beta Mostra complicações do diabetes
Obesidade induzida	Camundongos e ratos alimentados com dieta hipercalórica Gerbil do deserto Rato de grama do Nilo	Obesidade induzida por hiperglicemia	Melhora de resistência a insulina e prevenção da obesidade insuzida por diabetes
Modelos sem obesidade	Rato GK	Hiperglicemia induzida por insuficiência de função e massa das células beta	Melhora de resistência a insulina e da sobrevivência das células beta
Modelos com indução genética de disfunção de células beta	Camundongo hIAPP Camundongo Akita	Deposição de amilóide em ilhota Destruição de células beta por estresse	Prevenção da deposição de amilóide, estresse oxidativo e aumento de sobrevivência de célula beta

Tabela 1: resumo de modelos de indução de DM2 em modelo animal (Adaptado de King AJ 2012²³)

Já em 2017 a americana Michelle McMacken defendeu em uma revisão que o uso de alimentação majoritariamente com base em plantas (legumes, grãos integrais, frutas, vegetais, sementes e limitada ou nenhuma ingestão de alimentos refinados ou de origem animal) tinha um grande benefício para prevenção e tratamento de DM2, doenças cardiovasculares, obesidade, hipertensão, dislipidemias e processos inflamatórios. Além disso, o estudo afirma ser uma alimentação que agride menos o meio ambiente, tendo em vista que a criação de animais exige uma área desmatada e uso de recursos hídricos em abundância¹⁴.

Abordagem com jejum intermitente também vem ganhando espaço no meio científico. Já foi demonstrado que esse reduz glicemia, aumenta tolerância à glicose, além de reduzir massa

gorda¹⁵⁻¹⁷. Entretanto é possível dizer que o uso prolongado dessa estratégia pode ser desafiador. Com esse pensamento em mente van den Burg e colaboradores criaram um protocolo publicado em 2020 que aborda uma dieta que denominaram jejum intermitente mimético. Os pacientes deverão ingerir quantidades controladas de alimento por 5 dias consecutivos por mês em um ano. O estudo parece promissor e ainda está em curso¹⁸.

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DE MACRONUTRIENTES EM DIETAS

Tipo de dieta	Carboidratos	Gorduras	Proteínas
Regular	45 a 65%	20 a 35%	10 a 35%
Low carb	30% (<130g/dia)	45%	23%
Cetogênia	5% (20 – 50g/dia)	70%	25%
Paleo	35 a 40%	20 a 30%	25 a 30%
Mediterrâneo	58%	27%	15%

Média da distribuição de macronutrientes em diversas dietas

É sabido que existem muitos casos de pacientes que mesmo fazendo uso de medicamentos, não conseguem atingir a euglicemia. Esses são denominados refratários ao tratamento. Pensando nessa população, um grupo canadense acompanhou uma mulher diagnosticada com DM2 há 15 anos que estava no seu peso normal, mas não atingia os valores ideais de hemoglobina glicada. A estratégia terapêutica foi suspender o uso de metformina e introduzir um jejum intermitente prolongado associado à dieta cetogênica (80%gordura, 15% proteína, 5% carboidrato) por 11 meses. A paciente em questão foi de 9,3 para 6,4 logo no primeiro mês da abordagem, chegando a 5,8 no final do acompanhamento publicado¹⁹.

Em 2019 um grupo da escola superior de Medicina no México publicou achados de seu ensaio em camundongos fêmeas que, após induzidas diabetes por dieta hipercalórica foram submetidas a exercícios e/ou oxigenação hiperbárica. O estudo avaliou os níveis de óxido nítrico (NO), glutatona e 3-nitrotirosina em diversos tecidos, pois é sabido que essas moléculas estão costumeiramente alteradas em indivíduos diabéticos. Os resultados mostraram uma melhora nos níveis de glutatona e 3-nitrotirosina com qualquer um dos tratamentos apesar de não ter alterado os níveis de NO²⁰.

Na área da suplementação, um composto que vem sendo estudado é o ácido alfalipóico, ou ácido tióctico. Trata-se de um dos componentes necessários para a respiração mitocondrial e pode ser comprado livremente em farmácias do país. Apesar de os estudos serem escassos, um grupo australiano publicou em 2017 um artigo mostrando melhora em níveis de glicemia e lipídeos séricos em animais diabéticos induzidos por dieta hipercalórica e baixa doses de estreptozotocina. Além disso, através de bioinformática, o grupo avalia a melhora da sensibilidade a insulina e do

índice de aterogenicidade com o uso do suplemento na dose de 100mg/kg²¹.

No âmbito da engenharia de bioinformática, em 2007 foi desenvolvido um peptídeo denominado Spexina ou neuropeptídeo Q, cuja sequência é bastante frequente em humanos e camundongos. Em 2021 Kolodziejcki e colaboradores publicaram um estudo utilizando o peptídeo por 30 dias para o tratamento de camundongos com obesidade induzida por dieta e camundongos com DM2 (induzido por estreptozotocina). Os resultados mostraram uma redução no peso em animais saudáveis e com obesidade, aumento da sensibilidade da insulina e modulação de alguns genes que regulam o mecanismo de carboidratos e lipídeos tanto em animais obesos quanto os DM2²².

DISCUSSÃO:

A MEV é uma abordagem bastante vantajosa para manejo de paciente quem têm documentada alteração na glicemia. Utilizar essa estratégia inicialmente, sem uso de medicação pode ser benéfica porque a utilização de medicamentos pode trazer efeitos adversos. No cenário em que a MEV seja suficiente, não seria necessária a introdução da medicação. Contrapartida, se essa estratégia não for suficiente, ela deve ser incentivada como tratamento conjunto com a farmacoterapia para melhor proveito do tratamento.

Alterar a abordagem dietética pode ser uma opção para pacientes que são refratários aos tratamentos medicamentosos ou que não toleram as medicações disponíveis no mercado¹⁹. Além desses, alguns pacientes se negam a fazer uso de medicamentos por motivos particulares, crenças ou por optarem pelo não uso.

O estudo que apresenta o uso de dieta vegana tem muitas ressalvas, entre elas a impossibilidade de ser usado em diversos grupos, como adolescentes, mulheres grávidas, nutrízes e idosos frágeis. Além disso os resultados não foram melhores do que as dietas mediterrâneas. Isso fala bastante contra a dieta vegana tendo em vista que esse exclui diversos nutrientes importantes, enquanto aquela não é tão restritiva. Por fim, a necessidade de suplementar vitaminas B12 e D, cálcio e ferro, além de vezes, não obter as quantidades necessárias de proteínas¹³.

Apesar de estudos mostrarem que alimentação com base em plantas ser saudável e, ainda devem ser avaliados critérios como saciedade e volume necessário de ingestão para atingir a quantidade mínima necessária de proteína por dia¹⁴.

Essas deficiências, em contrapartida, não ocorrem em dietas com baixa porcentagem de carboidratos, como a cetogênica. Apesar da produção de corpos cetônicos e de alguns efeitos adversos, como dor de cabeça e fraqueza, esses efeitos são transitórios e a implementação desse plano alimentar por tempo prolongado, segundo ¹² não gera prejuízo à saúde física ou financeira do indivíduo.

A utilização de suplementos como o ácido alfalipóico é de proposta interessante, contudo os estudos são bastante controversos, pois a dieta hipercalórica foi interrompida após o estabelecimento de DM2 com concomitante introdução da suplementação. A redução dos índices apresentados pelo estudo poderia ser somente reflexo da melhora da alimentação dos animais.

Além disso, para implementar a dose sugerida (100mg/kg), supondo um indivíduo de 100 quilos, seriam necessárias mais de 16 cápsulas do composto ao dia, necessitando de 8,5 frascos ao mês para seguir o tratamento. Isso daria um custo mensal de R\$850,00 em média^{21*}

* nas farmácias, cada cápsula tem 600mg. Um paciente de 100 quilos precisaria de 10 000mg/dia para seguir a dose sugerida pelo artigo em questão. O custo de cada frasco com 60 comprimidos está custando em média R\$100,00

CONCLUSÕES:

Apesar de haver limitações, a MEV se mostra uma boa estratégia com documentada melhora nos índices glicêmicos, massa magra, hemoglobina glicada e estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS:

01. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2021 Feb 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31855345.
02. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:2042018821997320. Published 2021 Mar 9. doi:10.1177/2042018821997320
03. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: AC Farmacêutica, 2019
04. McLellan KCP et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição [online].* 2007, v. 20, n. 5 [Acessado 19 Junho 2021] , pp. 515-524. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732007000500007>
05. National Center for Biotechnology Information. PubChem Pathway Summary for Pathway WP1584, Type II diabetes mellitus, Source: WikiPathways. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/WikiPathways:WP1584>. Accessed Apr. 12, 2022.
06. Ferrari F et al. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online].* 2019, v. 113, n. 6 [Acessado 28 Maio 2022] , pp. 1139-1148. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20190224>>. Epub 21 Out 2019. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.5935/abc.20190224>.
07. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Matebologia [Acessado 28 Maio 2022] <https://www.sbcbm.org.br/>
08. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 May 4;305(17):1790-9. doi: 10.1001/jama.2011.576. PMID: 21540423.
09. Ziaee RS, Keshani P, Salehi M, Ghaem H. Diet Quality Indices and Their Correlation with Glycemic Status and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Prev Med.* 2021;2021:2934082. Published 2021 Mar 6. doi:10.1155/2021/2934082

10. Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Apr;128(2):411-425. doi: 10.1080/13813455.2019.1687522. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31746233.
11. Vatandoust N, Rami F, Salehi AR, Khosravi S, Dashti G, Eslami G, Momenzadeh S, Salehi R. Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats. *Adv Biomed Res.* 2018 Jul 2;7:107. doi: 10.4103/abr.abr_8_17. PMID: 30069438; PMCID: PMC6050973.
12. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract.* 2021;30(3):223-235. doi: 10.1159/000512142. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33040057; PMCID: PMC8280429.
13. Pollakova D, Andreadi A, Pacifici F, Della-Morte D, Lauro D, Tubili C. The Impact of Vegan Diet in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Jun 21;13(6):2123. doi: 10.3390/nu13062123. PMID: 34205679; PMCID: PMC8235036.
14. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol.* 2017 May;14(5):342-354. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.009. PMID: 28630614; PMCID: PMC5466941.
15. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab.* 2019;30(3):462–76 e5.
16. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10):6216–20.
17. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, et al. Intermittent fasting preserves Beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy.* 2017;13(11):1952–68.
18. van den Burg E, Schoonakker M, van den Akker E, van Dijk KW, Lamb H, Pijl H, Numans M, van Peet P. Study design of the Fasting In diabetes Treatment (FIT) trial: a randomised, controlled, assessor blinded intervention trial which examines the effect of intermittent use of a fasting mimicking diet in patients with type 2 diabetes. *Br J Gen Pract.* 2020 Jun;70(suppl 1):bjgp20X711173. doi: 10.3399/bjgp20X711173. PMID: 32554646.
18. van den Burg EL, Schoonakker MP, van Peet PG, van den Akker-van Marle ME, Willems van Dijk K, Longo VD, Lamb HJ, Numans ME, Pijl H. Fasting in diabetes treatment (FIT) trial: study protocol for a randomised, controlled, assessor-blinded intervention trial on the effects of intermittent use of a fasting-mimicking diet in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2020 Jun 24;20(1):94. doi: 10.1186/s12902-020-00576-7. Erratum in: *BMC Endocr Disord.* 2020 Nov 4;20(1):164. PMID: 32580710; PMCID: PMC7315472.
18. van den Burg EL, Schoonakker MP, van Peet PG, van den Akker-van Marle ME, van Dijk KW, Longo VD, Lamb HJ, Numans ME, Pijl H. Correction to: Fasting in diabetes treatment (FIT) trial: study protocol for a randomised, controlled, assessor-blinded intervention trial on the effects of intermittent use of a fasting-mimicking diet in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.*

- 2020 Nov 4;20(1):164. doi: 10.1186/s12902-020-00635-z. Erratum for: BMC Endocr Disord. 2020 Jun 24;20(1):94. PMID: 33143722; PMCID: PMC7641833.
19. Lichtash C, Fung J, Ostoich KC, Ramos M. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: a 14-month case study. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul 7;13(7):e234223. doi: 10.1136/bcr-2019-234223. PMID: 32641437; PMCID: PMC7342268.
20. Gutiérrez-Camacho LR, Kormanovski A, Del Carmen Castillo-Hernández M, Guevara-Balcázar G, Lara-Padilla E. Alterations in glutathione, nitric oxide and 3-nitrotyrosine levels following exercise and/or hyperbaric oxygen treatment in mice with diet-induced diabetes. *Biomed Rep.* 2020 May;12(5):222-232. doi: 10.3892/br.2020.1291. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32257185; PMCID: PMC7100140.
21. Ghelani H, Razmovski-Naumovski V, Nammi S. Chronic treatment of (R)- α -lipoic acid reduces blood glucose and lipid levels in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced metabolic syndrome and type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Res Perspect.* 2017 Apr 3;5(3):e00306. doi: 10.1002/prp2.306. PMID: 28603627; PMCID: PMC5464337.
22. Kolodziejcki PA, Leciejewska N, Chmurzynska A, Sassek M, Szczepankiewicz A, Szczepankiewicz D, Malek E, Strowski MZ, Checinska-Maciejewska Z, Nowak KW, Pruszyńska-Oszmalek E. 30-Day spexin treatment of mice with diet-induced obesity (DIO) and type 2 diabetes (T2DM) increases insulin sensitivity, improves liver functions and metabolic status. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Oct 1;536:111420. doi: 10.1016/j.mce.2021.111420. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34384849.
23. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012 Jun;166(3):877-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x. PMID: 22352879; PMCID: PMC3417415.

A ROTA OCULAR DA COVID-19 – REVISÃO DE LITERATURA

THE OCULAR ROUTE OF COVID-19 – LITERATURE REVIEW

José Philippe. M. Marinho¹; Agustín M. R. de Lima²

¹Graduando do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: Em 2019, casos de pneumonia foram relatados na China e o SARS-CoV-2 foi detectado como agente etiológico da doença, nomeada COVID-19, assumindo características pandêmicas. O vírus utiliza ECA2 para infectar células, sendo essa enzima muito presente no tecido respiratório, mas também no ocular. Assim, sintomas respiratórios foram mais observados e graves, contudo, sintomas oftalmológicos foram notados, o que demanda esclarecimentos sobre essa rota. **Objetivos:** O trabalho possui como objetivo primário compreender as principais manifestações oculares relacionadas à COVID-19 e, de forma secundária, avaliar a via ocular como porta de entrada para o vírus e aferir o potencial dessa via em disseminá-lo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura de artigos indexados na base de dados PUBMED e MEDLINE. Foram selecionados 23 artigos com a combinação dos termos “ocular manifestations”; “ocular findings”; “COVID”, de 2019 a 2022, mas artigos antigos e livros foram utilizados. **Resultados:** A taxa de manifestações oculares nos pacientes com COVID é baixa, sendo que conjuntivite e epífora são as mais frequentes. Contudo, as alterações oculares podem ocorrer no período inicial da COVID, inclusive como primeiros sintomas da doença. A coleta de material ocular pelo swab parece ser o método superior para detecção do vírus no tecido ocular. A retina também pode ser acometida, principalmente devido a efeitos secundários da infecção ou pelo tratamento da COVID. **Conclusões:** Os olhos não devem ser negligenciados na avaliação do paciente com COVID, visto que podem ser sítio de disseminação do vírus, além de necessitar de tratamento para manifestações ali presentes. **Descritores:** COVID-19; Oftalmologia; Manifestações Oculares.

ABSTRACT

Introduction: In 2019, cases of pneumonia were reported in China and SARS-CoV-2 was detected as the etiological agent of the disease, named COVID-19, assuming pandemic characteristics. The virus uses ACE2 to infect cells, and this enzyme is very present in respiratory tissue, but also in the eye. Thus, respiratory symptoms were more observed and severe, however ophthalmological symptoms were noted, which requires clarification on this route. **Aims:** The

primary objective of this work is to understand the main ocular manifestations related to COVID-19 and, secondarily, to evaluate the ocular route as a gateway for the virus and to assess the potential of this route to spread it. **Methods:** This is a literature review of articles indexed in the PUBMED and MEDLINE databases. 23 articles were selected with the combination of the terms “ocular manifestations”; “ocular findings”; “COVID”, from 2019 to 2022, but old articles and books were used. **Results:** The rate of ocular manifestations in patients with COVID is low, with conjunctivitis and epiphora being the most frequent. However, eye changes can occur in the initial period of COVID, including as the first symptoms of the disease. Collection of ocular material by swab appears to be the superior method for detecting the virus in ocular tissue. The retina can also be affected, mainly due to side effects of the infection or the treatment of COVID. **Conclusions:** The eyes should not be neglected in the evaluation of the patient with COVID, as they can be the site of virus dissemination, in addition to requiring treatment for manifestations present there. **Keywords:** COVID19; Ophthalmology; Eye Manifestations.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia viral de etiologia desconhecida foram relatados na província de Hubei, na cidade chinesa de Wuhan. Os casos foram reportados ao centro de controle de doenças da China e, devido ao seu crescente número, as autoridades de saúde do país alertaram a Organização Mundial de Saúde (OMS). Investigações foram realizadas em busca da origem da doença e conseguiu-se correlacionar muitos pacientes com um mercado de frutos do mar de Huanan¹. Posteriormente, em janeiro de 2020, o coronavírus conseguiu ser isolado em swab de orofaringe realizado nos pacientes, sendo inicialmente denominado de “novo coronavírus – 2019” (2019-nCoV) pela OMS². Depois, o vírus foi renomeado para “coronavírus tipo 2 – síndrome grave respiratória aguda” (SARS-CoV-2) pelo Grupo de Estudo do Coronavírus³ e, então, a OMS nomeou a doença como “doença do coronavírus – 2019” (COVID-19).

Nesse mês, ainda, diante do surto da doença que se espalhou rapidamente, atingindo outras cidades e países, a OMS a declarou como emergência internacional de saúde pública, tendo preocupação maior com os países com sistema de saúde vulnerável⁴. Desde então a COVID-19 ocupa, quase que por completo, todas as discussões no âmbito científico, tendo assumido o status de pandemia, justificado pelo déficit nas ações de saúde, mas principalmente pelas características intrínsecas do próprio coronavírus e pela maneira a qual o mesmo se utiliza para ser transmitido.

Logo, temos o SARS-CoV-2 sendo transmitido principalmente pela via respiratória, de pessoa a pessoa, mesmo se paciente for assintomático, por meio de gotículas^{5,6}, assim como pela autocontaminação, quando o indivíduo tem contato manual com objetos e/ou superfícies contaminadas e, em seguida, leva a mão ao rosto⁷. Uma vez no hospedeiro, esse vírus se utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para entrar na célula e promover as fases da infecção, tendo as respectivas expressões clínicas⁸.

Dessa forma, a fisiopatologia da COVID está interligada à expressão da ACE2 nos locais alvo, sendo comum no sistema respiratório, principalmente pulmões⁹. Contudo, essa enzima fora

observada em tecidos fora do eixo respiratório, ampliando a possibilidade de infecção e transmissão do vírus. Dentre eles, o ocular é um tecido citado como sítio de expressão de ACE2, sendo a enzima encontrada na córnea e células epiteliais da conjuntiva^{10,11}. Com isso, o espectro clínico da COVID varia desde casos típicos relacionados à infecção do trato respiratório, com febre alta, tosse seca, pneumonia, dispneia¹², até casos não típicos, com conjuntivite, cuja prevalência nesses pacientes varia de 0,8% a 31,6%^{13,14}.

Embora a sintomatologia ocular não seja muito frequente, a cepa do SARS-CoV-2 pode ser detectada nas secreções da conjuntiva e nas lágrimas, sendo potencial via de disseminação da doença¹⁵.

Logo, tendo em vista as lacunas sobre a importância da via ocular na COVID-19, este trabalho propôs discutir as manifestações e achados oculares nos pacientes com COVID-19, assim como aventou a relevância desta como porta de entrada do SARS-CoV-2 e como potencial disseminadora endógena e exógena viral.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Compreender as principais manifestações oculares relacionadas à COVID-19.

Objetivos Secundários

Avaliar a via ocular como porta de entrada para o SARS-CoV-2 no corpo;

Aferir o potencial da via ocular em disseminar o vírus da COVID-19 pelas vias hematológica e nervosa para o corpo, assim como o seu potencial em transmitir para outras pessoas.

MÉTODOS

O presente trabalho foi uma revisão narrativa de literatura sobre a importância da via ocular na COVID-19, realizada por meio de pesquisa em bases de dados bibliográficos. A busca dos artigos foi realizada na plataforma PubMed. Todos os artigos foram validados com base na plataforma Scupira.

Foram encontrados 93 artigos, dentre os quais 23 foram selecionados, sendo artigos originais indexados nas bases de dados MEDLINE e PUBMED, no período de 2019 a 2022. Artigos elaborados no período inferior à 2019 e livros de oftalmologia e infectologia foram utilizados para melhor compreensão da interação da via ocular com infecções virais. Ainda como critério de inclusão, só artigos escritos em inglês e português foram selecionados, utilizando termos livres. Os termos “ocular manifestations”; “ocular findings”; “COVID” foram combinados afim de limitar a pesquisa, utilizando artigos que continham tais termos no “título / resumo”.

Neste trabalho, artigos que incorporaram mais variáveis; que não apresentavam correlação clínica; que apresentavam conflito de interesse; que correlacionavam outras comorbidades que prejudicaram a veracidade dos resultados pertinentes à relação entre a via ocular e a COVID – 19 foram excluídos como fonte de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecções virais respiratórias são caracterizadas pela elevada transmissibilidade e, evidências clínicas e experimentais, sugerem que diversos vírus respiratórios utilizam a superfície ocular como sítio de replicação e disseminação¹⁶. De forma complementar, pesquisas recentes demonstraram que o SARS-CoV-2, assim como o SARS-CoV-1, utiliza a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) como receptor celular para se ligar e, assim, interagir com a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que é expressa na córnea, retina, epitélio conjuntival, células endoteliais nas veias e artérias, assim como em células musculares lisas de artérias^{17,18,19}. Tais fatos fomentam as explicações das manifestações oculares, assim como viabiliza a via ocular como porta de entrada e disseminação, endógena e exógena, do vírus.

Os sinais e sintomas provenientes de alterações oftalmológicas ganharam importância vide potencial do tecido ocular em conter e disseminar o SARS-CoV-2. Assim, Lima e colaboradores (2021), no Rio de Janeiro, observaram que 108 pacientes com COVID apresentavam vermelhidão e desconforto ocular, representando 6,2% dos pacientes estudados, sendo assim encaminhados para avaliação oftalmológica. Dentre as principais alterações diagnosticadas, 88 pacientes (81,5%) apresentaram conjuntivite com congestão conjuntival e 65 (60%) com aumento da secreção ocular. Ainda fora analisado que as manifestações oculares ocorreram no estágio inicial da doença, com cerca de três a cinco dias de sintomas sistêmicos²⁰.

Entretanto, nos três meses iniciais da pandemia da COVID-19, já se observava conjuntivite em diferentes pontos do globo, com destaque para o fato da presença de comprometimento ocular após o período inicial da doença, com cerca de sete a 19 dias de sintomas gerais, contrapondo o que Lima e colaboradores descreveram^{20,21}.

Na Turquia, ao longo de dois meses de 2020, 359 pacientes foram confirmados com COVID num hospital referência, sendo que a taxa de doença ocular foi de 4,1% dentre todos os tratados de forma ambulatorial e 6,2% dentre os que tratados na unidade de terapia intensiva (UTI). De forma a complementar o estudo, um paciente não teve manifestações sistêmicas e a hiperemia conjuntival foi o único sintoma associado à COVID²².

Na cidade de Wuhan, berço da pandemia, em 2020, de 535 pacientes diagnosticados com COVID, 27 (5%) apresentaram congestão conjuntival, sendo que quatro pacientes manifestaram como primeiro sintoma, apoiando os dados da apresentação precoce da manifestação ocular^{20,22,23}. Outros sintomas, como aumento da secreção conjuntival, dor ocular, fotofobia, olho seco também foram observados, associados à congestão relatada. Embora tal estudo tenha reunido muitos pacientes com COVID, 33 (6,2%) já possuíam alterações oculares crônicas, como conjuntivite, o que possibilita falsos positivos²³.

Layikh e colaboradores (2021) estudaram 186 pacientes com COVID no Iraque, obtendo 25 (13,4%) com conjuntivite. Tal enfermidade foi associada à gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, visto que a taxa de conjuntivite foi maior nos pacientes mais graves, embora a inflamação da conjuntiva tenha sido caracterizada como suave / leve²⁴. Essa associação de gravidade corrobora com o que fora observado no trabalho de Öncül e colaboradores, que relatou taxa maior de manifestações oculares em pacientes na UTI (6,2%) do que no ambulatório (4,1%)²².

Estudo transversal foi conduzido na Turquia, em 2020, com 93 pacientes, dos quais 21,5% apresentavam algum comprometimento ocular, sendo percentual maior do que era observado por outros estudos, contudo com número absoluto similar com os trabalhos supracitados. Contudo, o mérito do estudo foi associar sintomas oculares com achados clínicos e laboratoriais da COVID, sendo que se relacionou hiperemia conjuntival com febre alta, com achados típicos de pneumonia pelo SARS-CoV-2 na radiografia, com aumento de proteína C reativa (PCR) e neutrofilia²⁵.

Na província de Hubei, dos 38 pacientes clinicamente confirmados com COVID, um terço, ou seja, 12 pacientes (31,6%) apresentaram alguma manifestação ocular, incluindo hiperemia, edema e aumento da secreção conjuntival e epífora. No trabalho em questão, tais manifestações também foram mais frequentes em pacientes graves com a doença do coronavírus. Dentre os pacientes com alterações oculares, 11 obtiveram o teste RT-PCR positivo a partir de swab de nasofaringe, contudo apenas dois (16,7%) foram positivos no RT-PCR tanto de material de nasofaringe quanto conjuntival²⁶.

Em 2021, grande análise de dados foi conduzida, englobando 5717 pacientes com COVID. Esse trabalho refere que hiperemia conjuntival ocorre na taxa de 1,8 a 8,9% (média de 7,6%); secreção / descarga conjuntival varia de 1,8 a 8,9% (4,8%); epífora em 0,28 a 12,8% (6,9%) e sensação de corpo estranho de 2,4 a 13% (6,9%). Dentre os avaliados, a taxa de positivos no swab conjuntival variou de 0,2 a 6,4% (3,9%)²⁷. Essa taxa de detecção é discordante com o que fora relatado por Lima e colaboradores, no qual o material viral variou de 0 a 16,7% (8,35%) na secreção lacrimal²⁰.

Cavalleri e colaboradores (2020) reportaram manifestações oculares em 45 pacientes (26,2%), dos 172 estudados. Destes, 24 (14%) relataram que apresentaram anormalidades oftalmológicas uma semana antes de iniciarem os sintomas respiratórios. No estudo, ainda, 22 pacientes coletaram swab da secreção ocular e realizaram teste de Reação em Cadeia de Polimerase – Transcriptase Reversa (RT-PCR), sendo que todos os exames foram negativos para presença de conteúdo genético do SARS-CoV-2. Com isso, os autores indagaram se o pequeno volume fornecido pela secreção conjuntival e lágrimas pode esconder a sensibilidade do teste, quando comparado com outras secreções que se utilizam de teste similar, como ocorre com secreção nasofaríngea²⁸.

No Brasil, estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no período de julho a agosto de 2020, identificou que dos 83 pacientes com exames de RT-PCR positivos a partir da coleta de material da nasofaringe por swab, apenas sete (8,43%) tinham resultado positivo no RT-PCR de material lacrimal, corroborando com o percentual médio observado por Lima, também no Brasil^{22,29}. Ainda assim, dos sete, cinco tinham carga viral baixa e positividade apenas para um antígeno viral conhecido como gene N (nucleoproteína). Logo, apenas dois possuíam carga viral elevada. Nesse trabalho, os exames foram realizados quando paciente já tinha 15 dias de início do quadro de COVID e, como não tem protocolado em qual fase da doença deve realizar o teste, pode ser que isso interfira no baixo percentual de carga viral encontrada²⁹.

Em 2020, Arora e colaboradores avaliaram a presença do SARS-CoV-2 no conteúdo

lacrimal. Em 2020, junto com colaboradores, ponderou sobre a presença do vírus na lágrima de pacientes comprometidos de forma moderada a grave pela COVID. Nesse estudo, pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a forma de coleta das lágrimas, sendo que em um grupo seria por swab conjuntival, no outro pelas tiras / fitas do teste de Schirmer e mais um onde combinava ambas as técnicas. O resultado foi positivo em 18 pacientes (24%) dos 75 analisados em pelo menos um teste, com evidência de que a coleta pelo swab possui superioridade frente à fita. A média de dias com sintomatologia dos pacientes positivos no teste foi de cinco dias, variando de quatro a nove³⁰.

A avaliação do SARS-CoV-2 continuou sendo foco de estudos e, em 2021, sua presença em swab conjuntival ou fita do teste de Schirmer ou em ambos ocorreu em 21 (26,92%) de 78 pacientes. A positividade do swab conjuntival na vigência de swab nasofaríngeo positivo aconteceu em 19 (30,16%) de 63 pacientes. Outro fato observado, o swab conjuntival teve resultado positivo em dois casos (9,52%), mesmo com RT-PCR negativo no swab nasofaríngeo, entre o sexto e sétimo dia de sintomas³¹. Dessa forma, como Arora, em ambos os trabalhos, avaliou a presença do material viral na lágrima em até nove dias de sintomatologia, instiga-se se a superioridade de positivos nos seus trabalhos se relaciona com a maior presença do SARS-CoV-2 nesse período, visto que Gasparini e colaboradores relataram percentual menor de positivos, mas avaliaram num momento mais tardio de sintomatologia. Outro ponto importante consiste no fato da positividade do material ocular na ausência do resultado positivo da RT-PCR do material de nasofaringe, o que implica na possibilidade de disseminação do vírus pela via ocular, por um período maior que na nasofaringe. Entretanto, o trabalho realizado por Arora não realizou a carga viral, importante para verificar capacidade de infectar contactantes, como fez Gasparini^{29,30,31}.

Além disso, os relatos de exames positivos, até mesmo quando o swab nasofaríngeo está negativo, vão contra a indagação de Cavalleri acerca do volume das secreções lacrimal e conjuntival terem influência determinante na sensibilidade do exame ou, pelo menos, corrobora para que a positividade do teste na presença do SARS-CoV-2 tenha maior possibilidade quando a coleta é realizada de forma correta e no tempo de sintomatologia compatível^{28,29,31}.

Entretanto, sintomas relacionados à afecção da câmara posterior também foram notados. Assim, Sheth e colaboradores (2020) evidenciaram caso único de oclusão da veia da retina num paciente com 52 anos. Esse estudo instigou a gênese da vasculite secundária ao estado trombo-inflamatório ocasionado à “tempestade de citocinas” que ocorre na COVID-19³². A oclusão da veia central da retina também foi observada em paciente jovem (17 anos), sem comorbidades, após COVID, concordando com o fato da alteração vascular poder ser iniciada na vigência da doença³³.

Gok e colaboradores (2021) avaliaram a retina de 93 pacientes que estavam ou necessitaram de terapia intensiva em decorrência da COVID. Destes, oito pacientes (8,6%) tinham hemorragia intrarretiniana. Contudo, o uso de medicações sistêmicas para prevenir complicações da infecção pelo SARS-CoV-2, antes da avaliação ocular pelo oftalmologista, assim como a hipóxia causada pela doença, dificultaram distinguir se os achados oculares foram causados pela infecção ou pelo tratamento³⁴.

Tendo em vista essa dificuldade descrita, mais estudos foram conduzidos e, em 2021, no

sul da Índia, as manifestações retinianas associadas à COVID foram exploradas numa série de casos. Nesse artigo, alterações graves como endoftalmite fúngica, retinite por *Candida*, coroidite junto com tuberculose em associação com COVID e hemorragia pré-foveal, assim como alterações leves como neurorretinopatia macular, coriorretinopatia e distúrbio visual induzido por medicação (Voriconazole – antifúngico) foram documentadas. Sete casos foram englobados, contudo, embora poucos, estes fomentam a possibilidade do acometimento da retina, principalmente, por alterações secundárias à COVID e seu tratamento, como imunossupressão e desordem na cascata de coagulação³⁵.

Nayak e colaboradores (2021) já partiram dessa premissa de que a infecção ocular em pacientes com COVID poderia ser diferente da população geral em decorrência do tratamento com corticoide e agentes imunossupressores. Dessa forma, avaliaram 24 pacientes que foram acometidos com COVID e hospitalizados com período médio de 14,5 dias, sendo que todos receberam antibioticoterapia sistêmica, 91,66% receberam terapia antiviral, 87,5% corticoide sistêmico e 91,6% tinham comorbidades. Nesse contexto, evidenciaram endoftalmite em 33 olhos dos 24 pacientes avaliados, sendo infecção ocular predominante por fungo, sendo *Candida* mais comum. Logo, a infecção ocular foi associada às comorbidades, hospitalização, antibioticoterapia, corticoterapia e aumento de marcadores inflamatórios³⁶.

Os trabalhos supracitados evidenciaram que na fase aguda da COVID, seja pelo tratamento empregado ou pelo comprometimento sistêmico envolvido, a retina pode ser acometida. Nesse entretempo, Costa e colaboradores avaliaram achados oftalmológicos em pacientes que se recuperaram da COVID, com tempo médio de 82 dias após surgimento dos primeiros sintomas. Corroborando com o que já fora discutido, esse trabalho associou alteração ocular, sendo no caso o aumento da pressão intraocular, com o tratamento da COVID. Outro ponto destacado é que só manifestações súbitas na retina com bom prognóstico que, provavelmente, podem estar diretamente relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, nesse médio prazo³⁷.

Logo, todos os estudos relacionados a manifestações na retina relatam que tais alterações são mais propensas a serem correlacionadas com alterações vasculares secundárias à COVID ou em decorrência da terapia imunossupressora. Contudo, não foi abolida a possibilidade do vírus chegar à retina por meio da via nervosa, visto ser um tecido nervoso, assim como não foi descartada a chance do SARS-CoV-2 agir diretamente sob o tecido retiniano, visto que receptores para o vírus são encontrados na retina e vasos^{19,32-37}.

CONCLUSÕES

A COVID-19 não se caracteriza apenas por manifestações respiratórias, tendo comprometimento sistêmico do paciente, seja por ação direta do vírus e/ou por repercussões secundárias à infecção ou ao tratamento. Dessa forma, devido às características intrínsecas e extrínsecas do SARS-COV-2 e a concomitância de sintomas oftalmológicos com pandemia em vigência, a rota ocular surgiu como potencial sítio de infecção e de transmissão do vírus.

As manifestações oculares não possuem alta prevalência, tendo a conjuntivite como sua

principal representante, contudo sua frequência se à gravidade da COVID. Ainda não é possível determinar em qual fase da COVID que as alterações oculares são mais prevalentes, mas elas podem existir antes da apresentação respiratória, sendo necessários mais estudos nesse viés para maiores esclarecimentos.

A detecção do SARS-CoV-2 pela via ocular é difícil de ser realizada, devido ao período incerto de maior concentração do vírus no tecido ocular, assim como pelo método empregado. Com relação ao meio de detecção, o swab do material conjuntival e lacrimal para análise pela RT-PCR parece ser superior aos outros descritos. Todavia, encontrar o vírus no material ocular não significa que o indivíduo tem carga viral suficiente para transmitir o vírus por essa via, mas segue com potencial para isso. Assim, o manejo do paciente com COVID demanda atenção ao contato com os olhos, visto que pode servir como fonte de infecção. Logo, novos trabalhos para determinar carga viral junto com testes de detecção se mostram importantes para elucidação dessa via, assim como serviriam de extrema importância para outros tópicos, como transplante de córnea, uso de lentes de contato.

A retina também é foco de estudo e, mesmo sendo tecido nervoso e tendo receptores para SARS-CoV-2, a via nervosa e a infecção direta pelo vírus para seu acometimento na COVID seguem como potenciais, mas sem confirmação. Contudo, o que tem mais esclarecimento é que imunossupressão, alteração na coagulação e comprometimento vascular estão mais relacionadas às manifestações na retina em paciente com COVID, podendo ser encontradas até após período ativo da doença.

Conclui-se que os cuidados dos olhos não devem ser negligenciados, já que além desses órgãos poderem ser acometidos, necessitando de tratamento, a via ocular apresenta potencial para disseminar o vírus para o exterior, assim como para os pontos do corpo. Há demanda de novos estudos para elucidar lacunas com relação ao período de maior concentração do SARS-CoV-2 no tecido ocular, ao melhor teste confirmatório e à possível rota ocular pelo sistema nervoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang, YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan, China: The Mystery and the Miracle. *Journal of medical virology*, 2020; 92(4): 401.
2. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The Continuing 2019-ncov Epidemic Threat of Novel Coronaviruses to Global Health—The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 2020; 91, 264-266.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: The Species and its Viruses— a Statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*, 2020.
4. Burki TK. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med*, 2020; 8(3): 238.
5. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Jama*, 2020; 323(14), 1406-1407.
6. Rothe C, Schunk M, Sothman, P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission

- of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England journal of medicine*, 2020; 382(10), 970-971.
7. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First Known Person-to-Person Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *The Lancet*, 2020; 395(10230), 1137-1144.
 8. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened Among Close Contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, 2020; 63(5), 706-711.
 9. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 2020; 382(16), 1564-1567.
 10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*, 2020; 579(7798), 270-273.
 11. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of Viruses in Patients with Postviral Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 2007 117(2), 272-277.
 12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-cov-2 Pneumonia in Wuhan, China: a Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020; 8(5), 475-481.
 13. Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience from California. *Gastroenterology*, 2020;159(2), 775-777.
 14. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: a Review. *Neurology India*, 2020; 68(3), 560.
 15. Blanco-Montenegro I, De Ritis R, Chiappini M. Imaging and Modelling the Subsurface Structure of Volcanic Calderas with High-Resolution Aeromagnetic Data at Vulcano (Aeolian Islands, Italy). *Bulletin of Volcanology*, 2007; 69(6), 643-659.
 16. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2013; 77(1), 144-156.
 17. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes. *Nature medicine*, 2020; 26(5), 681-687.
 18. Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and is Detected in Specific Cell Subsets Across Tissues. *Cell*,2020; 181(5), 1016-1035.
 19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GV, Van Goor H. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2004; 203(2), 631-637.
 20. Lima LCDF, Moraes Junior HV, Moraes HMV. COVID-19 Ocular Manifestations in the Early Phase of Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2021; 29(4), 666-668.

21. Jin YP, Trope GE, El-Defrawy S, Liu EY, Buys YM. Ophthalmology-Focused Publications and Findings on COVID-19: a Systematic Review. *European Journal of Ophthalmology*, 2021; 31(4), 1677-1687.
22. Öncül H, Öncül FY, Alakus MF, Çağlayan M, Dag U. Ocular Findings in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in an Outbreak Hospital. *Journal of medical virology*, 2021; 93(2), 1126-1132.
23. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of 535 Cases of COVID-19 in Wuhan, China: a Cross-Sectional Study. *Acta ophthalmologica*, 2020; 98(8), 951- 959.
24. Layikh HA, Hashim ZA, Kadum AA. Conjunctivitis and Other ocular Findings in Patients with COVID-19 Infection. *Annals of Saudi Medicine*, 2021; 41(5), 280-284.
25. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular Manifestations of Coronavirus Disease 2019. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2020; 58(9), 1959-1963.
26. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 2020; 138(5), 575-578.
27. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yu Y, Li S, Yao K. Ocular Manifestations in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2021; 44, 102191.
28. Cavalleri M, Brambati M, Starace V, Capone L, Nadin F, Pederzolli M, et al. Ocular Features and Associated Systemic Findings in SARS-CoV-2 Infection. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2020; 28(6), 916-921.
29. Gasparini MS, Dos Santos LM, Hamade AM, Gross LG, Favarato AP, de Vasconcellos J. et al. Identification of SARS-CoV-2 on the Ocular Surface in a Cohort of COVID-19 Patients from Brazil. *Experimental Biology and Medicine*, 2021; 246(23), 2495-2501.
30. Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ophthalmology*, 2021;128(4), 494-503.
31. Arora R, Goel R, Saxena S, Manchanda V, Ahmad M, Gupta G, et al. Comparative Evaluation of Tears and Nasopharyngeal Swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 Dedicated Intensive Care Unit Patients. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2021; 29(4), 690-696.
32. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal Vein Occlusion in COVID-19: a Novel Entity. *Indian journal of ophthalmology*, 2020; 68(10), 2291.
33. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central Retinal Vein Occlusion with COVID-19 Infection as the Presumptive Etiology. *Indian journal of ophthalmology*, 2020; 68(11), 2572.
34. Ekici Gok Z, Gok A, Acun Delen L, Kasapoglu US, Gurbuz E, Mutlu K. Evaluation of Eye Care and Ocular Findings in Critically Ill COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Practice*, 2021; 75(12), 14909.
35. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Retinal Manifestations in Patients Following COVID-19

Infection: A Consecutive Case Series. Indian journal of ophthalmology, 2021; 69(5), 1275.

36. Nayak S, Das T, Parameswarappa D, Sharma S, Jakati S, Jalali S, et al. Sight-Threatening Intraocular Infection in Patients with COVID-19 in India. Indian Journal of Ophthalmology, 2021; 69(12), 3664.

37. Costa ÍF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Rocha EM, Jorge R, Bollela VR, et al. Ocular Findings among Patients Surviving COVID-19. Scientific Reports, 2021; 11(1), 1-6.

TOXICIDADE DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

TOXICITY OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER

Ana Luiza R. Oliveira¹, Marcel Vasconcellos², Gustavo F. Gama²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: O câncer de colo do útero é a neoplasia ginecológica mais prevalente, com uma considerável taxa de mortalidade. No Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, a neoplasia cervical é a terceira mais comum na população feminina, com 16.500 casos novos anualmente e 6.300 óbitos por ano. **Objetivos:** Descrever a toxicidade induzida pela radioterapia no tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de artigos indexados nas bases de dados do PubMed, UpToDate e SciELO. Os critérios de inclusão foram línguas portuguesa, inglesa e espanhola, artigos de revisão e de revisão sistemática publicados nos últimos 10 anos. Além dos 20 trabalhos selecionados, foram utilizados Tratados de Ginecologia, Manual de Oncologia e livros de Patologia. **Resultados:** A radioterapia é um dos elementos fundamentais no tratamento do câncer de colo uterino localmente avançado, sendo indicada em 60 a 65% dos casos. A radiação provoca danos ao DNA das células sadias e cancerígenas, gerando morte celular e toxicidade nos tecidos adjacentes ao tumor. Diante disso, as pacientes podem apresentar complicações gastrointestinais, vaginais e urinárias potencialmente graves, além do maior risco de desenvolverem neoplasias secundárias e dermatite por radiação. **Conclusões:** A radioterapia externa e a braquiterapia são estratégias benéficas no manejo do câncer cervical, no entanto, devido a exposição de tecidos sadios à radiação, os efeitos tóxicos são frequentemente intensos, com impacto negativo na qualidade de vida das pacientes. Desse modo, as toxicidades induzidas pela radiação devem ser identificadas e tratadas adequadamente. **Descritores:** Câncer de Colo do Útero; Radioterapia; Braquiterapia; Efeitos da Radiação.

ABSTRACT:

Introduction: Cervical cancer is the most prevalent gynecological neoplasm, with a considerable mortality rate. In Brazil, excluding non-melanoma skin cancer, cervical cancer is the third most common in the female population, with 16.500 new cases annually, and 6.300 deaths per year. **Aims:** Describe radiotherapy-induced toxicity in the treatment of locally advanced cervical cancer. **Methods:** This is a narrative literature review of articles indexed in

PubMed, UpToDate and SciELO databases. Inclusion criterias were Portuguese, English and Spanish languages, review articles and systematic reviews published in the last 10 years. In addition to the 20 selected works, Treaties of Gynecology, Manual of Oncology and Pathology books were used. **Results:** Radiotherapy is one of the fundamental elements in the treatment of locally advanced cervical cancer, indicated in 60 to 65% of cases. Radiation causes damage to the DNA of healthy and cancerous cells, generating cell death and toxicity in tissues adjacent to the tumor. Because of this, patients may have potentially serious gastrointestinal, vaginal, and urinary complications, in addition to an increased risk of developing secondary neoplasms and radiation dermatitis. **Conclusions:** External radiotherapy and brachytherapy are beneficial strategies in the management of cervical cancer, however, due to the exposure of healthy tissues to radiation, the toxic effects are often intense, with a negative impact on the quality of life. Because of this, radiation-induced toxicities must be identified and treated appropriately. **Keywords:** Cervical Cancer; Radiotherapy; Brachytherapy; Radiation Effects.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é classificado como a neoplasia ginecológica mais comum e uma causa importante de morte entre as mulheres, sendo considerado, portanto, como um problema de saúde pública mundial¹⁻³. Nos locais onde foram instituídos os programas de rastreamento, o número de casos tem diminuído gradativamente, no entanto, em áreas onde a triagem não foi implementada de maneira adequada, esta neoplasia continua causando um grande impacto na morbimortalidade^{3,4}.

Dados do GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) de 2020 informam que o câncer de colo uterino é o quarto tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres em todo o mundo, com uma incidência em torno de 604 mil casos e uma mortalidade de, aproximadamente, 342 mil³⁻⁶. Os maiores números de mortes se encontram em países menos desenvolvidos, correspondendo a 85% dos óbitos mundiais³⁻⁵. Acredita-se que esse fator esteja relacionado com questões financeiras e culturais que dificultam a adesão aos métodos de rastreio, assim como pelo fato de os recursos disponíveis serem limitados nesses locais²⁻⁴.

No Brasil, com base em informações disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), excluindo o câncer de pele não melanoma, a neoplasia de colo do útero é a terceira mais comum na população feminina, sendo estimado 16.500 novos casos anualmente, correspondendo, portanto, a 8% das neoplasias ginecológicas. Ademais, é considerada a quarta causa de morte oncológica no país, estimando-se 6.300 óbitos por ano^{4,5}.

Embora seja considerado um tipo de câncer prevenível, os dados do INCA mostram que esse tipo de neoplasia apresenta elevadas taxas de incidência e prevalência no país e no mundo. Dessa forma, é importante reconhecer os fatores de risco, os métodos de rastreio e diagnóstico disponíveis, assim como as intervenções terapêuticas recomendadas com base no estadiamento da neoplasia.

O estadiamento do câncer de colo uterino é realizado conforme a classificação publicada

pela FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) em 2018 e o planejamento terapêutico é instituído conforme o estágio que a doença se encontra⁴. De maneira geral, o tratamento cirúrgico é destinado para as pacientes que apresentam doenças em estádios iniciais, já a quimiorradioterapia fica reservada para os casos de câncer de colo do útero localmente avançado⁴.

A radiação é considerada a base do tratamento da doença localmente avançada e, desde o início de 1900, esta estratégia terapêutica vem sendo empregada combinando-se a radioterapia externa e a braquiterapia, resultando, assim, em maiores taxas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença^{4,7}. Com o passar dos anos, as técnicas de radioterapia evoluíram, assim como os equipamentos utilizados e os métodos empregados, tendo como objetivos a melhora nos resultados clínicos e a diminuição da exposição dos tecidos saudáveis à radiação^{6,7}. Posteriormente, em 1999, a FDA (Food and Drug Administration) começou a recomendar também a inclusão da quimioterapia no tratamento do câncer de colo do útero localmente avançado, de forma que a quimiorradioterapia passou a ser considerada a terapia padrão da doença⁴.

Ainda que o tratamento seja importante no aumento da sobrevida das pacientes, é fundamental ressaltar que essas terapias não estão livres de efeitos colaterais que impactam diretamente na qualidade de vida das pessoas acometidas e, devido a isso, as complicações inerentes ao tratamento devem ser reconhecidas e manejadas de maneira mais adequada possível.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever a toxicidade induzida pela radioterapia no tratamento de mulheres com câncer de colo do útero localmente avançado.

Secundários:

- Apresentar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de neoplasia de colo do útero;
- Descrever a fisiopatologia e as apresentações do câncer de colo uterino;
- Apresentar as manifestações clínicas do tumor;
- Identificar os métodos de rastreamento e de diagnóstico, assim como o estadiamento da neoplasia;
- Comparar as opções de tratamento com base no estadiamento tumoral;
- Descrever a toxicidade induzida pela radioterapia pélvica e braquiterapia no tratamento da neoplasia;
- Apresentar o manejo das complicações do tratamento com radiação.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de artigos indexados nas bases de dados do PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine), UpToDate e SciELO (Scientific Electronic Library Online), assim como livros de Patologia e Radioterapia, Tratados de Ginecologia, Manual de Oncologia, dados epidemiológicos disponibilizados pelo Instituto Nacional de Câncer e um

trabalho publicado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

Foram escolhidos os seguintes descritores médicos na língua inglesa associados ao operador booleano “AND”: “Cervical Cancer”, “treatment”, “radiotherapy”, “toxicity of radiotherapy”. Foram empregados como critérios de inclusão à pesquisa: artigos em português, inglês ou espanhol, artigos de revisão e revisão sistemática, “free full text”, além de publicação nos últimos dez anos. Os artigos que não se enquadravam no objetivo do presente estudo foram excluídos.

Na busca por artigos na plataforma PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores “Cervical cancer”, “treatment”, “Radiotherapy” e o operador booleano “AND”, ao aplicar os critérios de inclusão adotados para esta pesquisa, foram encontrados 2.957 trabalhos, sendo selecionados três que mais se adequavam ao objetivo central deste estudo.

Empregando os mesmos descritores, na base de dados SciELO, encontrou-se um total de 64 resultados, sendo escolhidos dois artigos.

Os mesmos termos foram usados no UpToDate, sendo selecionados nove estudos dessa base de dados.

Ao associar os descritores “Cervical cancer”, “Radiotherapy”, “toxicity of radiotherapy” e o operador booleano “AND”, com os mesmos critérios de inclusão, no PubMed/MEDLINE foram encontrados 504 artigos, sendo escolhidos quatro trabalhos. Na base de dados UpToDate, usando esses mesmos termos, foi selecionado um trabalho. Ademais, utilizando a base de dados PubMed/MEDLINE e os descritores “Cervical Cancer”, “treatment”, “radiotherapy”, foram encontrados cinco artigos, sendo um selecionado um para compor o presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quando se discute sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de colo do útero, a infecção pelo papilomavírus humano está diretamente relacionada com a evolução para neoplasia cervical, podendo ser detectado em 99,7% dos casos. Existem mais de 100 tipos diferentes de HPV e cerca de 14 subtipos virais são considerados como de alto risco, com destaque para o HPV 16 e 18, encontrados em aproximadamente 70% dos cânceres de colo do útero^{1,2,4,8}.

Além da infecção pelo HPV, existem outros fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da neoplasia, como: início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, antecedentes de infecções sexualmente transmissíveis, história de neoplasias vulvares ou vaginais, tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais, baixo nível socioeconômico, imunossupressão, estímulo estrogênico endógeno e exógeno, multiparidade e fatores genéticos^{1,2,4,8}. O tabagismo aumenta o risco de carcinoma escamoso, mas não apresenta influência no surgimento do adenocarcinoma^{2,8}.

O câncer é resultado da interação do genoma do hospedeiro com os subtipos do HPV de alto risco oncogênico, que, mediante a expressão de oncoproteínas virais E6 e E7, afetam o processo de crescimento e diferenciação celular. A proteína E6 interage com a proteína supressora tumoral p53, impedindo a interrupção do ciclo e apoptose celular. Além disso, a proteína E7 se

liga à proteína supressora tumoral do retinoblastoma (Rb), resultando em proliferação celular descontrolada^{1,4,9}. A instabilidade genômica resultante é responsável pela transformação maligna das lesões⁴.

Ademais, acredita-se que existam outros fatores que influenciem no processo de carcinogênese e na persistência da infecção pelo HPV, como o estado imunológico, a carga viral, a genética do hospedeiro e a coinfeção por mais de um subtipo viral, já que apenas uma minoria das pacientes infectadas irá desenvolver a doença^{2,4,8,10}.

O câncer de colo do útero pode ser classificado conforme sua apresentação histopatológica. Os subtipos histológicos mais comuns são carcinoma de células escamosas, 80% dos casos, e adenocarcinoma, 15% dos casos^{4,9}. No entanto, nos últimos anos, percebe-se que a incidência de adenocarcinoma vem aumentando progressivamente, o que tem sido explicado pelo maior uso de anticoncepcionais orais e aumento na prevalência de infecção pelo papilomavírus humano^{2,4}. Outros subtipos são o adenoescamoso, carcinoma de pequenas células e neuroendócrino, que são mais raros e respondem por apenas 5% das apresentações^{4,9}.

Cerca de 8% dos casos de carcinoma escamoso são diagnosticados em estágios metastáticos, já com acometimento ósseo, pulmonar e/ou hepático. No que tange ao subtipo adenoescamoso, seu prognóstico tende a ser pior quando comparado aos escamosos e aos adenocarcinomas. Já os tumores neuroendócrinos ou de pequenas células são mais agressivos, apresentando uma sobrevida em cinco anos de 30% e costumam evoluir precocemente com metástases⁴.

Frequentemente as mulheres com neoplasia cervical são assintomáticas ou oligossintomáticas no momento do diagnóstico, o que corresponde, na maioria dos casos, à doença em estágios iniciais e reforça a importância da realização de exames de rastreio^{2,4,8}.

A principal manifestação clínica é o sangramento vaginal intenso ou irregular, espontâneo ou associado às relações sexuais, podendo estar presente, inclusive, após a menopausa. Ademais, pode haver leucorreia sanguinolenta ou rosácea, com odor fétido, geralmente associado à necrose e às bactérias anaeróbias no tecido tumoral^{1,2,4,8}. Conforme a doença vai evoluindo e invadindo órgãos e estruturas adjacentes, pode haver dor lombar e/ou em baixo ventre, obstrução ureteral, hidronefrose, hematuria, alteração no hábito intestinal, hematoquezia e fistula^{2,4,8}. As mulheres com metástase podem apresentar ascite, dor abdominal, icterícia, dispneia e dor torácica^{2,4}.

Sempre que houver uma paciente com suspeita de neoplasia de colo uterino, deve-se proceder com a realização de um exame ginecológico completo, com inspeção de grandes e pequenos lábios, exame especular, toque vaginal e retal^{2,4,8}. Através da avaliação da genitália externa é possível reconhecer lesões concomitantes e sinais de infecções sexualmente transmissíveis. O exame especular permite a visualização da vagina e do colo uterino e ajuda a definir a neoplasia cervical e suas características, como tamanho, limites, infiltração vaginal, ulceração ou necrose. Ademais, é importante sempre proceder com a realização do toque vaginal, porque permite confirmar os dados obtidos durante o exame especular, além de fornecer informações sobre infiltração da parede pélvica. O toque retal é útil para avaliar envolvimento dos paramétrios e da região uterossacra, já que possibilita determinar retrações, espessamentos e/ou nódulos^{2,4}.

O método de rastreio é realizado por meio do exame de Papanicolaou, que corresponde à

citopatologia oncótica, em que se avalia a presença de lesões precursoras de câncer do colo uterino e/ou infecção pelo HPV^{2,4,8}. Esse exame apresenta uma sensibilidade de 55 a 80% para identificação de lesões de alto grau e se baseia em avaliar o grau de perda da maturação citoplasmática, figuras mitóticas anormais e modificações na forma e tamanho do núcleo^{2,4}. O Ministério da Saúde recomenda que esse exame seja oferecido às mulheres, na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual, podendo ser realizado a cada três anos após dois resultados anuais normais⁴. Algumas referências nacionais e internacionais recomendam a realização do teste do HPV, que é mais sensível que a citologia e permite que os intervalos de triagem sejam estendidos com mais segurança^{3,4}.

Caso se tenha resultados anormais no exame citopatológico, deve ser solicitada a colposcopia, que permite avaliar lesões pré-invasoras, além de identificar características que sugerem carcinoma invasivo, como vasos sanguíneos anormais, contorno irregular da superfície e perda de epitélio^{1,2,4}. Ademais, a colposcopia possibilita que sejam realizadas biópsias para confirmação diagnóstica^{1,4}.

Após o diagnóstico histopatológico da neoplasia, é importante proceder com o estadiamento da doença, que é baseado em dados clínicos, associado a achados radiológicos ou patológicos, se disponíveis, permitindo, assim, o aumento na acurácia do estadiamento^{1,2,4,6}. Dessa forma, pode-se solicitar tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome e, preferencialmente, ressonância magnética (RNM) de pelve, já que esses exames possibilitam avaliar a invasão de estruturas adjacentes e implantes metastáticos à distância^{1,4,11}. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) pode ser utilizada, já que apresenta maior sensibilidade que a TC e a RNM para detectar metástases linfonodais^{4,11,12}.

Atualmente, o estadiamento amplamente utilizado para câncer de colo do útero é o revisado e publicado pela FIGO em 2018 (QUADRO 1) e, é com base nele, que são elaborados os planejamentos terapêuticos para as pacientes de acordo com cada caso⁶.

Quadro 1: Estadiamento do câncer de colo do útero pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) 2018

Estádio (EC)	Descrição
I	Carcinoma está restrito ao colo uterino (extensão ao corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo que só pode ser diagnosticado microscopicamente
IA1	Invasão estromal ≤ 3 milímetros em profundidade
IA2	Invasão estromal > 3 milímetros e ≤ 5 milímetros em profundidade
IB	Carcinoma com invasão profunda > 5 milímetros, limitado ao colo uterino
IB1	Carcinoma invasor > 5 milímetros e ≤ 2 centímetros na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasor > 2 centímetros e ≤ 4 centímetros na maior dimensão

IB3	Carcinoma invasor > 4 centímetros na maior dimensão
II	Carcinoma invade além do útero, mas não se estende para o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica
IIA	Envolve os 2/3 superiores da vagina, porém sem invasão parametrial
IIA1	Carcinoma invasor ≤ 4 centímetros na maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasor > 4 centímetros na maior dimensão
IIB	Extensão para paramétrios, porém não atinge a parede pélvica
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e/ou se estende até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou paraórticos
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem atingir a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante (desde que não seja por outra causa)
IIIC	Envolvimento de linfonodos pélvicos e/ou paraórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos apenas
IIIC2	Metástase para linfonodos paraórticos
IV	O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve órgãos pélvicos adjacentes (bexiga e/ou reto) com comprovação histopatológica (biópsia)
IVA	Disseminação para órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Disseminação para órgãos distantes (metástase à distância)

Fonte: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO⁶.

O câncer cervical considerado como localmente avançado é aquele que apresenta um dos seguintes achados:

- Carcinoma invasor com pelo menos 4 centímetros na sua maior dimensão (EC IB3);
- Carcinoma invasor que envolve os 2/3 superiores da vagina ou que se estende aos paramétrios (EC II);
- Carcinoma invasor que se estende até o 1/3 inferior da vagina e/ou parede pélvica e/ou provoca hidronefrose e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos (EC III);
- Carcinoma invasor que acomete órgãos pélvicos adjacentes, como bexiga e/ou reto (EC IVA)^{4,11}.

Em relação às opções terapêuticas disponibilizadas, o tratamento cirúrgico e poupador de fertilidade é destinado exclusivamente para pacientes em estádios iniciais da doença, no entanto,

nos casos em que há contraindicações à cirurgia ou à anestesia, a radioterapia é uma alternativa que traz bons resultados^{1,3,4,6}. Para as pacientes que atendam aos critérios listados anteriormente e que, por conseguinte, sejam classificadas como portadoras de doença localmente avançada, o tratamento padrão consiste em quimiorradioterapia^{1,3,4,6}.

Uma metanálise publicada em 2010 mostrou uma melhora de 6% na sobrevida em cinco anos e de 8% na sobrevida livre de progressão de doença em mulheres que receberam quimiorradiação quando comparadas àquelas que fizeram radioterapia isolada^{4,11}. Não se indica cirurgia primária para pacientes com doença localmente avançada, porque possivelmente tal estratégia não será curativa, de forma que seria necessário indicar neoadjuvância, aumentando, assim, a morbidade terapêutica¹¹.

A radioterapia é considerada um componente essencial no tratamento do câncer de colo do útero em fases avançadas, de maneira que é utilizada combinando-se a radioterapia externa/pélvica com a braquiterapia^{4,11,13,14}. Essa intervenção terapêutica é proposta para aproximadamente 60-65% das pacientes com esse tipo de neoplasia^{4,14}. Indica-se a radioterapia de feixe externo quando a região que deve ser irradiada é extensa, como nos casos localmente avançados, já que os campos a serem irradiados englobam toda a pelve^{2,13}.

A radioterapia gera energia capaz ionizar os átomos das cadeias de DNA, resultando em danos que provocam morte das células cancerígenas. As células normais e as malignas que se encontram no campo de radiação estão submetidas aos efeitos ionizantes, no entanto, as células sadias são capazes de reparar os danos ao DNA que foram causados pela radiação mais facilmente devido aos seus mecanismos de reparo¹³. As técnicas de radioterapia modulada por intensidade e guiada por imagem são estratégias que permitem que sejam aplicados diferentes níveis de doses de radiação em uma mesma área de alvo terapêutico, minimizando, assim, as margens adicionais e poupando os órgãos adjacentes normais da toxicidade induzida pela terapia^{13,14}.

A braquiterapia é uma modalidade de radioterapia em que a fonte de radiação é colocada a uma curta distância da área que deve ser irradiada. Isso permite que sejam administradas altas doses locais de radiação no tumor, diminuindo a dose fornecida aos tecidos normais adjacentes^{2,11,13}. Como a braquiterapia é um procedimento complexo e que requer aparelhos mais sofisticados, sua disponibilidade é limitada em países com menos recursos³.

No caso de pacientes com câncer de colo do útero localmente avançado que estejam realizando a radioterapia com a proposta curativa, um importante marcador da qualidade do tratamento empregado é a sua duração, que deve ser de até 8 semanas, uma vez que, para cada dia além desse período, há uma perda de 1% no controle local da doença³. Ademais, é interessante destacar que a braquiterapia só é iniciada durante a aplicação da radioterapia externa quando ocorre uma redução significativa do tumor, o que geralmente acontece por volta de duas a cinco semanas do início da terapia com radiação¹¹.

O surgimento e a intensidade das complicações associadas à radioterapia externa e à braquiterapia dependem de algumas variáveis, como: local de exposição, volume de órgãos irradiados e da distribuição de doses nesses tecidos e esquema de tratamento empregado^{4,14}. Alguns trabalhos citam determinados fatores que aumentam o risco de efeitos colaterais, como doenças

do tecido conjuntivo, história de tabagismo, cirurgia prévia, quimioterapia concomitante, doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus e distúrbios vasculares¹⁴.

As toxicidades ocasionadas pela radiação podem ser agudas, que são aquelas que surgem durante ou logo após a administração da radioterapia, subagudas, que geralmente se desenvolvem 4 a 12 semanas após a finalização do tratamento, ou tardias, que aparecem após três meses do término da radioterapia e retrata as alterações teciduais causadas pela radiação que são duradouras e irreversíveis¹⁴.

Fibrose induzida pela radiação

As pacientes submetidas à radioterapia apresentam um maior risco de formação de fibrose tecidual, uma complicação tardia comum desta terapia. O desenvolvimento de fibrose após a radiação é mediado por infiltrado de células inflamatórias, liberação de citocinas e quimiocinas, danos vasculares, principalmente às células endoteliais, e morte celular. A reação inflamatória resultante desse processo, associado à ativação, diferenciação e proliferação dos fibroblastos, com aumento da síntese de matriz extracelular e deposição de colágeno, promove o surgimento de fibrose nos tecidos expostos^{9,15}.

Embora o desenvolvimento da fibrose induzida pela radiação geralmente aconteça após 4 a 12 meses após o término do tratamento, algumas pacientes podem apresentar tais complicações de forma aguda. As manifestações clínicas dependem dos tecidos e órgãos acometidos, da técnica e da dose empregadas, podendo se apresentar como estenoses, ulcerações e formação de aderências. Algumas estratégias vêm sendo empregadas com o objetivo de reduzir essas complicações, como o uso de cilindros vaginais durante o emprego da braquiterapia para reduzir a exposição das estruturas pélvicas, assim como o uso de pentoxifilina, um fármaco vasodilatador periférico que inibe a agregação plaquetária, a proliferação de fibroblastos e a produção de matriz extracelular¹⁵.

O tratamento da fibrose induzida pela radiação consiste em manejar os sintomas da paciente, seja com terapia conservadora, cirurgias ou dilatação. O uso de oxigênio hiperbárico vem sendo estudado e se mostrou benéfico para as pacientes com acometimento de área pélvica. É importante destacar que em alguns casos a cirurgia é considerada prejudicial, uma vez que pode induzir a formação de mais aderências¹⁵.

Efeitos colaterais da radioterapia na vagina

No que se refere à toxicidade vaginal, esta é bem frequente nas mulheres que são submetidas à radioterapia externa e braquiterapia, interferindo diretamente na qualidade de vida, além de ocasionar disfunção sexual¹⁴. Os efeitos colaterais são mucosite, estenose e encurtamento vaginal, úlcera e necrose vaginal e formação de fístulas, fazendo com que aproximadamente 70% das pacientes desenvolvam quadro de dor pélvica e dispáurenia^{4,14,15}. As complicações graves geralmente acometem a vagina distal e, por isso, acredita-se que a vagina proximal seja mais resistente aos efeitos tóxicos da radiação¹⁴.

A mucosite geralmente acontece de forma aguda durante ou logo após o término da radioterapia e as pacientes podem apresentar alterações na vagina, que compreendem desde eritema a formação de úlceras, podendo estar associadas ou não a corrimentos vaginais. O tratamento consiste em realizar higiene da região, aplicar anestésicos locais, antiinflamatórios e estrogênio

vaginal para controle dos sintomas¹⁴.

Em relação às úlceras e necrose vaginal, estes efeitos colaterais são considerados incomuns, presentes em cerca de 3 a 6% das pacientes, e estão diretamente relacionados com o emprego da braquiterapia. As úlceras precoces, que surgem semanas a meses após a finalização do tratamento, ocorrem porque a taxa de descamação epitelial se torna maior do que a capacidade de reparo do tecido, enquanto as úlceras tardias e a necrose acontecem por conta da hipovascularização tecidual, perda de células progenitoras na camada basal da mucosa, o que leva a um atraso no processo de cicatrização. Geralmente o manejo é conservador, com higiene adequada para prevenir infecções, duchas de peróxido de hidrogênio diluído e, se necessário, antibióticos, assim como pentoxifilina e oxigênio hiperbárico em caso de não cicatrização persistente^{14,16}.

As fistulas retovaginais e vesicovaginais são complicações muito graves e raras. A conduta tende a ser conservadora com o uso de oxigênio hiperbárico e pentoxifilina, uma vez que o manejo cirúrgico pode acabar aumentando o risco de desenvolvimento de novas fistulas¹⁴.

Além disso, as pacientes apresentam um risco elevado de ter estenose vaginal, em que ocorre encurtamento e perda da elasticidade da vagina, dispaurenia e vaginismo, relacionados com a formação de aderências^{14,17}. Como forma de manter a dilatação e o trofismo vaginal, além de limitar a formação de novas aderências, prevenindo e tratando estenoses, utiliza-se dilatadores vaginais lubrificados duas a quatro vezes por semana, associado à fisioterapia do assoalho pélvico, que melhora sintomas como dispaurenia e dor pélvica^{4,14,17}.

A prevalência de disfunção sexual é elevada em pacientes oncológicas, acometendo até 90% das mulheres com câncer ginecológico¹⁷. A diminuição da lubrificação, da elasticidade e do comprimento da vagina, atrofia da parede, fibrose pélvica, dispaurenia, vaginismo, redução da libido e da excitação são fatores diretamente relacionados com esse quadro^{17,18}. As pacientes acometidas devem ser abordadas de forma multidisciplinar e a reabilitação sexual deve englobar fatores psicossociais e físicos, como o objetivo de aumentar o potencial de recuperação sexual¹⁷.

Toxicidade da radiação no trato gastrointestinal

Os efeitos colaterais gastrointestinais são os mais prevalentes, gerando um prejuízo significativo na qualidade de vida das pacientes¹⁴. Podem ser classificados em agudos, quando acontecem durante ou logo após o término do tratamento, ou tardios, que são aqueles que ocorrem depois de três meses da finalização da radioterapia e geralmente refletem quadros irreversíveis¹⁹.

O quadro agudo de enterite induzida pela radiação geralmente se manifesta por náuseas, vômitos, diarreia, flatulência e cólicas abdominais, anorexia, desnutrição, perda de peso e mal-estar^{14,19,20}. Esses sintomas são resultados da substituição insuficiente do epitélio das vilosidades e encurtamento dessas estruturas, com inflamação, edema e redução da área absorptiva^{14,19}. Para controle sintomático, pode-se utilizar medicamentos antidiarreicos, bem como ondansetrona e corticosteroides para redução das náuseas e vômitos^{14,21}.

A enteropatia crônica está relacionada com atrofia da mucosa, perda das células caliciformes produtoras de mucina e arterite obstrutiva, que provoca um quadro de isquemia intestinal, podendo desencadear a formação de ulcerações, estenose, fibrose e fistulas^{14,20}. Todo esse processo fisiopatológico pode ocasionar diversas manifestações clínicas, como alteração do

hábito intestinal com diarreia crônica, obstrução intestinal, má absorção de sais biliares e lactose, hematoquezia, dor abdominal, crescimento bacteriano excessivo e formação de abscessos^{14,19,20,22}.

Algumas estratégias terapêuticas são semelhantes às do quadro agudo, com modificação dietética, uso de agentes antidiarreicos, sequestradores de ácidos biliares e antibióticos, caso haja evidência de crescimento bacteriano excessivo ou presença de abscessos²⁰.

A proctopatia aguda induzida pela radiação é resultante do dano ocasionado diretamente na mucosa, enquanto o quadro crônico acontece pela atrofia, fibrose e isquemia crônica da mucosa retal²³. As pacientes com proctite aguda apresentam dor abdominal e pélvica, desconforto retal, urgência fecal, diarreia, tenesmo e saída de muco pelo ânus^{14,23}. Embora a proctite crônica possa se apresentar da mesma forma, outras manifestações como sangramento retal, alteração no calibre e consistência das fezes, constipação e incontinência fecal podem estar presentes²³. O tratamento consiste no uso de antidiarreicos, enemas tópicos de butirato de sódio e de sucralfatos, supositórios de antiinflamatórios e intervenções endoscópicas no caso de sangramento mais intenso^{14,23}.

Como a radioterapia pode afetar na microbiota intestinal, alterando o metabolismo de diversas enzimas, e na manutenção da integridade da barreira imunológica intestinal, o uso de probióticos vem sendo estudado como uma medida preventiva de enteropatia e proctopatia^{14,22}. Embora determinadas sociedades de oncologia recomendem a prescrição de probióticos, são necessários mais estudos que comprovem o benefício de seu uso para prevenção do quadro²⁴.

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) define que pacientes submetidas à radioterapia pélvica têm um baixo risco de apresentar vômitos por conta da radiação e, embora essas mulheres possam manifestar tais efeitos colaterais, não há justificativa para adoção de tratamento profilático com uso de antieméticos²¹.

Toxicidade da radioterapia no trato urinário

As toxicidades urológicas dependem da dose da radiação e do tecido acometido. A bexiga tende a tolerar mais a radiação do que o intestino e é por isso que se recomenda que o tratamento seja feito com a bexiga cheia para deslocar o intestino da pelve e reduzir, portanto, a sua exposição. Quando se associa radioterapia externa com braquiterapia, o risco de morbidade do sistema urinário aumenta consideravelmente¹⁴.

No que tange às complicações agudas do trato urinário, a mais comum é a cistite por radiação, que pode se manifestar por sintomas miccionais, como noctúria, disúria, urgência urinária e polaciúria, assim como por espasmos vesicais^{4,14,25}. O manejo depende da gravidade dos sintomas e, frequentemente, a conduta conservadora é adotada, já que o quadro costuma desaparecer após 1 a 2 semanas do término da radioterapia¹⁴. Podem ser utilizados anticolinérgicos nos casos de cistite ou espasmo vesical e antiinflamatórios para controle dos sintomas irritativos miccionais¹⁴.

Os sintomas crônicos são resultados de alterações epiteliais e microvasculares, associadas a formação de fibrose e depósito de colágeno, que modificam a função vesical, fazendo com que as pacientes desenvolvam sintomas como incontinência e urgência urinárias¹⁴. Ademais, a radiação também pode provocar efeitos colaterais mais graves, como hematúria por cistite actínica, que geralmente acontece em mulheres tratadas com as técnicas convencionais, além de ulcerações, estenose ureteral, insuficiência renal crônica, fistulas ureterovaginal e vesicovaginal^{14,14,25}.

Comumente o tratamento adotado tende a ser conservador, já que a intervenção pode ocasionar agravamento do quadro. Algumas opções terapêuticas que vêm sendo utilizadas são polissulfato de pentosana de sódio para os casos de hematúria, irrigação vesical e oxigênio hiperbárico¹⁴.

Diante do quadro urológico, é sempre importante realizar o diagnóstico diferencial dos efeitos colaterais da radiação com infecção do trato urinário sobreposta e/ou outras neoplasias associadas, como o câncer de bexiga^{14,26}. Por esse motivo, solicita-se o exame sumário de urina, a cultura e a citologia urinária, podendo se estender para ultrassonografia, cistoscopia e/ou urografia excretora, caso sejam necessários²⁶. Em fases iniciais da cistite actínica, a cistoscopia pode mostrar atrofia da mucosa e telangiectasia dos vasos da bexiga, associado a ulcerações e/ou necroses²⁶.

Recomenda-se que as pacientes com cistite por radiação sejam submetidas à cistoscopia a cada 3 a 6 meses por 2 anos e, em seguida, anualmente para o acompanhamento do quadro²⁵.

Dermatite por radiação

A dermatite por radiação é uma complicação aguda comum, atingindo cerca de 95% das pacientes submetidas à radioterapia e geralmente são quadros leves nas mulheres tratadas para câncer de colo do útero^{14,27}.

Os queratinócitos e os melanócitos são muito sensíveis à radiação e esta exposição provoca uma destruição de grande parte dessas células²⁷. De forma geral, o quadro varia conforme a dose empregada, no entanto, as pacientes podem apresentar eritema, edema, descamação seca ou úmida, alterações pigmentares e ulcerações^{4,14,27}.

No que tange ao manejo, este consiste em cuidados gerais com a pele, que devem ser mantidos até mesmo após o tratamento, emprego de cremes à base de água, anestésicos locais em caso de dor e corticosteroides tópicos para prevenção de dermatite grave e para redução do prurido e desconforto^{14,27}. Além disso, recomenda-se redução da exposição solar durante e, no mínimo, três meses após o término da radioterapia⁴.

Toxicidade da radioterapia e risco de neoplasias malignas secundárias

Como citado anteriormente, a radioterapia provoca danos nas cadeias de DNA, que, nos casos mais leves, podem ser reparados pelos mecanismos de reparo celulares^{9,13}. Entretanto, os danos não reparados frequentemente provocam a ocorrência de mutações celulares, que podem promover o processo de carcinogênese⁹.

O surgimento de neoplasias malignas secundárias está entre os efeitos colaterais mais graves da terapia com radiação e fatores como idade, imunossupressão, questões hormonais e ambientais, exposição a drogas citotóxicas estão associados a um maior risco. Estudos indicam que pacientes oncológicos que receberam radiação têm um risco 14% maior de apresentar um segundo câncer quando comparado à população geral.

As neoplasias malignas de cólon, reto e bexiga, assim como leucemia são os tipos de câncer secundários ao tratamento que mais foram observados em pacientes submetidas à braquiterapia combinada com a radioterapia pélvica para tratamento do câncer de colo do útero localmente avançado²⁸.

CONCLUSÕES

A radioterapia externa e a braquiterapia empregadas no tratamento do câncer de colo do útero localmente avançado, em associação à quimioterapia, são os pilares da estratégia terapêutica, uma vez traz benefícios no aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de doença.

Como a radioterapia provoca lesão ao DNA e morte das células normais e neoplásicas, além do maior risco de danos à mucosa dos órgãos e formação de fibrose, os tecidos saudáveis adjacentes ao tumor sofrem com os efeitos indesejáveis de toxicidade induzida pela radiação. As pacientes podem apresentar enteropatia aguda ou crônica, proctopatia, mucosite ou estenose vaginal, úlceras e necrose na vagina, fístulas retovaginais e vesicovaginais, cistite actínica, disfunção sexual, dispareunia e dor pélvica crônica, assim como dermatite por radiação. Além disso, as pacientes irradiadas apresentam um maior risco de desenvolver neoplasias malignas secundárias à radiação, quando comparadas à população geral. Todo esse processo, associado ao diagnóstico de câncer de colo uterino, resulta em diminuição da qualidade de vida e sofrimento psicológico e, por isso, tais complicações devem ser identificadas precocemente e tratadas através de uma abordagem adequada e multidisciplinar, abrangendo o cuidado à paciente de forma ampliada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berek JS. Berek e Novak: Tratado de Ginecologia. 15ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
2. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2014.
3. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017; 123: 2404-12. doi: 10.1002/cncr.30667.
4. Nogueira-Rodrigues A, Tsunoda A, Paulino E. Manual do Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos. 1ª ed. Belo Horizonte, MG: Coopmed, 2021.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
6. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(Suppl. 1):28–44. doi: 10.1002/ijgo.13865
7. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's: Principles and Practice of Radiation Oncology. 6ª ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Rave; 2013.
8. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. Goff B, Dizon DS, Chakrabarti A, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins e Cotran: Bases patológicas das doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
10. Bogliolo L. Bogliolo, Patologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
11. Straughn JM, Yashar C. Management of locally advanced cervical cancer. Goff B, Dizon DS,

- Vota SR, Chakrabarti A, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2021.
12. Dutta S, Nguyen NP, Vock J, Kerr C, Godinez J, Bose S et al. Image-guided radiotherapy and brachytherapy for cervical cancer. *Front Oncol.* 2015; 17;5:64. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00064>.
 13. Mitin T. Radiation therapy techniques in cancer treatment. Loeffler JS, Vora SR, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 14. Bradley KA, McHaffie DR. Treatment-related toxicity from the use of radiation therapy for gynecologic malignancies. Goff B, Mundt AJ, Dizon DS, Vora SR, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 15. Weiss E. Clinical manifestations, prevention, and treatment of radiation-induced fibrosis. Schild SE, Vora SR, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2021.
 16. Jia AY, Viswanathan AN. Vaginal necrosis: A rare late toxicity after radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2021; 160(2):602-609. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.025.
 17. Bober SL, Krapf J. Overview of sexual dysfunction in female cancer survivors. Ganz PA, Shah S, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 18. Silva TG, Oliveira KML, Morais SCR, Perrelli JGA, Sousa SMA, Linhares FMP. Disfunção sexual em mulheres com câncer do colo do útero submetidas à radioterapia: análise de conceito. *Esc. Anna. Nery.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0404>.
 19. Czito BG, Meyer JJ, Willett CG. Overview of gastrointestinal toxicity of radiation therapy. Drews RE, Grover S. UpToDate. Waltham, MA: 2021.
 20. Roberts I. Diagnosis and management of chronic radiation enteritis. Lamont JT, Willett C, Grover S, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 21. Feyer P, Jordan K. Radiotherapy-induced nausea and vomiting: Prophylaxis and treatment. Hesketh PJ, Schild SE, Vora SR, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 22. Qiu G, Yu Y, Wang Y, Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.03.015>.
 23. Friedman LS, Hong TS. Radiation proctitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Willett CG, Grover S, ed. UpToDate. Waltham, MA: 2022.
 24. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. doi: 10.1002/14651858.CD012529.pub2.
 25. Li F, Guo H, Qiu H, Liu S, Wang K, Yang C et al. Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer. *Medicine.* 2018; 97:13(e0173). doi: 10.1097/MD.00000000000010173.
 26. Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA, Hoppe BS, Dagan R, Bryant CM et al. Hemorrhagic Radiation Cystitis. *American Journal of Clinical Oncology.* 2015. doi: 10.1097/COC.0000000000000016.
 27. Wolf JR, Hong AM. Radiation dermatitis. Fowler J, Wazer DE, Corona R, ed. UpToDate.

Waltham, MA: 2019.

28. Kamran SC, Gonzalez AB, Ng A, Hass-Kogan D, Viswanathan AN. Therapeutic Radiation and the Potential Risk of Second Malignancies. *Cancer*. 2016; 122:1809-21. doi: 10.1002/cncr.29841.

O (DES)CONHECIMENTO DAS SEQUELAS PULMONARES PERSISTENTES NA COVID-19

*THE (LACK OF) KNOWLEDGE OF PERSISTENT PULMONARY
SEQUELS IN COVID-19*

Leonardo de O. Costa¹; Paulo Cesar de Oliveira²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: No ano de 2020, a Organização Mundial da saúde (OMS) decretou estado de Pandemia Mundial após a identificação uma nova infecção viral causada pelo SARS-Cov-2, comumente chamada de Covid-19, sendo responsável pela contaminação de mais de 104 milhões de pessoas e de 01 milhão de óbitos. Essa infecção apresenta manifestações clínicas variadas e com evolução rápida para síndrome respiratória aguda grave (SARS). **Objetivo:** Identificar a ocorrência de sequelas pulmonares persistentes no pós-COVID-19, correlacionar as sequelas pulmonares com doenças pulmonares pré-existentes; e avaliar se as sequelas pulmonares tem relação com a gravidade do quadro apresentado pelos pacientes hospitalizados. **Método:** O caminho metodológico para atingir os objetivos propostos neste trabalho incidiu na realização de um estudo de abordagem qualitativa através do método de revisão bibliográfica. **Resultados:** Os sujeitos infectados que necessitaram de internação hospitalar apresentaram principalmente queixa respiratória, com necessidade de suporte ventilatório, e no momento da alta hospitalar apresentavam pelo menos uma sequela clínica, como queixas osteoarticulares, fadiga, dispneia, dor torácica e tosse, onde as mais frequentes estão relacionadas ao sistema pulmonar. Diversos estudos apontam que a Covid-19 é responsável por sequelas mesmo após o diagnóstico de cura. No que tange ao comprometimento respiratório esta realidade pode ser evidenciada através de testes como a difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) e o teste de caminhada de 06 minutos (TC6). **Conclusão:** Ainda não há descrito um protocolo de acompanhamento desses pacientes, poucos estudos que evidenciam a relação entre as sequelas apresentadas, com a gravidade da infecção e condições de saúde no período pré-infecção. **Descritores:** Covid-19; Pulmonar; Alta Hospitalar; SARS-Cov-2;

ABSTRACT:

Introduction: In 2020, the World Health Organization (WHO) declared a World Pandemic status after the identification of a new viral infection caused by SARS-Cov-2, commonly called Covid-19, being responsible for the contamination of more than 104 million people and 01

million deaths. This infection has varied clinical manifestations and rapidly progresses to severe acute respiratory syndrome (SARS). **Aims:** To identify the occurrence of persistent pulmonary sequelae in post-COVID-19, to correlate pulmonary sequelae with pre-existing lung diseases; and to assess whether the pulmonary sequelae are related to the severity of the condition presented by hospitalized patients. **Methods:** The methodological path to achieve the objectives proposed in this work focused on carrying out a study with a qualitative approach through the method of literature review. **Results:** The infected subjects who required hospitalization presented mainly respiratory complaints, requiring ventilatory support, and at the time of hospital discharge they had at least one clinical sequel, such as osteoarticular complaints, fatigue, dyspnea, chest pain and cough, where the most frequently are related to the pulmonary system. Several studies point out that Covid-19 is responsible for sequels even after the diagnosis of cure. Regarding respiratory compromise, this reality can be evidenced through tests such as the Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) and the Six-minute walk test (6MWT). **Conclusion:** A follow-up protocol for these patients has not yet been described, there are few studies that show the relationship between the presented sequelae, the severity of the infection and health conditions in the pre-infection period. **Keywords:** Covid-19; Pulmonary; Hospital discharge; SARS-Cov-2;

INTRODUÇÃO:

No ano 2019 na China, surge uma nova infecção respiratória, de manifestações clínicas variadas, com rápida evolução para síndrome respiratória aguda grave (SARS), e alta taxa e transmissibilidade, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 decretar estado de pandemia mundial após essa infecção ter se manifestado em diferentes continentes¹. Atualmente mais de 104 milhões de pessoas foram acometidas por essa doença, levando a um número assustador de 01 milhão de pessoas falecidas em decorrências dessa infecção^{2,3}, mas estima-se que esses números sejam ainda maiores dadas as dificuldades de notificações de algumas regiões do mundo. Descobriu-se que essa infecção é causada por um vírus que pertence à família da Coronaviridae, respectivamente a sua subfamília Cov com base na sua estrutura genômica⁴. Por causa da evolução para a SARS foi denominado SARS-Cov-2 e mais comumente conhecida como a Covid-19². Esse patógeno foi descoberto em 1960, e já foi considerado responsável por pandemias anteriores como nos anos 2002-2003 e 2012, causando síndrome respiratória de intensidade variada⁴. Essa infecção pode apresentar-se de forma assintomática², com sintomas leves que vão desde a presença de febre, tosse, mialgia, dor de cabeça, dor de garganta, anosmia, desconforto gastrointestinal ou até mesmo o estresse pós traumático^{5,4}, nota-se então que se apresenta como um processo infeccioso viral envolvendo múltiplos sistemas³. As manifestações mais graves variam de eventos pró-trombóticos², dispneia, hipóxia, síndrome respiratória aguda grave (SARS), choque séptico e falência múltipla dos órgãos⁴. As manifestações pulmonares são as predominantes no que se refere a necessidade de hospitalização sendo a principal causa a hipoxemia⁶, resultando em tratamento com suporte ventilatório não invasivo ou invasivo. A confirmação diagnóstica é realizada através da detecção virológica por RT-PCR, tomografia computadorizada (TC) que

pode evidenciar opacidade em vidro fosco e exames laboratoriais com o aumento dos marcadores inflamatórios e linfocitopenia⁴. No que se refere ao tratamento dessa infecção, não há nenhuma medicação reconhecida pela OMS até o presente momento, sendo recomendado apenas o tratamento sintomático que possam se manifestar no decorrer da infecção⁷.

Alguns estudos hoje sinalizam que indivíduos que necessitaram de internação hospitalar para tratamento da Covid-19, tendo desenvolvido a forma leve ou grave da doença, apresentaram no momento da alta hospitalar algum tipo de sequela clínica, sendo as de maior ocorrência: queixas osteoarticulares, fadiga, dispneia, dor torácica e tosse². Observa-se, portanto, que as maiores queixas estão relacionadas ao sistema pulmonar, podendo estar relacionada ao comprometimento pulmonar. Sabendo-se que a SARS de 2003 deixou sequelas pulmonares em torno de 30% de seus sobreviventes⁸ e que estas lesões estão diretamente ligadas as alterações na difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) e o teste de caminhada de 06 minutos (TC6), e que alterações persistiram ao longo de 15 anos após infecção^{9,2}, sugerindo uma preocupação genuína quanto a possibilidade da existência de uma síndrome pós-covid-19. No entanto não pode ser ignorado o fato de tratar-se de uma infecção viral nova e uma avaliação dos achados a longo prazo ainda é pouco conhecida⁶. Cabe mencionar também as inconsistências dos serviços de saúde no acompanhamento desses indivíduos após a alta hospitalar, bem como ausência de informações clínicas completas sobre a condição de saúde desses indivíduos no período pré-infecção^{5,10}.

Sendo assim o presente estudo tem como objeto de estudo as sequelas pulmonares apresentadas pelos indivíduos infectados pela covid-19 após a diagnóstico de cura da doença. Tal objeto justifica-se pela escassez de publicações na literatura científica que versam sobre as possíveis sequelas pulmonares em pacientes que necessitaram de internação para tratamento da Covid-19 e receberam o diagnóstico da cura da infecção. Isto posto, suscitou o seguinte questionamento que convergiu para a seguinte questão norteadora: O SARS-Cov-2, pode deixar sequelas pulmonares a longo prazo como o SARS-Cov da década passada? Diante de tal questionamento traçou-se os seguintes objetivos: identificar as sequelas pulmonares persistentes no pós-Covid-19, correlacionar as sequelas pulmonares com doenças pulmonares pré-existentes e avaliar se as sequelas pulmonares estão relacionadas a gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes hospitalizados.

OBJETIVOS:

Primário:

Identificar a ocorrência de sequelas pulmonares persistentes no pós-COVID-19;

Secundários:

1. Correlacionar as sequelas pulmonares com doenças pulmonares pré-existentes;
2. Avaliar se as sequelas pulmonares têm relação com a gravidade do quadro apresentado pelos pacientes hospitalizados.

MÉTODOS:

A pesquisa bibliográfica é responsável por reunir todo o conhecimento científico

acerca de um problema, ou pelo menos reunir mais informações possíveis, com a finalidade de compreender a discussão em torno de um objeto específico podendo ser desenvolvida como um trabalho em si mesmo ou ainda servir de uma etapa específica na elaboração em outros trabalhos científicos¹¹. Com base no que foi exposto, podemos compreender que a pesquisa bibliográfica como técnica de pesquisa importante para a vida acadêmica, por ser capaz de reunir diversas publicações sobre uma mesma temática. No presente estudo foi realizado levantamento de artigos e trabalhos indexados nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed, Google Scholar e BVS. Como recorte de tempo, optou-se em trabalhar com publicações entre os anos de 2019 a 2022, utilizou-se apenas 01 artigo fora do recorte temporal, uma vez que contribuiu para a elaboração do trabalho, adotando a estratégia PICO, utilizando os seguintes termos MeSH: “coronavirus”, “COVID-19”, “sequel” ou “sequela”, “pulmonary” ou “pulmonar”, “persistent” ou “persistente”, “pós-covid-19” ou “postcovid-19” e “hospital discharge” ou “alta hospitalar”. Foram analisados 23 artigos em português, inglês e espanhol e os que 05 não contemplaram os critérios adotados e não foram considerados para a realização deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Sabe-se que a infecção causada pela Covid-19 é responsável por manifestações clínicas e de gravidade variadas, com evolução rápida para SARS, assim como outras infecções pulmonares, tais como a H1N1, Influenza A e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) que estão intimamente relacionadas a restrição pulmonar e conseqüentemente a redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO)¹⁰.

Entretanto ao comparar estudos que versam sobre as infecções pulmonares relacionadas ao SARS-CoV, nota-se que MERS os indivíduos do sexo masculino e mais idosos foram mais propensos a forma grave da doença e conseqüentemente expostos ao surgimento de sequelas como a fibrose pulmonar, enquanto na Covid-19 são indivíduos do sexo feminino mais pré-dispostos a tais achados^{2,5}. Na Covid-19 as sequelas que perduram por um curto espaço de tempo, compreendendo o período de 3 a 6 meses após a alta hospitalar, foi a DLCO reduzida, mesmo em pacientes que desenvolveram a forma leve da doença¹². Dados esses que corroboram com a urgente necessidade de acompanhamento destes indivíduos.

Ressalto ainda de que maior limitação é a dificuldade de encontrar na base de dados, estudos que tenham levados em consideração os mesmos critérios como história epidemiológica, comorbidades prévias, tratamento empregado durante a internação hospitalar, testes aplicados e enfim dados que que aproximem um estudo do outro viabilizando um conhecimento universal e horizontal acerca do impacto na saúde dos pacientes recuperados da covid-19. Esse entendimento já aparece como uma preocupação, uma vez que a British Thoracic Society recomenda diretrizes para a avaliação desses indivíduos¹³. Corroborando na necessidade e definição de diretrizes voltadas para esse público a Sociedad Española e Neumología y Cirugía Torácica sugere a espirometria simples e medida de DCLO como primeira abordagem na suspeita e doença pulmonar intersticial

¹⁴.

Dentre o acometimento pulmonar o mais frequente nos pós Covid-19 como sequela, os eventos fisiopatológicos do pulmão são descritos a destruição o epitélio alveolar, formação da membrana hialina, dano capilar e sangramento, proliferação fibrosa septal alveolar e consolidação pulmonar, com fortes indícios de uma remodelação vascular e alveolar crônica levando a um quadro de enfisema pulmonar ¹⁵.

No que tange aos exames aplicados para avaliação clínica no pós-covid-19 identifica-se um padrão de exames aplicados aos indivíduos acompanhados nos diferentes artigos encontrados, sendo eles a tomografia computadorizada (TC) de tórax que é um exame de imagem usado para identificar possíveis alterações na estrutura pulmonar, a difusão pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) onde se avalia o teste de troca gasosa e o teste de caminhada de seis minutos (TC6), onde se avalia a capacidade e oxigenação do indivíduo durante um período de estresse². A TC comumente evidenciando o aparecimento de espessamento intersticial, infiltrações de vidro fosco, bronquiectasias e tração, diminuição do volume pulmonar e bandas fibróticas, a DLCO e a saturação mensurada vem se apresentado reduzida também². Embora esses exames se apresentem como um modelo entre as publicações encontradas, não foi observado uma padronização quanto a um período para melhor aplicação desses exames entre os estudos realizados.

Dentre os testes de avaliação da função pulmonar, a DCLO se mostra clinicamente bem aceita por mensurar a transferência de CO do gás inspirado até o volume capilar pulmonar, por medir a taxa da captação de CO e estimar a pressão alveolar inicial e dentre as técnicas de aplicação o método de Jones-Meade vem tornando-se o mais recomendado por avaliar a capacidade de difusão de CO após a manobra expiratória ¹⁶.

A avaliação de função pulmonar através da capacidade de difusão de monóxido de carbono é o mais indicado para avaliar doenças intersticiais difusas, auxilia o diagnóstico diferencial para volume pulmonar reduzido e reflete o tamanho da superfície capilar funcionante exposta ao ar e ao sangue ¹⁶.

Dos pacientes com sequelas pulmonares, a redução da DCLO foi descrita como a anormalidade pulmonar mais presentes nesses indivíduos, estando presente em 40 % desses indivíduos embora ainda não se tenha confirmação se essa anormalidade está relacionada a alterações intersticiais ou anormalidade vasculares ¹⁴.

Uma pesquisa desenvolvida em WUHAN na China com pessoas acometidas pelo Covid-19 por até um ano foi bem elucidativo quanto ao panorama da covid longa, ao revelar que 47% dos pacientes da coorte apresentaram anormalidades residuais na tomografia computadorizada realizada após 01 ano e que 54% dos pacientes que desenvolveram forma grave da doença, apresentaram comprometimento da difusão pulmonar¹². Avaliando os números apresentados por esse trabalho, pode-se observar a capacidade da doença em deixar indivíduos com sequelas, uma vez que pouco menos da metade dos indivíduos apresentaram um comprometimento radiológico a tomografia computadorizada, além de que mais da metade dos indivíduos que desenvolveram a forma grave da doença, apresentaram a mais comum sequela encontrada nos estudos, o comprometimento da difusão pulmonar.

Um estudo realizado na Itália acompanhou 287 pacientes que foram hospitalizados por

um período de 01 ano, empregando como dentre os métodos de avaliação a DLCO e o TC6¹². Este estudo revelou que a maioria dos pacientes hospitalizados eram homens, idade média de 60 anos, as comorbidades mais comuns foram a obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes, onde 61 pessoas com oxigênio (O₂) de baixo fluxo, 136 pessoas necessitaram de ventilação mecânica não invasiva e alto fluxo e 90 pessoas de ventilação invasiva e tempo médio de 13 dias e internação nas unidades de terapia invasiva¹². Neste mesmo estudo, nos primeiros 06 meses a DLCO reduzida é mais frequente no grupo que se beneficiou com o O₂ de baixo fluxo, embora a melhora após 12 meses tenha sido mais significativa nos sujeitos de necessitaram de O₂ de alto fluxo e no que diz respeito a TC6 não houve uma diferenciação entre os sujeitos que utilizaram O₂ em baixo ou alto fluxo, onde 20% apenas apresentaram uma distância percorrida abaixo do esperado.

Um trabalho na Itália que acompanhou com 200 pessoas infectadas pelo Covid-19 e que foram avaliados clinicamente por até 12 meses da alta hospitalar onde buscou-se investigar a gravidade da doença, comorbidades e sintomas apresentados ao longo do acompanhamento, sendo que 79 pessoas relataram no período ao menos 01 sintoma como dispneia, disgeusia, anosmia, fadiga, dor de garganta e dor torácica, mas a tosse e artralgia/mialgia foram as principais queixas referidas, pode-se também revelar que existe um comprometimento grave da DCLO proporcionando maior risco para a fibrose pulmonar, prevalência de comprometimento motor e prevalência de sintomas de estresse pós-traumático moderado e grave⁵. Este trabalho chama atenção no que concerne a necessidade de levar em consideração fatores mensuráveis para considerar uma seqüela pulmonar persistente, uma vez que o estresse pós-traumático pode provocar sintomas que se confundam com algum problema pulmonar, reforçando assim, a necessidade de realização de exames e testes que comprovem as possíveis seqüelas pulmonares.

Na Suécia foi possível observar através de um estudo com 122 indivíduos que foram admitidos em unidade de terapia intensiva com necessidade suporte ventilatório invasivo para tratamento da SDRA, que mais metade dos indivíduos apresentaram após a alta função pulmonar prejudicada, diminuição da DCLO que se manteve por um período de pelo menos durante os 04 meses de acompanhamento¹⁷. Esse estudo mostrou uma população na qual há grande interesse em elucidar as seqüelas que podem ser deixadas em indivíduos que enfrentaram a forma grave da doença, mostrando que pouco mais da metade apresentou comprometimento da DCLO, com isso, comparando com o estudo realizado em WUHAN, pode-se observar semelhança nos resultados quando comparado pacientes que desenvolveram a forma da grave, mesmo não havendo padronização para realização dos testes.

Em Berlim um estudo ilustra com clareza que os sintomas mais presentes durante o acompanhamento após a alta foi a fadiga, dispneia, tosse, dor nas articulações e déficit cognitivo e que o comprometimento pulmonar indica estar diretamente relacionado a gravidade do caso ¹⁰.

Com o tempo diversos estudos surgem e vão delineando como as seqüelas pulmonares no pós Covid-19 se apresentam, e nesse perspectiva aponta-se o estudo realizado na Itália com 19 pacientes que necessitaram de cuidados intensivo e forma acompanhadas durante 01 ano após 01 da internação, descreve que alterações pulmonares relacionadas a capacidade de difusão pulmonar reduzida apresentaram melhora na DCLO no decorrer o ano de acompanhamento ambulatorial, e

que esta melhora está relacionada a uma faixa etária menor e menos comorbidades associadas¹⁸.

CONCLUSÕES

Elucida-se através da escassez de literatura que a seqüela pulmonar é uma realidade vivenciada pelos sobreviventes da Covid-19, mas ainda é desconhecida o motivo pelo qual essas seqüelas são desenvolvidas e se perduram por um período.

Questões de gênero, idade, doenças pré-existentes ainda não foram descritas com clareza pela academia científica como pré-requisito para o desenvolvimento de seqüelas. Dados em prontuários ainda se mostram insipientes na reunião de informações que possam contribuir para a construção do perfil dos indivíduos vulneráveis para a ocorrência das seqüelas.

Pouco estudos fizeram correlação entre as seqüelas apresentadas com a toxicidade ocasionada pela oferta de oxigênio, aos pacientes que necessitaram de ventilação invasiva ou não invasiva de alto fluxo ou pelo tempo de exposição.

Dentro do cenário exposto se faz urgente a definição de protocolos bem estruturados que definam quais os exames devem ser utilizados como critério para o diagnóstico do covid longo, bem como o espaço de tempo que indivíduos acometidos pelo Covid-19 devem ser acompanhados no período pós infecção de forma a orientar as políticas públicas de saúde no que tange a serviços de saúde especializados e contribuir com a sociedade científica na busca de tratamentos capazes de diminuir as seqüelas e provocar a cura de forma permanente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal* 2021;97:312-320. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/97/1147/312>. Acesso em: 17/06/2021.
2. Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares [Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia. Pulmonary sequelae]. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(4):350-369. doi:10.29262/ram.v67i4.847
3. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(6):892-896. doi:10.1016/j.cmi.2021.02.019
4. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* 2020;96:753-758. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>. Acesso em: 17/06/2021.
5. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):22666. Published 2021 Nov 22. doi:10.1038/s41598-021-01215-4
6. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest.*

- 2021;159(3):949-958. doi:10.1016/j.chest.2020.10.067. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159907/>. Acesso em: 17/06/2021.
7. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. Tratamento COVID-19: perto de uma cura? Uma revisão rápida das farmacoterapias para o novo coronavírus (SARS-CoV-2). *Agentes Antimicrobianos Int J.* 2020;56(2):106080. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
 8. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003481. Published 2021 Apr 29. doi:10.1183/13993003.03481-2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303539/>. Acesso em: 17/06/2021.
 9. Salehi S, Reddy S, Gholamrezaezhad A. Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect. *J Thorac Imaging.* 2020;35(4):W87-W89. doi:10.1097/RTI.0000000000000534. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404798/>. Acesso em: 17/06/2021.
 10. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709. doi:10.1016/j.rmed.2021.106709
 11. Andrade MM. *Introdução a Metodologia da Pesquisa.* 6. ed. São Paulo: [Atlas]; 2003.
 12. Faverio P, Luppi F, Rebora P, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res.* 2022;23(1):65. Published 2022 Mar 21. doi:10.1186/s12931-022-01994-y
 13. Baldi BG, Tanni SE. Pulmonary fibrosis and follow-up of COVID-19 survivors: an urgent need for clarification. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20210213. Published 2021 Sep 6. doi:10.36416/1806-3756/e20210213
 14. Fonseca A, Lima R, Ladeira I, Guimarães M. Evaluation of pulmonary function in post-COVID-19 patients - when and how should we do it?. *J Bras Pneumol.* 2021;47(3):e20210065. Published 2021 May 31. doi:10.36416/1806-3756/e20210065
 15. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-337. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
 16. Pereira CA, Viegas CA, Alves R. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Pneumol. Out* 2002.28(supl 3). (https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_146_45_55_Capacidade_de_difusao_do_monoxido_de_carbono.pdf). Acesso em: 19/06/2022.
 17. E E, R F, Öi E, et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med.* 2021;182:106394. doi:10.1016/j.rmed.2021.106394
 18. Fortini A, Rosso A, Cecchini P, et al. One-year evolution of DLCO changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection.* 2022;50(2):513-517. doi:10.1007/s15010-022-01755-5

USO DO SACUBITRIL/VALSARTANA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

USE OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

Fernando R. C. Oliveira¹; Ana Paula V. S. Esteves²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professora de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) possui grande prevalência na população mundial, tendo entre seus portadores várias doenças crônicas associadas e um prognóstico sombrio. Desta forma, se torna evidente a necessidade de ampliar as opções terapêuticas, de maneira que todos tenham acesso ao tratamento. Recentemente foi lançado um medicamento que associa dois fármacos: a valsartana e uma nova droga, o sacubitril. A associação de seus efeitos resulta em uma forte vasodilatação, que provavelmente é o principal responsável pelos desfechos clínicos positivos apresentados. Portanto, se faz necessário um melhor entendimento do tratamento da IC e como essa classe farmacológica pode melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes. **Objetivos** Primário: Avaliar a terapia da IC com sacubitril/valsartana e seus benefícios. Secundários: Descrever o mecanismo de ação dessa terapia. Analisar e comparar os resultados de estudos clínicos que utilizaram sacubitril/valsartana no tratamento da IC. **Metodologia:** Revisão da literatura em artigos de estudos clínicos, com caráter descritivo e qualitativo. Resultados: Foram selecionados 14 artigos, constatando-se que há estudos sendo realizados em quase todos os continentes, com pesquisadores de variados países, comprovando os benefícios de sacubitril/valsartana no tratamento da IC de diferentes graus de gravidade. **Conclusão:** Evidências demonstram que sacubitril/valsartana é eficaz na redução da mortalidade cardiovascular, redução da pressão arterial, reduz a pressão de pulso e melhora nos resultados do teste de esforço cardiopulmonar. Também apontam para a segurança do medicamento, sem afetar a função renal ou causar aumento significativo do potássio sérico. **Descritores:** “Insuficiência cardíaca”, “Valsartana”, “Terapêutica”.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) has a high prevalence in the world population, having among its carriers several associated chronic diseases, and a dismal prognosis. In this way, the need to expand therapeutic options becomes evident, so that everyone has access to treatment. Recently, a medicine was launched that combines two drugs: valsartan and a new remedy, sacubitril. The association of their effects results in a strong vasodilation, which is probably the main responsible for the positive clinical outcomes presented. Therefore, a better understanding of the treatment of

HF and how this pharmacological class can improve the quality of life and the prognosis of these patients is necessary. **Objectives:** Primary: To evaluate HF therapy with sacubitril/valsartan and its benefits. **Secondary:** Describe the mechanism of action of this therapy. To analyze and compare the results of clinical studies that used sacubitril/valsartan in the treatment of HF. **Methodology:** Review of the literature in clinical trial articles, with a descriptive and qualitative character. **Results:** Fourteen articles were selected, noting that there are studies being carried out in almost all continents, with researchers from different countries, proving the benefits of sacubitril/valsartan in the treatment of HF of different degrees of severity. **Conclusion:** Evidence demonstrates that sacubitril/valsartan is effective in reducing cardiovascular mortality, lowering blood pressure, lowering pulse pressure and improving cardiopulmonary stress test results. They also point to the safety of the drug, without affecting kidney function or causing a significant increase in serum potassium. **Keywords:** “Heart failure”, “Valsartan”, “Therapeutics”.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de hospitalização em idosos, o que justifica o enorme gasto em saúde relacionado a essa doença. Apesar da evolução terapêutica, seu prognóstico permanece ruim, com mortalidade intra-hospitalar variando de 4% a 7%, mortalidade de 60 a 90 dias variando de 7% a 11% e reinternação de 60 a 90 dias de 25% a 30%. Fatores com influência na precipitação do desenvolvimento ou na piora dos sinais e sintomas, como condições cardiovasculares e não cardiovasculares, bem como iatrogenia, podem levar o paciente a um episódio de IC aguda que comumente se traduz em sua hospitalização¹.

A IC pode ser determinada de acordo com: a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como preservada, intermediária ou reduzida; a gravidade dos sintomas, pela classificação funcional da New York Heart Association (NYHA); e o tempo e progressão da doença, em diferentes estágios. No entanto, a principal terminologia utilizada para definir IC é baseada na FEVE e compreende: pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominados IC com fração de ejeção preservada (ICFEp); os com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr); e aqueles com fração de ejeção entre 40 e 49%, que eram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção”, mas que agora são definidos como IC de fração de ejeção intermediária (ICFEi). Essa diferenciação é importante, pois esses pacientes diferem em relação às suas principais etiologias, comorbidades associadas e, principalmente, em relação à resposta ao tratamento².

A prevenção primária da IC está relacionada principalmente a diagnóstico precoce e tratamento de fatores cardiovasculares e doenças cardíacas, com inclusão da doença arterial coronariana. Já a prevenção secundária de um novo evento de descompensação requer otimizar a estratégia terapêutica, educação do paciente, estabelecimento de um plano eficaz de transição e acompanhamento¹. No entanto, a compreensão dos aspectos fisiopatológicos da IC promoveu um avanço terapêutico nos últimos anos, que se refletiu na melhora de desfechos clínicos de relevância, como a redução da mortalidade. Da mesma forma, conhecer os mecanismos de remodelamento

ventricular ajudou na evolução do tratamento desta doença. Tudo isso forneceu embasamento crítico para elucidar o mecanismo de ação de diversos medicamentos e suas estratégias terapêuticas³.

A gênese da IC clássica é causada por uma forma de insulto ao coração, que pode ser de origem crônica ou aguda. Quando há lesão ao miocárdio, isto gera uma série de alterações fisiológicas comandadas por mecanismos neuro-humorais a fim de compensar a redução do débito cardíaco, porém há uma má adaptação que acarreta uma sobrecarga no sistema cardiovascular em múltiplos aspectos de sua funcionalidade. Um dos mecanismos estudados é o da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona(SRAA) no desenvolvimento da IC. A ativação deste eixo está relacionada a repercussões patogênicas ao miocárdio e com grande influência sobre o processo de remodelamento ventricular. A partir de vários ensaios clínicos randomizados utilizando o inibidor da enzima da conversão de angiotensina(ECA), foi observado aumento de sobrevida e melhora nos aspectos funcionais. Com isso, ficou bem estabelecida a importância da prevenção e/ou reversão do remodelamento ventricular³.

Há uma gama de medicamentos utilizados para tratamento de IC. Porém, recentemente foi lançado um medicamento(sacubitril/valsartana, antes chamado LCZ696) que associa dois fármacos: um bloqueador do receptor da angiotensina 2, no caso a valsartana; e uma nova droga, o sacubitril. Além da ação já conhecida da valsartana sobre o bloqueio do SRAA, o sacubitril age modulando outro eixo neuro-humoral de grande importância, o eixo dos peptídeos natriuréticos. O sacubitril age inibindo a neprilisina, que é responsável pela degradação dos peptídeos natriurético, assim há um aumento dos peptídeos natriuréticos circulantes. A associação destes efeitos resulta em uma forte vasodilatação, que provavelmente é o principal responsável pelos desfechos clínicos positivos apresentados^{3,4}.

Estudos têm demonstrado redução relativa de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC em torno de 20% em relação ao enalapril, sendo mais famoso deles o estudo PARADIGM-HF(Prospective comparison of angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor with angiotensin-converting enzyme inhibitor to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure - Comparação prospectiva do inibidor de neprilisina bloqueador do receptor de angiotensina II com inibidor da enzima conversora de angiotensina para determinar o impacto na mortalidade global e morbidade na insuficiência cardíaca), um estudo de fase 3, randomizado duplo cego com 8.442 pacientes com IC, de 47 países⁵⁻⁷.

Outro estudo famoso com amostra de milhares de pacientes é o PARAGON-HF (Prospective comparison of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor with angiotensin receptor blocker global outcomes in heart failure with preserved ejection fraction - Comparação prospectiva do inibidor do receptor da angiotensina-neprilisina com os resultados globais do bloqueador do receptor da angiotensina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada), realizado em 848 centros em 43 países, avaliando 4.822 pacientes com fração de ejeção preservada, resultando e associado a reduções modestas no risco de hospitalizações totais por IC e morte cardiovascular em comparação com valsartana isolada^{8,9}. Esses estudos originaram outros secundários, baseados na mesma amostra de pacientes, que avaliaram desfechos secundários que apontavam para outros benefícios do medicamento^{5,9}.

Justifica-se a importância dessa pesquisa em razão da IC ter grande prevalência na população mundial, ter entre seus portadores várias doenças crônicas associadas e um prognóstico sombrio. Desta forma, se torna evidente a necessidade de ampliar as opções terapêuticas, de maneira que todos tenham acesso ao tratamento. Contudo, é necessário o entendimento do tratamento da doença e como essa classe farmacológica pode melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes.

OBJETIVOS

Primário:

Avaliar a terapia da IC com sacubitril/valsartana e seus benefícios.

Secundários:

Analisar e comparar os resultados de estudos clínicos que utilizaram sacubitril/valsartana no tratamento da IC. Descrever o mecanismo de ação dessa terapia.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, descritiva e de caráter qualitativo. Para a pesquisa, foram utilizados artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês: “Heart Failure” AND “Sacubitril/Valsartan”. Foram selecionados artigos de estudos clínicos, publicados entre 2017 e 2022, com texto completo e conteúdo compatível com o tema proposto. Não houve restrição quanto ao idioma. Foram excluídos os estudos de revisão e relatos de caso, estudos que não focassem nos possíveis benefícios produzidos pelo sacubitril/valsartana e aqueles que não pudessem ser acessados integralmente.

Na base de dados MEDLINE/PubMed foram encontrados 101 artigos e escolhidos oito; o Scielo apresentou sete artigos, sendo selecionados quatro; e a BVS disponibilizou 228, porém houve duplicidade de 103 artigos com as outras duas bases de dados, restando 125, sendo selecionados dois. Portanto, foi avaliado um total de 233 artigos e escolhidos 14 após aplicação dos critérios de exclusão e análise de seu conteúdo.

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados trazem resultados de estudos clínicos sobre o tratamento da IC com Sacubitril/Valsartan. O quadro 1 traz esses artigos, discriminados segundo seu ano de publicação, autores, país onde foi realizado o estudo, objetivo da pesquisa e quantidade de pacientes da amostra.

Quadro 1 – Artigos clínicos selecionados das bases de dados MEDLINE/PubMed, Scielo e BVS para essa revisão sistemática, em ordem cronológica.

Ano	Autores	País do Estudo	Objetivo	Amostra
2017	Böhm et al.	Alemanha, Escócia, Estados Unidos, Canadá, Suécia	Examinar a associação entre a pressão arterial sistólica (PAS) e os resultados no estudo PARADIGM-HF, para determinar o impacto na mortalidade global e morbidade na IC, bem como o efeito do sacubitril/valsartana, comparado ao enalapril, de acordo com a PAS basal	8.399
2018	Damman et al.	Nova Zelândia, Itália, Estados Unidos, Escócia, Canadá, Suécia, Inglaterra	Avaliar os efeitos renais do sacubitril/valsartana em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida em pacientes do estudo PARADIGM-HF	2.745
2018	Porcile et al.	Argentina	Avaliar a evolução da classe funcional, marcadores de inflamação e função ventricular esquerda em pacientes com miocardiopatia de etiologia variada e grave deterioração da função sistólica após seis meses de tratamento com sacubitrilo/valsartan	18
2020	Barbosa et al.	Brasil	Avaliar os resultados de segurança do uso de sacubitril/valsartana em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida	26
2020	Gonçalves et al.	Portugal	Comparar os parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar antes e depois do tratamento com sacubitril-valsartana	42
2020	Morales-Parra et al.	Colômbia	Descrever as características e o comportamento clínico dos pacientes tratados com sacubitril/valsartana em um ambulatório de IC	56
2020	Pascual-Figal et al.	Espanha, Alemanha, Itália, Estados Unidos, Suíça	Examinar os efeitos de sacubitril/valsartan nos níveis de peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) e determinar as características do paciente associadas à resposta favorável de redução de NT-proBNP.	982
2020	Vaduganathan et al.	Alemanha, Estados Unidos Argentina, Bélgica, Inglaterra, Escócia, Croácia, Guatemala	Usando a amostra do estudo PARAGON-HF, determinar se a eficácia e segurança do sacubitril/valsartana varia em relação à proximidade da hospitalização por IC em pacientes com IC com fração de ejeção preservada	4.798
2021	Jackson et al.	Estados Unidos, Escócia, Alemanha, Singapura, Nova Zelândia, Suécia, Itália, Canadá, Brasil, Turquia, Japão	Examinar o efeito da inibição da neprilisina na hipertensão resistente aparente em pacientes com IC com fração de ejeção preservada no estudo PARAGON-HF	866
2021	Moon et al.	Coreia do Sul	Avaliar a resposta ao tratamento com sacubitril/valsartana em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, com foco na associação entre remodelamento reverso e prognóstico	415

2021	Pieske et al.	Alemanha, Estados Unidos, Suíça, China e Inglaterra	Avaliar o efeito de sacubitril/valsartana nos níveis de NT-proBNP, distância de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida versus comparadores individualizados baseados em medicamentos em pacientes com IC crônica e FEVE superior a 40%	2.572
2021	Suzuki et al.	Japão, Estados Unidos, França, Escócia	Avaliar o impacto prognóstico da pressão de pulso (PP) e o efeito de sacubitril/valsartana na PP em pacientes do estudo PARAGON-HF	4.796
2021	Tsutsui et al.	Japão	Avaliar a eficácia e segurança de sacubitril/valsartana em pacientes japoneses com fração de ejeção reduzida	225
2022	Mann et al.	Estados Unidos	Comparar o tratamento com sacubitril/valsartana com valsartana em pacientes com IC avançada e fração de ejeção reduzida e sintomas recentes de classe IVNYHA	335

Fonte: Elaborado pelos autores.

Observa-se que há estudos sendo realizados em quase todos os continentes, com cientistas e pesquisadores de variados países, apresentando resultados com um quantitativo populacional significativo de amostras sobre os benefícios de sacubitril/valsartana no tratamento da IC, de diferentes graus de gravidade. Os resultados desses estudos são revelados e comparados na seção de discussão a seguir.

DISCUSSÃO

O estudo realizado por Böhm et al.⁵ reuniu cientistas de vários países (Alemanha, Reino Unido, Estados Unidos, Canadá e Suíça) para examinar a associação entre a pressão arterial sistólica (PAS) e os resultados no estudo PARADIGM-HF, para determinar o impacto na mortalidade global e morbidade na IC, bem como o efeito do sacubitril/valsartana, comparado ao enalapril, de acordo com a PAS basal. Partiram da premissa de que os pacientes que possuem IC com PAS mais baixa têm pior prognóstico do que aqueles com PAS mais alta, e que muitas vezes não recebem tratamento com terapias que salvam vidas, pois estas podem reduzir ainda mais a pressão arterial. Após a análise dos resultados de 8.399 pacientes, os pesquisadores concluíram que o benefício de sacubitril/valsartana em relação ao enalapril foi consistente em todas as categorias basais de PAS para todos os desfechos. Portanto, os pacientes do estudo PARADIGM-HF com PAS mais baixa na randomização tiveram o mesmo benefício relativo em relação ao enalapril que os pacientes com PAS basal mais alta. Porém, a hipotensão sintomática, necessidade de redução da dose e descontinuação foram mais frequentes em pacientes com PAS mais baixa.

Analisando uma subamostra dos pacientes do PARADIGM-HF, Damman et al.¹⁰ reuniram cientistas da Nova Zelândia, Itália, Estados Unidos, Escócia, Canadá, Suécia e Inglaterra para avaliar os efeitos renais do sacubitril/valsartana em 2.745 pacientes com IC e fração de ejeção

reduzida (ICFEr). Seus resultados apontaram que, comparado com enalapril, o sacubitril/valsartana levou a uma taxa mais lenta de diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e melhora dos desfechos cardiovasculares, mesmo em pacientes com doença renal crônica, apesar de causar um aumento modesto na razão albumina/creatinina urinária.

O estudo de Vaduganathan et al.⁹, realizado por pesquisadores de diferentes países (Alemanha, Estados Unidos Argentina, Bélgica, Reino Unido, Croácia e Guatemala), utilizaram a amostra do estudo PARAGON-HF para determinar se a eficácia e segurança do sacubitril/valsartana varia em relação à proximidade da hospitalização por IC em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp). Foram analisados dados de 4.796 pacientes, que permitiram concluir que a hospitalização recente por IC representa um preditor de risco de eventos clínicos recorrentes e potencialmente identifica um grupo de pacientes com ICFEp que pode ser particularmente responsivo ao sacubitril/valsartana. Esses dados sugerem que sacubitril/valsartana pode atenuar o excesso de risco conferido no período pós-alta de alto risco e fornecer uma justificativa para outros estudos que avaliem sacubitril/valsartana em pacientes com ICFEp recentemente hospitalizados. Se esses achados forem replicados, o sacubitril/valsartana pode representar uma estratégia importante para interromper a alta carga da doença e a utilização de recursos entre pacientes recentemente hospitalizados por IC.

Também analisando uma amostra dentro do estudo PARAGON-HF, Jackson et al.¹¹ reuniram pesquisadores de diversos países (Estados Unidos, Escócia, Alemanha, Singapura, Nova Zelândia, Suécia, Itália, Canadá, Brasil, Turquia, Japão) para examinar o efeito da inibição da neprilisina na hipertensão resistente aparente em 866 pacientes com ICFEp, visto que sua inibição oferece uma abordagem adicional para reduzir a pressão arterial. A neprililina é uma endopeptidase, componente do SRAA. Os resultados encontrados demonstraram que sacubitril-valsartana pode ser útil no tratamento de hipertensão aparentemente resistente em pacientes com ICFEp, mesmo naqueles que continuam com pressão arterial elevada apesar do tratamento com pelo menos quatro classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo o antagonista do receptor mineralocorticoide(ARM).

Outro trabalho que utilizou uma amostra do estudo PARAGON-HF foi o de Suzuki et al.¹², com pesquisadores do Japão, Estados Unidos, França e Escócia. Seu objetivo foi o de avaliar o impacto prognóstico da pressão de pulso (PP) e o efeito de sacubitril/valsartana na PP em 4.796 pacientes com ICFEp, visto que a PP é um marcador de rigidez arterial e um preditor de doença cardiovascular incidente e mortalidade. Os pesquisadores identificaram que a PP foi um preditor independente de eventos cardiovasculares em pacientes com IC com ICFEp, e que sacubitril/valsartana reduziu a PP em comparação com valsartana.

Nos Estados Unidos, Mann et al.¹³ compararam o tratamento com sacubitril/valsartana com valsartana em 335 pacientes com insuficiência cardíaca avançada, ICFEe sintomas recentes de classe IV NYHA. Os resultados encontrados revelaram que para esse grupo de pacientes não houve diferença estatisticamente significativa entre sacubitril/valsartana e valsartana em relação à redução dos níveis de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP), que é um marcador do grau de IC.

No entanto, o estudo realizado por Pieske et al.¹⁴, denominado PARALLAX (A randomized, double-blind controlled study comparing LCZ696 to medical therapy for comorbidities in HFpEF patients - Um estudo controlado randomizado e duplo-cego comparando LCZ696 à terapia médica para comorbidades em pacientes com ICfEp), encontrou resultados positivos para essa população. Nesse estudo, pesquisadores da Alemanha, Estados Unidos, Suíça, China e Inglaterra analisaram dados de 2.572 pacientes com IC crônica, FEVE de mais de 40%, níveis elevados de NT-proBNP, doença cardíaca estrutural e redução da qualidade de vida de 396 centros em 32 países. Segundo os autores, o tratamento com sacubitril/valsartana em comparação com o tratamento padrão com inibidor do SRAA ou placebo resultou em uma diminuição significativamente maior do NT-proBNP em 12 semanas, mas não melhoraram significativamente a distância de caminhada de 6 minutos em 24 semanas.

Também com foco em NT-proBNP, o estudo de Pascual-Figal et al.¹⁵, com pesquisadores da Espanha, Alemanha, Itália, Estados Unidos e Suíça, examinou os efeitos de sacubitril/valsartan nos níveis de NT-proBNP de 982 pacientes do estudo TRANSITION (Comparison of pre- and post-discharge initiation of sacubitril/valsartan therapy in HFpEF patients after an acute decompensation event - Comparação do início pré e pós-alta da terapia com sacubitril/valsartana em pacientes com ICfEr após um evento de descompensação aguda), e determinou as características do paciente associadas à resposta favorável dessa redução. Seus resultados demonstraram que o início hospitalar de sacubitril/valsartana produziu reduções rápidas no NT-proBNP, que foram estatisticamente significativas na alta, com menor risco de reinternação por IC ou morte cardiovascular em 26 semanas. Portanto, uma resposta favorável do NT-proBNP ao longo do tempo foi associada a um melhor prognóstico e prevista pela maior dose inicial e perfil clínico predisponente.

Em estudo realizado no Japão (PARALLEL-HF - Prospective comparison of ARNI with ACEi to determine the novel beneficial treatment value in Japanese heartfailure patients - Comparação prospectiva do inibidor de neprilisina do receptor de angiotensina com inibidores da enzima conversora de angiotensina para determinar o novo valor de tratamento benéfico em pacientes japoneses com IC), por Tsutsui et al.¹⁶, foi avaliada a eficácia e segurança de sacubitril/valsartana para 225 pacientes japoneses com ICfEr, NYHA classe II-IV, e FEVE $\leq 35\%$. Diferente do encontrado em outros estudos, para essa população não houve diferença na redução do risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, comparando os que utilizaram sacubitril/valsartana e os que receberam amlapril. Mas o sacubitril/valsartana foi seguro e bem tolerado pelos pacientes, com menos descontinuações do medicamento devido a eventos adversos.

Já em estudo realizado na Coreia do Sul, por Moon et al.¹⁷, foi avaliada a resposta ao tratamento com sacubitril/valsartana em 415 pacientes com ICfEr, com foco na associação entre remodelamento reverso e prognóstico. Segundo os resultados, uma dose mais alta de sacubitril/valsartana foi associada a um melhor prognóstico, enquanto idade avançada, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda, aumento do átrio esquerdo e hipertensão pulmonar foram associados a pior prognóstico. Os autores concluíram que, em pacientes com ICfEr tratados com sacubitril/valsartana, o remodelamento reverso do ventrículo esquerdo reflete a resposta ao tratamento e prediz o prognóstico, enquanto a falta desse remodelamento indica a falta de benefícios do medicamento.

Sendo assim, a previsão e avaliação da remodelação reversa podem facilitar a seleção de pacientes com maiores benefícios pelo sacubitril/valsartana.

Em Portugal, no estudo realizado por Gonçalves et al.¹⁸, o objetivo foi comparar os parâmetros do teste de esforço cardiopulmonar (TECP) antes e depois do tratamento com sacubitril-valsartana. A coleta de dados foi realizada na semana anterior ao tratamento e seis meses após. Dos 42 pacientes do estudo, 35 (83,3%) completaram o seguimento de seis meses. Entre os sete que não concluíra, dois (4,8%) foram á óbito os outros cinco (11,9%) interromperam o tratamento devido a eventos adversos. Os resultados encontrados entre os 35 pacientes demonstraram que a classificação NYHA melhorou em 26 (74,3%) pacientes. O consumo máximo de oxigênio (VO_2 max), a inclinação VE/VCO_2 (equivalente ventilatório para o CO_2) e a duração do exercício também melhoraram com o uso de sacubitril-valsartana.

Na Argentina, Porcile et al.¹⁹ avaliaram a evolução da classe funcional segundo NYHA, marcadores de inflamação e função ventricular esquerda em 18 pacientes com miocardiopatia de etiologia variada e grave deterioração da função sistólica após seis meses de tratamento com sacubitrilo/valsartan. Os resultados do estudo revelaram que o tratamento interrompeu o remodelamento ventricular gerando melhora da fração de ejeção, com redução da inflamação sistêmica e melhora da NYHA. Os autores consideram os resultados promissores, porém, por ser uma amostra reduzida, sugerem uma confirmação através de estudos maiores com períodos de acompanhamento mais longos.

Na Colômbia, Morales-Parra et al.²⁰ descrevem as características e o comportamento clínico de 56 pacientes tratados com sacubitril/valsartana em um ambulatório de IC de um hospital de alta complexidade. Foram observadas alterações na classe funcional, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e pressão arterial sistólica e diastólica. Ao final do seguimento, 57% melhoraram a classe funcional NYHA. Houve uma melhora significativa nos valores de FEVE em relação à linha de base e uma redução significativa foi observada na pressão arterial sistólica e diastólica. Houve uma morte súbita (2%) e um paciente foi admitido por IC (2%). Nenhum dos pacientes interrompeu a terapia devido a efeitos secundários. A conclusão dos autores é de que a combinação sacubitril/valsartana é uma terapia útil em pacientes com IC sintomática e diminuição da FEVE.

No Brasil, Barbosa et al.²¹ avaliaram os resultados de segurança do uso de sacubitril/valsartana em 26 pacientes com IC com ICFEr, com seguimento de quatro meses. De acordo com seus resultados, foi observada redução da pressão arterial ao final do seguimento, mas não houve redução da função renal ou aumento significativo do potássio sérico. A hipotensão sintomática foi o efeito colateral mais frequente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos estudos clínicos avaliados nessa revisão revelam que o sacubitril/valsartanavem provando sua eficácia no tratamento da IC em diferentes graus de gravidade, com ICFEp ou ICFEr, com dados clínicos demonstrando redução da mortalidade cardiovascular, da

mortalidade por todas as causas e de morte súbita, redução da pressão arterial, mesmo naqueles com hipertensão aparentemente resistente com IC FEp, reduz a pressão de pulso e melhora nos resultados do teste de esforço cardiopulmonar. Os estudos também apontam para a segurança do uso medicamentoso, sem afetar significativamente a função renal ou causar aumento significativo do potássio sérico.

Também se identificou que a avaliação do remodelamento reverso do ventrículo esquerdo reflete a resposta ao tratamento e prediz o prognóstico, enquanto sua ausência indica a falta de benefícios da terapia. Portanto, monitorar essa variável pode auxiliar no prognóstico e identificar os pacientes com maiores benefícios ao tratamento com sacubitril/valsartana.

Porém, pacientes com IC e PAS baixa devem ser monitorados, pois apresentam maior risco de hipotensão sintomática e, caso ocorra, deve haver redução na dose ou até descontinuação, de acordo com critério médico. E para pacientes com IC crônica avançada e IC FEr, não há evidência robusta de que há diferença entre o tratamento com sacubitril/valsartana e apenas com valsartana, pois há discrepância de resultados entre estudos.

Apesar dos resultados positivos em vários estudos, em um estudo realizado com pacientes japoneses com IC FEr, não houve diferença na redução do risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC entre aqueles que utilizaram sacubitril/valsartana e enalapril, apesar de o primeiro ter sido seguro e bem tolerado, com menos descontinuações do medicamento por eventos adversos. Portanto, ainda são necessários mais estudos, com diferentes populações, para verificar se os resultados positivos variam entre etnias.

REFERÊNCIAS

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68(3):245-8.
2. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
3. Scolari FL, Tobar Leitão SA, Simonetto Faganello L, Adams Goldraich L, Clausell N. Insuficiência cardíaca - fisiopatologia atual e implicações terapêuticas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2018; 28(1):33-41.
4. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*. 2014; 35(7):419-425.
5. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017; 38(15):1132-1143.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):993-1004.
7. Schwartzmann, P. Terapia com o inibidor da neprililina e do receptor de angiotensina e melhora de parâmetros de exercício na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *Arq. Bras.*

- Cardiol. 2020; 115(5):828-829.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(17):1609-1620.
 9. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, Anker SD, Perrone SV, Janssens S, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(3):245-254.
 10. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(6):489-498.
 11. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3741-3752.
 12. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Nochioka K, Mitchell GF, Anand IS, et al. Pulse pressure, prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension.* 2021; 77(2):546-556.
 13. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of treatment with sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2022; 7(1):17-25.
 14. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepkoedy P, Ibram G, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326(19):1919-1929.
 15. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noè A, Schwende H, et al. NT-proBNP response to sacubitril/valsartan in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction: TRANSITION study. *JACC Heart Fail.* 2020; 8(10):822-833.
 16. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction- Results From the PARALLEL-HF study. *Circ J.* 2021; 85(5):584-594.
 17. Moon MG, Hwang IC, Choi W, Cho GY, Yoon YE, Park JB, et al. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(3):2058-2069.
 18. Gonçalves AV, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, Rio P, Soares R, Feliciano J, et al. Melhora no consumo máximo de oxigênio e na ventilação após tratamento com sacubitril-valsartana. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 115(5):821-827.
 19. Porcile R, Zúñiga Infantas MT, Levín R, Pérez Baztarrica G, Salvaggio F, Botbol LA. Remodelación inversa del miocardio y reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con sacubitrilo/valsartán. *Insuf. Card.* 2018; 13(3):104-109.
 20. Morales-Parra MP, Salazar-Niño JF, Caycedo-González LA, González-Torres DV, Jaramillo-Jaramillo M, Buitrago-Sandoval AF, et al. Experiencia con sacubitril/valsartán en una clínica

de falla cardiaca. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2020; 27(1):7-12.

21. Barbosa RR, Gomes NSSC, Batista LB, Lima PD, SerpaRG, Calil OA, Barbosa LFM. Safety analysis of sacubitril/valsartan in patients with heart failure in Vitória, Espírito Santo. In *SciELO Preprints*. 2020; <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.862>

BLOQUEIO DA PUBERDADE PRECOCE E GANHO DE ESTATURA FINAL

BLOCKAGE OF PRECOCIUS PUBERTY AND FINAL HEIGHT GAIN

Clara N. de Oliveira ¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A puberdade precoce é uma condição em que ocorre desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade nas meninas e antes dos nove anos nos meninos. É mais comum em meninas e a maioria dos casos são de puberdade precoce central idiopática. O tratamento é feito com análogos do GnRH, tendo como principal objetivo conservar o potencial de crescimento genético dentro do alvo de crescimento. **Objetivo:** Avaliar os benefícios do bloqueio da puberdade precoce no ganho estatural das meninas. **Métodos:** Revisão de literatura a partir da pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), utilizando os termos de busca “Precocious Puberty AND Treatment AND low height” no Pubmed e “Puberdade precoce”, “tratamento” e “baixa estatura” na BVS. A pesquisa foi finalizada com 15 artigos. **Resultados:** Em relação à puberdade precoce os principais resultados encontrados foram: ganho de estatura, valores de dosagem do LH ao longo do tratamento e os efeitos do tratamento. **Conclusão:** O tratamento com GnRha se mostrou proveitoso no ganho de estatura de meninas com puberdade precoce. **Descritores:** Puberdade precoce; Tratamento; Estatura.

ABSTRACT

Introduction: Precocious puberty is a condition where secondary sexual characters develop before eight years old in girls and before nine years old in boys. It's far more common in girls and most cases consists in idiopathic central precocious puberty. The treatment is done with GnRH analogs, having as main conservative the potential of genetic growth within the growth goal. **Objective:** To assess the benefits of blocking precocious puberty on girls' stature. **Methods:** Literature review based on research in the electronic databases: Medline (PubMed) and BVS (LILACS and SciELO), using the search terms “Precocious Puberty AND Treatment AND low height” no Pubmed e “Puberdade precoce”, “tratamento” e “baixa estatura” on BVS. The search ended with 15 articles. **Results:** In relation to precocious puberty, the main results found were: height gain, LH dosage values during treatment and treatment effects. **Conclusion:**

Treatment with GnRha proved to be useful in height gain in girls with precocious puberty

Keywords: Precocious Puberty; Treatment; Body Height

INTRODUÇÃO

A puberdade é definida como a passagem entre a infância e a fase adulta, sendo definida por mudanças endócrinas e psicológicas, levando à maturação sexual. As principais modificações são o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, produção de gametas e estirão do crescimento.

Durante esse período ocorre secreção pulsátil do GnRH ocasionando a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal marcando o início da puberdade. Essa secreção irá estimular a produção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), pela hipófise anterior. Com isso, as gônadas são estimuladas a produzir os gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais (testosterona pelas células de Leydig testiculares e estradiol pelos folículos ovarianos¹.

A puberdade precoce (PP) pode ser definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade nas meninas e antes dos nove anos nos meninos². A PP é 10 vezes mais comum em mulheres do que homens, e ocorre em aproximadamente 1 em cada 5.000 a 10.000 crianças³. Um estudo americano com 17 mil meninas evidenciou que 27,3% das meninas afro-americanas e 6,7% das meninas caucasianas tiveram o início da puberdade com 7 anos de idade, o que pode significar uma variedade na idade de início da puberdade¹.

A PP pode acontecer devido à secreção de esteroides sexuais, sem a ativação do eixo gonadotrófico, sendo definida como puberdade precoce periférica. Porém, o mais comum é a ativação precoce do eixo hipotálamo hipófise gonadal constituindo, a puberdade precoce central (PPC)¹. A PPC pode ser dividida em secundária e idiopática (PPCI), a primeira corresponde a origens genéticas (história familiar de PPC, anomalias cromossômicas), anomalias do sistema nervoso (cistos, granulomas do sistema nervoso central, hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, hipoplasia septo-óptica), secundária à exposição crônica a hormônios esteroidais ou desreguladores endócrinos. A PPCI corresponde à aproximadamente 90% dos casos de PPC⁷.

Atualmente, o principal tratamento para a puberdade precoce central é com a utilização de análogos do GnRH. O principal propósito dessa escolha de tratamento é conservar o potencial de crescimento genético dentro do alvo de crescimento. Outro possível resultado é a regressão de características sexuais, o que pode prevenir dissemelhanças entre colegas da mesma idade. A idade de início do tratamento é um fator a ser considerado, pois alguns estudos mostram que o início do tratamento em crianças com até seis anos tem melhores resultados^{4,5}.

OBJETIVO:

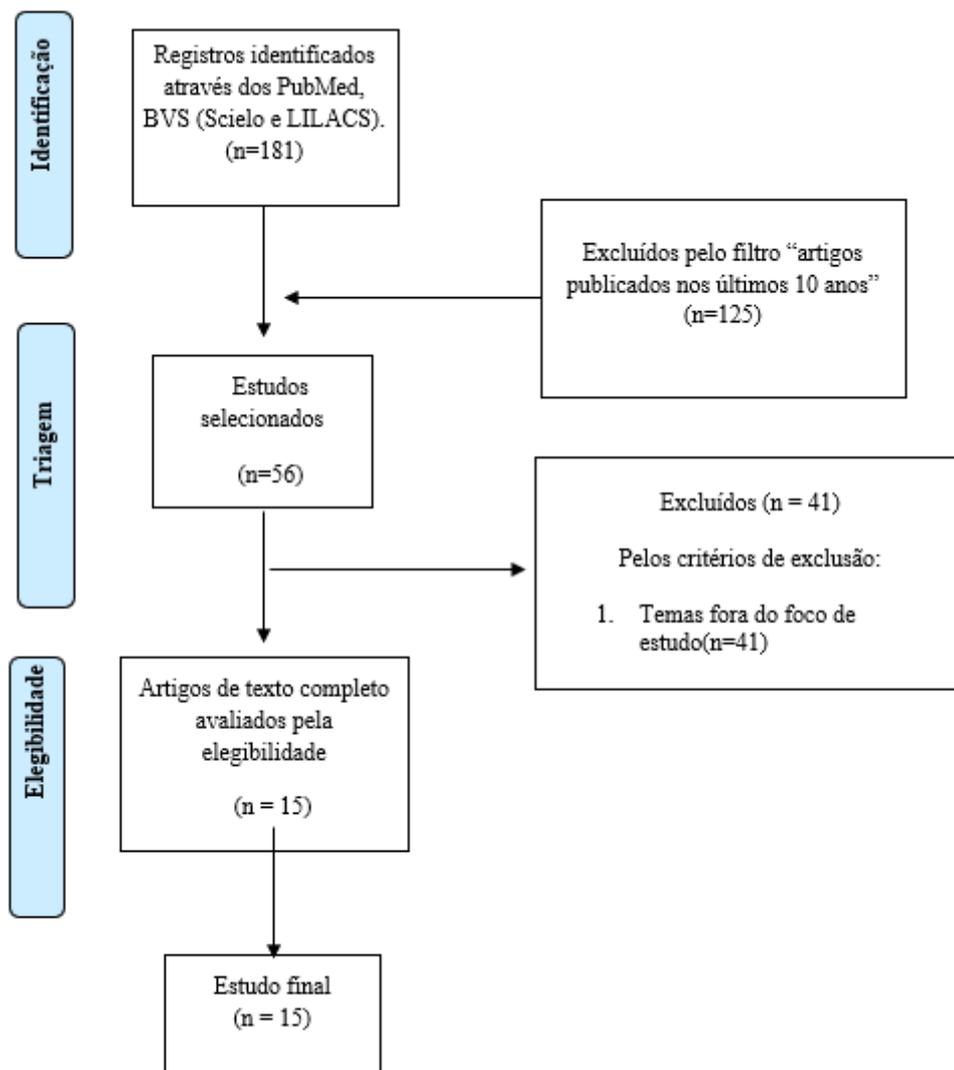
Avaliar os benefícios do bloqueio da puberdade precoce no ganho estatural das meninas.

MÉTODOS

Para a realização dessa revisão integrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), os termos utilizados na pesquisa foram: Precocius Puberty; Treatment; Body Height. Foram encontrados 181 artigos, mas ao utilizar o filtro “artigos publicados nos últimos 10 anos” a busca foi reduzida para 56 artigos.

Após a leitura de títulos e resumos, restaram 20 artigos analisados, excluindo mais 5 artigos, levando em consideração artigos em que correlacionavam ambos os descritores. A pesquisa finalizou com 15 artigos originais selecionados a partir da busca nas bases de dados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



RESULTADOS

Tabela 1.

Os resultados dos estudos selecionados demonstram que em relação à puberdade precoce os principais desfechos identificados na pesquisa foram: aumento na estatura final, valor da dosagem LH

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Substância/ Procedimento	Objetivo	Resultados
Lee S-J et al., 2022 ¹¹	Coorte retrospectivo	88 meninas (27 com PPCI e 61 com PPC) idade média: 8 anos.	GnRHa	Avaliar a correlação entre ganho de peso e altura no diagnóstico, durante o tratamento com GnRHa e entre a cessação do tratamento e a menarca entre meninas com PPCI e PPC. Foram divididas em 2 grupos Δ altura $\geq 9,79$ cm (Grupo 1) e meninas com Δ altura $< 9,79$ cm (Grupo 2).	A Δ altura média da interrupção do tratamento até a menarca foi de $9,79 \pm 3,53$ cm. No grupo 1 (n=43) a altura no momento do diagnóstico era $131,39 \pm 5,58$, na interrupção do tratamento $146,70 \pm 5,47$ e na menarca $159,27 \pm 5,54$. No grupo 2 (n=45) no diagnóstico era $132,16 \pm 5,15$, no fim do tratamento $149,26 \pm 4,51$ e na menarca $156,39 \pm 4,38$ cm. A duração média do tratamento foi de $3,04 \pm 0,78$ anos e a ocorrência da menarca foi após $1,58 \pm 0,53$ anos. Meninas com IMC mais alto em todos os três momentos tiveram taxas de crescimento mais lentas durante o período do estudo.
Luo X et al., 2021 ⁷	Metanálise	98 estudos (5475 pessoas) idade média: 5 a 9,3 anos	GnRHa	Avaliar o aumento da estatura final	Evidência de 4 estudos comparativos mostrou que o tratamento com GnRHa aumenta a EFA. DM= 4,83 IC95% 2,32-7,34). Três estudos mostraram diminuição do IMC. DM= -1,01 (IC95% -1.64- -0.37) em meninas com PPC comparadas com nenhum tratamento.

Loochi AS et al. 2021 ⁸	Coorte retrospectivo	59 meninas (32 tratadas e 27 não tratadas)	GnRHa	Impacto do tratamento com GnRHa	O primeiro grupo apresentou um IMC DP 0,56 ± 0,75, altura DP 0.67 ± 0.92, circunferência abdominal 64.7cm. O segundo grupo apresentou um IMC DP -0.28 ± 0.79, altura DP -0.15±0.79 e circunferência abdominal 55 cm. Demonstrando no grupo tratado com GnRha um maior IMC, circunferência abdominal e altura final.
Satitpatanapan P et al, 2020 ¹²	Coorte retrospectivo	67 meninas (41 tratadas e 26 não tratadas) idade média: 8 anos	GnRHa	Determinar o ciclo menstrual, a função reprodutiva e as sequelas a longo prazo das pacientes com PPC tratadas e não tratadas com GnRHa, após 10-20 anos do término do tratamento	A altura final média das tratadas com GnRHa foi maior do que as não tratadas (154,0 ± 4,5 cm vs. 149,6 ± 8,1, respectivamente, p <0,01) e foi 2,5 ± 3,8 cm maior que a altura alvo, enquanto as não tratadas eram 1,6 ± 3,9 cm mais baixas do que sua altura alvo (p <0,01).O ciclo menstrual foi regular em ambos os grupos, porém houve mais meninas obesas no grupo não tratado (42,3% vs. 14,6%, p=0,01).
Fujita LGA et al., 2019 ²	Ensaio clínico	28 meninas	GnRHa (acetato de leuprolide)	Avaliar os valores de corte do LH que determinam a supressão gonadotrófica após 1 e 2h após a injeção do GnRHa	11 ♀ apresentaram melhora nos parâmetros clínicos e seus testes foram comparados aos dos demais pacientes para calcular os valores de corte, que foram ≤3,64 UI/L para LH após 1 hora e ≤6,10 UI/L após 2 h. A resposta do LH após o teste de estimulação do GnRHa constitui recurso viável e pode auxiliar no monitoramento da eficácia do tratamento.

<p>Wiromrat P & Panamonta O, et al 2019 ⁵</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>27 meninas - idade média: 8 anos</p>	<p>G n R H a (leuprolide)</p>	<p>Avaliar as concentrações aleatórias de LH e estradiol durante o período de tratamento com leuprolida e suas associações com progressão puberal e altura adulta final em meninas com PPCI</p>	<p>37% das medições de LH foram elevadas, porém, aquelas pacientes com LH aleatório elevado não apresentaram sinais de progressão puberal. Depois do tratamento, a média da AF foi maior do que EFA e a estatura alvo ($p=0,03$). A média de altura do início do tratamento era de $136,3\pm 6,3$ e ao final de $159,5\pm 5,2$ cm. As elevações aleatórias de LH não estão associadas à progressão clínica da puberdade ou diminuição da AF, sugerindo que não é um método confiável para monitorar a PPC.</p>
<p>Lee HS et al., 2018 ⁴</p>	<p>Metanálise</p>	<p>84 meninas (idade média: 8 anos)</p>	<p>GnRHa (acetato de leuprolide)</p>	<p>Avaliar a estatura final comparando com a estatura prevista.</p>	<p>A estatura final foi maior do que a estatura prevista nas meninas com PCP tratadas com GnRHa. Durante tratamento, a velocidade de crescimento foi $5,2\pm 0,7$ cm/ano. O tratamento foi interrompido em $11,2\pm 0,5$ anos, e as meninas cresceram $11,8\pm 3,8$ cm após a interrupção do tratamento. A média da EFA foi de $160,1\pm 5,0$ cm.</p>

Xu et al., 2018	Ensaio clínico	382 meninas	Teste de estimulação do hormônio liberador do LH	Constatar um indicador que previsse os resultados do teste de estimulação do hormônio liberador do hormônio luteinizante entre os indivíduos com sinais de PC	Indivíduos com resultado positivo no teste inicial demonstraram maturação precoce do osso, crescimento acelerado e níveis sanguíneos elevados de LH, em comparação aos indivíduos negativos. Indivíduos com resultados positivos no teste de acompanhamento apresentaram maior avanço na idade óssea e crescimento linear mais acelerado, em comparação aos indivíduos com resultados negativos no teste de acompanhamento.
de Zegher F, et al., 2017 ¹⁴	Ensaio clínico randomizado	34 meninas	Metformina	Avaliar os efeitos do uso da metformina em garotas com baixo peso ao nascer, que desenvolvem adiposidade visceral e puberdade precoce pela avaliação da maturação óssea.	Entre as 34 garotas, as 17 que receberam metformina ganharam mais altura por ano de idade óssea e tiveram menos gordura hepática, em comparação com as 17 que não receberam.
Bertelloni S et al., 2016 ¹⁰	Metanálise	483 meninas Grupo1: não utilizou (300) Grupo2: tratadas (183)	G n R H A (triptorelina ou leuprolide)	Comparar a estatura final em meninas com puberdade precoce que utilizaram o GnRHa (grupo 2), com as que não utilizaram (grupo 1)	Evidência com 8 estudos comparativos. No grupo 1, a EFA foi abaixo do desvio padrão, porém compatível com a AAP. No grupo 2, a EFA teve média de 157,3cm e a AAP foi de 155,7cm (idade entre 7 e 10 anos). A altura adulta foi consistente com a altura média dos pais em meninas não tratadas e tratadas com análogo de GnRH.

Borges M de F et al., 2015 ⁹	Coorte retrospectivo	62 casos (54 ♀ e 8 ♂) idade média: 6,7-7,3 anos	GnRHa (acetato de leuprolide) até idade cronológica de 9,8 ± 0,5 anos e idade óssea de 12 anos	Avaliar a estatura final	<p>Foram separados em 4 grupos, 1 (25 garotas que alcançaram a EFA), 2 (18 garotas que completaram tratamento, mas ainda não alcançaram a EFA), 3 (11 garotas que ainda estão em tratamento) e 4 (8 meninos, sendo que 5 alcançaram a EFA). No grupo 1 a média de ganho de altura foi de 16,7 cm (7,7-27,1). No G2, em que a estatura final ainda não foi atingida, os números apresentaram padrão semelhante.</p> <p>A média de idade variou de 6,2-9,9 anos no grupo GnRHa e de 6,5-9,9 anos no grupo comparação. A AAP variou de 149,6-157,8 cm no grupo GnRHa e de 146,8 a 163,1 cm no grupo comparação. A EAF variou de 155,0 a 159,6 cm no grupo GnRHa e de 149,7 para 161,8 cm no outro grupo. O desvio padrão da EAF variou de 2,1 a 0,6 no grupo GnRHa e de 2,1 para 0,1 no grupo comparação. Sugerindo que a terapia com GnRHa não é efetiva.</p>
Li P et al, ³	Metanálise	8 estudos (variando de 12 a 48 ♀ tratadas com GnRHa e 9 a 28 no grupo comparação)	GnRHa	Avaliar a estatura final	

Ságodi L et al., 2012¹³

Coorte idade média 15 meninas (idade média: 7 anos) GnRHa

Avaliar o efeito do tratamento com GnRHa na altura final, índice de massa corporal, densidade mineral óssea e função ovariana em meninas com puberdade precoce central idiopática

No início do tratamento, a idade das meninas era de $7,0 \pm 0,8$ anos e ao final do tratamento $12 \pm 0,8$ anos. A duração do tratamento de $4,48 \pm 0,8$ anos. A altura pré-tratamento calculada foi de $159,2 \pm 6,2$ cm. A altura alvo foi de $159,6 \pm 7,2$ cm, a altura final foi de $160,4 \pm 7,1$ cm. O DP do IMC das meninas tratadas foi de $0,9 \pm 1,4$ no início da terapia e $1,15 \pm 1,7$ no final do tratamento

AAP=altura adulta prevista; APF= altura prevista final; CL: crescimento linear; DM= diferença de médias; DP: desvio padrão; EFA=estatura final do adulto; GnRHa= agonista do hormônio liberador de gonadotrofina; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IO: idade óssea; LH= hormônio luteinizante; PPC= puberdade precoce central; PPCI= puberdade precoce central idiopática.

Ganho de estatura

Com relação ao ganho de estatura Lee S J, et al. descreveram dois grupos. O grupo 1 teve a média de ganho de 27,88 cm e o grupo 2 a média de 24,23 cm¹¹. A metanálise Luo X et al., relatam a evidência de quatro estudos de que o tratamento com GnRHa aumenta a estatura final⁷. Satitpatanapan P et al. descreveram que a altura final adulta foi maior no grupo de meninas tratada com o GnRHa, quando comparadas com o grupo não tratado, sendo de $2,5 \pm 3,8$ cm maior que a altura alvo, enquanto as não tratadas eram $1,6 \pm 3,9$ cm mais baixas do que sua altura alvo¹². Lee HS et al. demonstraram crescimento de $11,8 \pm 3,8$ cm após a interrupção do tratamento⁴. Bertelloni S, et al. descrevem dois grupos, um não tratado com GnRHa e outro tratado, a altura adulta final entre os dois grupos foi semelhante¹⁰. Borges M et al. descreveram que entre as 62 crianças tratadas, 25 meninas alcançaram a estatura final adulta (tendo ganho de 16,7 cm), 18 não alcançaram, 11 ainda estão em tratamento e 5 dos 8 meninos alcançaram⁹. Segundo a metanálise de Li P et al, não houve diferença no desvio padrão da altura final entre o grupo tratado com GnRHa e o grupo não tratado³. Ságodi L et al. descreveram ganho de altura pouco significativo, porém todas atingiram a altura alvo¹³.

Valor da dosagem do LH no acompanhamento do tratamento

Wiromrat P. & Panamonta O. relataram que elevações aleatórias de LH não são método fidedigno de acompanhamento do tratamento de PPC, pois não estão relacionadas à progressão clínica da puberdade ou à redução da estatura final⁵. Fujita et al. descreveram que dosagens de LH após supressão com GnRHa e medidas após 1 e 2 horas são efetivas para acompanhamento do tratamento, quando combinadas com os dados clínicos².

Efeitos do tratamento no IMC

Luo X et al. relataram em três estudos diminuição do IMC em meninas tratadas, comparadas com aquelas que não receberam tratamento⁷. Satitpatanapan P et al. descreveram mais meninas obesas no grupo não tratado com GnRHA quando comparadas com o grupo tratado (42,3% vs. 14,6%)¹². Loochi AS et al. descreveram um maior IMC e circunferência abdominal no grupo das meninas tratadas, quando comparadas com o grupo controle⁸.

DISCUSSÃO

Como dito anteriormente, a PP é definida como o início da puberdade antes dos 8 anos em mulheres e antes dos 9 em homens⁶.

A PPC está relacionada com o fechamento precoce da epífise, levando à redução da altura, maior risco de problemas psicológicos, maior chance de problemas cardiovasculares, câncer do sistema reprodutivo, além da presença de características sexuais secundárias, modificações no volume ovariano, uterino e adrenal^{6,7}.

O diagnóstico de PPC é feito quando há confirmação da ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, junto com sinais precoces de puberdade⁶. O exame físico deve ser minucioso e os caracteres sexuais devem ser definidos de acordo com a escala de Tanner. Para determinar a idade óssea, é realizado raio X de punho e mão não dominantes. Em meninas, a

ultrassonografia pélvica pode ser realizada para avaliar o volume uterino e ovariano, além de auxiliar no diagnóstico diferencial, podendo investigar cistos ou neoplasias. É classificado como púbere o volume ovariano $>1,5\text{ml}$ e comprimento uterino $> 3,4\text{ cm}$. A ressonância magnética do sistema nervoso central também é relevante, em busca de tumores e malformações, especialmente antes dos 6 anos. Na análise laboratorial, podemos avaliar o LH basal ou após estímulo com GnRHa, sendo usados para definir a ativação do eixo hipotálamo hipófise gonadal. O valor de LH basal $> 0,6\text{ U/L}$ (método imunofluorométrico – IFMA) ou $> 0,2\text{ U/L}$ (método quimioluminescência – ICMA) em ambos os sexos é considerado puberal. Caso esse exame apresente valores pré-puberes, podemos solicitar a mensuração após estímulo com GnRHa¹. É preciso de duas amostras em 45 minutos. A ultrassonografia pélvica pode ser realizada para avaliar o volume uterino e ovariano, além de auxiliar no diagnóstico diferencial, podendo investigar cistos ou neoplasias. É classificado como púbere o volume ovariano $>1,5\text{ml}$ e comprimento uterino $> 3,4\text{ cm}$. A ressonância magnética do sistema nervoso central também é relevante, em busca de tumores e malformações, especialmente antes dos 6 anos. Na análise laboratorial, podemos avaliar o LH basal ou após estímulo com GnRHa, sendo usados para definir a ativação do eixo hipotálamo hipófise gonadal. O valor de LH basal $> 0,6\text{ U/L}$ (método imunofluorométrico – IFMA) ou $> 0,2\text{ U/L}$ (método quimioluminescência – minutos com valores máximos de $\geq 5\text{ IU/L}$ para o diagnóstico⁶.

O tratamento padrão na PPC consiste na administração de análogo do hormônio liberador de gonadotropina (GnRHa)⁸. O GnRHa é projetado para agir na hipófise anterior. Ele age no receptor de GnRH, inicialmente induzindo a síntese e secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). Com a liberação constante de GnRHa, essa produção é suprimida e conseqüentemente a dos hormônios sexuais. Exemplos de medicações usadas são a busarelina, histrelina, leuprorrelina, triptorelina e goserelina⁷. O GnRHa é utilizado no tratamento desde os anos 80⁹. Alguns estudos sugerem adicionar GH ao tratamento, visando um maior incremento da estatura final³.

Os principais objetivos do tratamento consistem em atrasar a progressão precoce da puberdade, impedir o fechamento precoce das epífises e assim evitar a estatura mais baixa e permitir a maturação sexual adequada para a idade, prevenindo possíveis problemas psicossociais¹¹. Além disso, reduz a ansiedade dos pais, diminui o risco do início antecipado da atividade sexual e gestação, preserva a fertilidade, reduz a ameaça de cânceres ginecológicos (relacionados com menarca precoce) e preserva o período da infância, adequando a criança fisicamente e em níveis hormonais à aquelas da mesma idade^{1,9}.

Alguns estudos sugerem que meninas em tratamento com GnRHa iniciado quando mais novas, podem atingir maior altura final e ganho de altura maior. Existem estudos que demonstram melhora na estatura final quando o tratamento é iniciado em menores de seis anos ao invés de 8 anos¹¹. Outros fatores que podem afetar o ganho de altura, além da idade cronológica, são o grau de avanço da idade óssea, desvio padrão de altura no início do tratamento e a duração. Em relação à altura final, os fatores que podem influenciar são uma maior altura alvo, maior altura prevista final e a velocidade de crescimento. Hae Sang Lee et al. descreveram que o grau de avanço da idade óssea e o desvio padrão de altura, ambos no final do tratamento, foram intimamente relacionados

com a altura adulta final⁴. Borges et al. descreveram que aquelas crianças mais altas no início do tratamento, são mais altas no final e o estirão após o término do tratamento é relevante para atingir a altura adulta final⁹.

Nas meninas com início da puberdade em idade normal, a menarca ocorre entre as idades de 12 e 13 anos, sendo que o estirão ocorre um ano antes da mesma, e tendo ganho de aproximadamente 7 cm após¹¹. O tratamento com GnRHa atrasa a menarca e conseqüentemente, a idade que as meninas vão atingir a altura adulta final¹². Borges et al, descreveram ganho médio de altura de 10.2 ± 6.2 cm entre a interrupção do tratamento e a menarca, e crescimento médio de 6,5 cm após, nas meninas com PPC tratadas com GnRHa⁹.

Em meninas com PPC a obesidade é mais comum do que naquelas com desenvolvimento normal¹³. Loochi et al. descreveram que as garotas com PPC apresentavam maior IMC, maior circunferência abdominal e porcentagem de gordura, e menos porcentagem de músculo quando comparadas com o grupo controle. Durante o tratamento com GnRHa foi observado aumento do IMC, acúmulo de gordura abdominal e diminuição da massa muscular, tanto nas meninas com peso normal antes do início do tratamento, quanto naquelas que já apresentavam sobrepeso, especialmente no primeiro ano⁸. No entanto, alguns estudos demonstraram que de dois a três anos após a interrupção do tratamento, os índices voltam a normalidade¹³. Em contraste o estudo de Luo et al. descreve que as meninas que receberam o tratamento com GnRHa apresentam IMC menor quando atingem a vida adulta, quando comparadas com aquelas que não receberam o GnRHa⁷.

A idade cronológica recomendada para a interrupção do tratamento é por volta dos 11

Em meninas com PPC a obesidade é mais comum do que naquelas com desenvolvimento normal¹³. Loochi et al. descreveram que as garotas com PPC apresentavam maior IMC, maior circunferência abdominal e porcentagem de gordura, e menos porcentagem de músculo quando comparadas com o grupo controle. Durante o tratamento com GnRHa foi observado aumento do IMC, acúmulo de gordura abdominal e diminuição da massa muscular, tanto nas meninas com peso normal antes do início do tratamento, quanto naquelas que já apresentavam sobrepeso, especialmente no primeiro ano⁸. No entanto, alguns estudos demonstraram que de dois a três anos após a interrupção do tratamento, os índices voltam a normalidade¹³. Em contraste o estudo de Luo et al. descreve que as meninas que receberam o tratamento com GnRHa apresentam IMC menor quando atingem a vida adulta, quando comparadas com aquelas que não receberam o GnRHa⁷.

A idade cronológica recomendada para a interrupção do tratamento é por volta dos 11 anos pois possibilita atingir a altura adulta final, sem possíveis repercussões negativas¹³. Porém, alguns estudos defendem interromper o tratamento com idade óssea de 12 anos¹.

CONCLUSÃO

O tratamento com GnRHa na PPC se mostrou proveitoso no ganho de estatura em grande parte dos estudos, permitindo as meninas a alcançarem a estatura alvo, além de promover benefícios psicológicos por permitir a puberdade e suas mudanças, de acontecerem em uma idade adequada. É importante frisar que a idade de início do tratamento se mostra relevante, podendo afetar o ganho

de estatura, por isso é relevante que os pais estejam sempre atentos aos sinais de uma possível puberdade precoce, como por exemplo desenvolvimento de mamas.

REFERÊNCIAS

1. Macedo DB, Cukier P, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central [Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):108-117. doi:10.1590/0004-2730000002931.
2. Fujita LGA, Palhares HMDC, da Silva AP, Tomé JM, Borges MF. Clinical and Laboratory Parameters of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment Effectiveness in Children with Precocious Puberty. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e1205. doi:10.6061/clinics/2019/e1205.
3. Li P, Li Y, Yang CL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e260. doi: 10.1097/MD.0000000000000260.
4. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201906. doi: 10.1371/journal.pone.0201906.
5. Wiromrat P, Panamonta O. Elevated Random Luteinizing Hormone is an Unreliable Indicator for Pubertal Suppression in Girls Treated with Monthly Leuprolide for Idiopathic Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(3):227-233. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0213.
6. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J).* 2018; 94(1):69-75. doi:10.1016/j.jpmed.2017.03.010.
7. Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W, Ying Y, Ye F. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(5):786-796. doi:10.1111/cen.14410
8. Loochi SA, Demol S, Nagelberg N, Lebenthal Y, Phillip M, Yackobovitch-Gavan M. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy in girls with idiopathic precocious puberty/early-fast puberty: dynamics in adiposity indices, eating habits and quality of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(3):373-83. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0471>
9. Borges Mde F, Franciscon P de M, Cambraia TC, et al. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triângulo Mineiro Federal University (UFMG). *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(6):515-522. doi:10.1590/2359-3997000000101
10. Bertelloni S, Massart F, Miccoli M, Baroncelli GI. Adult height after spontaneous pubertal growth or GnRH analog treatment in girls with early puberty: a meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):697-704. doi:10.1007/s00431-017-2898-8
11. Lee SJ, Kim SY, Kim M. Can Body Mass Index Affect Height Growth at Menarche among Girls Receiving Treatment for Early Puberty? A Retrospective Study in Korean Girls. *Children*

- (Basel). 2022;9(1):110. doi:10.3390/children9010110
12. Satitpatanapan P, Jaruratanasirikul S, Sriplung H. Menstrual cycle, reproductive function, body mass index, and metabolic profiles of women with former central precocious puberty: 10-20-year longitudinal cohort study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(7):933-940. doi:10.1515/jpem-2020-0019
 13. Ságodi L, Sólyom E, Lombay B, Almási A, Vámosi I. Az idiopathiás centrális pubertas praecox gonadotropin releasing hormon analóg terápiajának hosszú távú hatása leányoknál [Effect of treatment with gonadotropin releasing hormone analogues in girls with idiopathic central precocious puberty]. *Orv Hetil.* 2012; 153(11):418-424. doi:10.1556/OH.2012.29320
 14. Zegher F, García Beltrán C, López-Bermejo A, Ibáñez L. Metformin for Rapidly Maturing Girls with Central Adiposity: Less Liver Fat and Slower Bone Maturation. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):136-140. doi:10.1159/000479369
 15. Muratoglu Sahin N, Peltek Kendirci HN, Çetinkaya S, Savaş Erdeve Ş, Aycan Z. The alteration of IGF-1 levels and relationship between IGF-1 levels and growth velocity during GnRH analogue therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 33(1):113-120. doi:10.1515/jpem-2018-0482

ESTIGMA SOCIAL E A VIVÊNCIA DOS PACIENTES DO CENTRO DE HANSENÍASE DE MAGÉ

*SOCIAL STIGMA AND THE EXPERIENCE OF PATIENTS OF THE
LEPROSY CENTER OF MAGÉ*

Carla L.R. Novaes¹; Mario C.A. Perez²

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ² Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que tem como manifestações proeminentes sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos, acometendo a pele e nervos periféricos. A condição pode provocar incapacidades físicas capazes de evoluir com deformidades que resultam na diminuição da capacidade de trabalho, limitações na vida social e problemas psicológicos, fatores determinantes de estigma e preconceito em relação à doença. **Objetivo:** Captar a percepção dos pacientes do Centro de Hanseníase do Município de Magé acerca do próprio corpo e dos preconceitos sofridos e relatar a forma como vivenciam a doença. **Método:** Foi feita uma pesquisa qualitativa, cuja coleta de dados foi efetuada por meio de entrevistas, considerando uma amostra de 30 pacientes que realizam tratamento no Ambulatório de Hanseníase de Magé, selecionados de forma aleatória. **Resultados:** Os materiais coletados nas entrevistas foram analisados e divididos em categorias, destacando-se: 1) Adesão ao tratamento; 2) Complexidades do diagnóstico; 3) Sequelas; 4) Estigma e afastamento social. As falas foram identificadas por P (paciente) e classificadas numericamente com base na sequência das entrevistas (P1, P2...P30). A descrição sociodemográfica dos pacientes foi representada por meio do sexo, idade, profissão, renda familiar, escolaridade e etnia. **Conclusão:** A hanseníase constitui-se, ainda hoje, num problema de saúde pública do país. Seus estigmas e preconceitos permanecem enraizados na sociedade, de forma que a ocultação da doença como forma de defesa contra as discriminações se relaciona com o medo e a desinformação. Entretanto, a realidade do Ambulatório de Hanseníase de Magé alcança resultados um tanto distintos dos apresentados em outros centros. **Descritores:** Hanseníase; estigma Social; percepção; imagem corporal

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, a condition with prominent dermatological and neurological manifestations. Affecting the skin

and peripheral nerves, the condition can cause physical disabilities capable of evolving into deformities that result in decreased work capacity, limitations in social life and psychological problems. Such problems are determinant factors of stigma and prejudice in the way patients face their disease. **Aims:** To capture the perception of patients attending Centro Municipal de Saúde de Magé about their own bodies, the prejudices suffered from them, and so how they experience their disease. **Methods:** A qualitative research was carried out. Data was collected through interviews, considering a sample of 30 randomly selected patients who underwent treatment at Ambulatório de Hanseníase de Magé. **Results:** Data collected in the interviews were analyzed and divided into 4 categories: 1) Treatment support; 2) Complexities of diagnosis; 3) Sequels; 4) Stigma and social withdrawal. The statements were identified by P (patient) and numerically classified based on the sequence of interviews (P1, P2, P3... P30). Sociodemographic features of the patients were presented by gender, age, profession, family income, degree of scholarship, and ethnicity. **Conclusions:** Leprosy still represents a public health problem in Brazil. Its stigmas and prejudices remain highly encrusted on Society. Therefore, the omission of the diagnosis as a form of defense against discrimination is related to fear and disinformation. However, the Ambulatório de Hanseníase de Magé achieves results somewhat different from those presented in other centers. **Keywords:** Leprosy; social stigma; perception; body image.

INTRODUÇÃO:

A hanseníase é uma das patologias mais antigas registradas pela humanidade. As descrições mais precisas provêm da Índia, em torno de 600 a.C. Estudos apontam que as tropas de Alexandre, o Grande, retornaram das campanhas na Índia com indivíduos contaminados, atingindo o Mediterrâneo em 326 a.C. No ano de 583 d.C., a partir do concílio realizado em Lyon, foram estabelecidas regras profiláticas pela Igreja Católica, excluindo os pacientes da sociedade e obrigando-os a adotarem vestimentas especiais, além de carregar sinetas que alertavam para a sua presença.¹

No Brasil, a hanseníase ainda cresce de forma silenciosa. Considerando que tal enfermidade aflora lesões na pele e nervos periféricos, alterando a imagem corporal do indivíduo, o adoecer de hanseníase abrange aspectos complexos, incluindo ideias antigas e preconceituosas relacionadas com questões sociais, culturais, biológicas e emocionais, conduzindo os pacientes a dificuldades no convívio familiar e social, ao se depararem com o medo do contágio e a rejeição.²

A doença pode atingir pessoas de todas as idades, de ambos os sexos; porém, raramente ocorre em crianças. Entre os fatores que se relacionam com os altos níveis endêmicos encontrados, estão condições individuais, o grau de imunidade, predisposição genética, condições socioeconômicas desfavoráveis, práticas precárias de saúde e um aglomerado de pessoas habitando um mesmo ambiente.³

Trata-se de uma doença infectocontagiosa de evolução crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de Hansen, um bacilo álcool-ácido resistente, gram-positivo. O agente microbiológico, que é transmitido através do contato direto pelas vias aéreas, apresenta

predileção pelas células de Schwann do sistema nervoso periférico, sendo a única micobactéria neurotrópica e com glicolípido fenólico, PGL-1. Esta última molécula é capaz de unir-se ao receptor de heparina e laminina-2 da membrana basal, promovendo a entrada do bacilo na célula de Schwann, desencadeando a lesão neurológica, que resulta em perda sensitiva e motora. Além disso, existem no *Mycobacterium leprae* proteínas catiônicas aceceptoras de meroquinas e colagenase, resultando na formação de colágeno tipo III, nos espessamentos dos nervos e na fibrose tardia.⁴ Em relação ao quadro clínico da doença, manifesta-se, como visto acima, por lesões na pele e nos nervos periféricos, com diminuição da sensibilidade local, sendo seu diagnóstico formulado através de um detalhado exame dermatoneurológico.⁵ Ainda nos dias atuais, mantém-se a classificação de Madrid, proposta no VI Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madri em 1953, onde se caracterizou a hanseníase em 4 formas clínicas: indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchowiana.⁶

O esquema terapêutico preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é realizado de acordo com a forma clínica definida segundo a organização, quais sejam, paucibacilar ou multibacilar, sendo representado pela associação de antibióticos, a poliquimioterapia (PQT), que é constituída por combinações de rifampicina, dapsona e/ou clofazimina.⁷ No entanto, um outro ponto referente ao tratamento merece destaque. A presença do bacilo no organismo causa a exacerbação do sistema imunológico do hospedeiro, levando aos chamados quadros reacionais. Durante essa etapa, é preconizada a administração de prednisona e de talidomida, responsáveis também por substanciais efeitos adversos.^{8,6} Após a conclusão do esquema terapêutico, os fenômenos reacionais podem perdurar por mais de 5 anos, o que caracteriza cronicidade com focos agudizados da doença. O estresse infeccioso ou inflamatório desencadeia reações responsáveis pelas incapacidades físicas e sequelas. Em vista dessa cronicidade, o paciente por muitos anos permanece com visitas frequentes ao ambulatório.

Os indivíduos acometidos pela doença se percebem e são percebidos em um corpo doente, carregando uma forte discriminação e estigma social que geram sentimentos de insegurança, medo e preocupação, o que faz com que eles tendam a se isolarem no seu próprio mundo.⁹ Por muitos anos, o confinamento era considerado para os pacientes acometidos pela enfermidade, o que desafia conceitos clínicos e epidemiológicos, corroborando com o estigma e medo da doença.

Em razão do exposto, pode-se afirmar que essa moléstia traz consigo preconceitos e estereótipos antigos que são responsáveis pelo impedimento da autonomia dos pacientes.¹⁰ A forma do paciente perceber a hanseníase pode impactá-lo de forma positiva ou não, o que interfere na adesão terapêutica, a qual é tão árdua. Nesse sentido, o autoconceito pode ser considerado um ponto importante para controlar uma doença transmissível, sendo necessário reconhecer os principais fatores estigmatizantes.¹¹

OBJETIVOS:

Primário:

- Relatar a forma com que os pacientes do Centro de Hanseníase de Magé vivenciam a

hanseníase.

Secundários:

- Captar a percepção dos pacientes do ambulatório acerca do próprio corpo e dos preconceitos sofridos;
- Assimilar o significado das alterações no corpo e do estigma social do portador de hanseníase;
- Fornecer aos profissionais de saúde recursos para o desenvolvimento de um raciocínio clínico e um olhar mais acurado acerca do corpo e das necessidades desses pacientes, realizando um processo de educação em saúde.

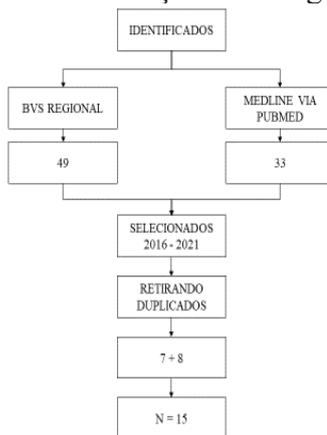
MÉTODOS:

O presente estudo contempla duas partes:

1. Uma parte teórica, descritiva, com abordagem qualitativa, realizada a partir do levantamento bibliográfico integrativo de artigos científicos. A busca foi realizada nas seguintes bases: PubMed; BVS, LILACS e Base de Dados de Enfermagem (BDENF), sendo utilizada a seguinte estratégia de busca:

Foram adotadas publicações entre os anos de 2016 e 2021, nos idiomas português, espanhol e inglês. Os critérios de exclusão para busca consistiram nos artigos que apresentavam apenas o resumo, que eram duplicados e sem aderência ao assunto. Na base de dados PubMed foram encontrados 33 resultados, sendo selecionados 8 itens. Através da BVS, com as bases LILACS e BDENF, foram encontrados 49 artigos e selecionados 7 itens. Dessa forma, para compor a revisão literária, foram selecionados ao todo 15 artigos. A Figura 1 resume o processo de seleção de artigos componentes do presente trabalho.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos na literatura.



Fonte: a autora.

Uma pesquisa qualitativa, observacional, investigatória e descritiva, cuja coleta de dados foi feita por meio de entrevistas, considerando uma amostra de 30 pacientes selecionados de forma aleatória. O estudo foi realizado no período de janeiro a maio de 2021, no ambulatório de hanseníase de Magé.

Os participantes foram orientados em relação aos objetivos do estudo, sendo assinado pelos mesmos, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi reiterado o caráter voluntário da entrevista, informando-lhes em relação ao direito de não aceitação da participação.

O levantamento de dados foi feito por meio de uma entrevista fenomenológica, onde foi possível entender as percepções dos pacientes acerca do assunto, sendo utilizados, um formulário com os dados demográficos e um formulário fenomenológico contendo as seguintes questões norteadoras:

- Você conhecia o Programa Nacional de Combate a Hanseníase?
- Quanto tempo demorou desde o início dos sintomas até o diagnóstico?
- Teve dificuldade no acesso ao tratamento?
- Já ficou em isolamento por conta da doença?
- Você já sofreu ou sofre algum preconceito em virtude da doença?
- Apresenta alguma limitação relacionada à autoimagem?
- Houve alguma mudança na vida social ou carreira?
- Faz acompanhamento psicológico?
- Alguma vez já pensou em abandonar o tratamento? Qual motivo?
- Como tem sido sua vivência com a hanseníase e como percebe seu corpo em relação aos estigmas?
- Em uma escala de 0 a 10, como foi o acolhimento no ambulatório?

Após a coleta dos dados, foi procedida uma análise dos dados.

Cenário de Estudo:

O cenário do estudo foi o município de Magé, localizado na região metropolitana do Rio de Janeiro, sudeste do Brasil. O aspecto populacional do município em 2021 pode ser encontrado na Tabela 1. Em 2010, 63,2% das residências do município apresentavam saneamento básico adequado.¹² A relação da renda média e trabalho em Magé, em 2019, está ilustrado na Tabela 2.

Tabela 1. Aspectos geográficos de Magé – População.

<u>População:</u>	
População estimada [2021].....	247.741 pessoas
População no último censo [2010].....	227.322 pessoas
<u>Densidade demográfica [2010].....</u>	<u>585,13 hab/km²</u>

Fonte: IBGE¹²

Tabela 2. Aspectos geográficos de Magé - Trabalho e Rendimento.

<u>Trabalho e rendimento:</u>	
Salário médio mensal [2019].....	1,7 salários mínimo
Pessoal ocupado [2019].....	29.230 pessoas
População ocupada [2019].....	11,9 %
<u>Pop. até 1/2 salário mínimo [2010].....</u>	<u>38,2 %</u>

Fonte: IBGE¹²

Tabela 3. Aspectos geográficos de Magé – Saúde.

Saúde:	
Mortalidade Infantil [2020].....	13,62 óbitos por mil nascidos vivos
<u>Estabelecimentos de Saúde SUS [2009].....</u>	<u>78 estabelecimentos</u>

Fonte: IBGE¹²

O município contou com uma taxa de pobreza de 64,02% no censo de 2003. Além disso, pode-se observar na Tabela 3 que Magé apresentou, em 2020, uma preocupante taxa de mortalidade infantil.¹² Esse conjunto de dados evidencia a existência de déficit de recursos e carência. Essas características justificam a prevalência de diversas doenças com índices consideráveis de acometimento da população, entre elas a hanseníase.

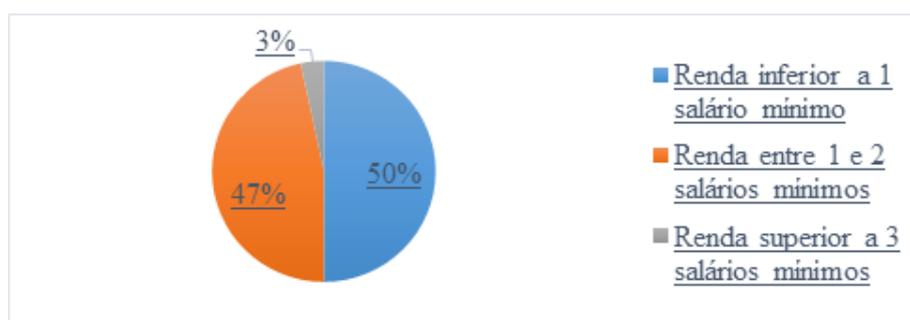
RESULTADOS

Os dados coletados nas entrevistas foram divididos em categorias. Com o intuito de preservar a identidade dos entrevistados, as falas foram identificadas por P (paciente) e classificadas numericamente com base na sequência das entrevistas (P1, P2, P3...P30). A descrição sociodemográfica dos pacientes foi representada por meio do sexo, idade, profissão, renda familiar, escolaridade e etnia.

Houve um total de 30 participantes, dentre eles, 12 homens e 18 mulheres, em uma faixa etária entre 18 e 85 anos, com prevalência de casos entre 41 e 59 anos de idade. Em relação ao grupo étnico, constatou-se um predomínio de indivíduos pardos. No que abrange a escolaridade, 33% dos pacientes apresentavam ensino fundamental completo, ao passo que 20% tinham ensino fundamental incompleto, 10% eram analfabetos, 20% e 13% tinham, respectivamente, ensino médio incompleto e completo, enquanto apenas 3% relatavam ensino superior. Oitenta e três por cento dos pacientes relataram estar desempregados.

Em relação à renda familiar, a Figura 2 apresenta a classificação dos pacientes segundo o salário-mínimo nacional.

Figura 2. Gráfico da renda familiar dos pacientes entrevistados.



Fonte: a autora

No que tange ao levantamento procedido através do segundo questionário, que englobou

as perguntas enumeradas de 1 a 11, pode-se perceber que 87% dos pacientes não conheciam o Programa de Combate à Hanseníase do município de Magé. Em relação à constatação do diagnóstico, 37% dos pacientes o obtiveram depois de meses após o início dos sintomas, enquanto em 43% dos casos o retardo no diagnóstico chegou a anos. Nenhum dos pacientes da unidade teve dificuldade no acesso ao tratamento. Trinta por cento dos pacientes relataram já ter praticado algum tipo de isolamento social por conta da doença.

Sessenta por cento dos pacientes responderam que já sofreram algum tipo de preconceito e declararam limitações relacionadas à autoimagem, sendo que um total de 80% referiu mudanças na vida social. Dezessete por cento dos indivíduos entrevistados declarou realizar acompanhamento psicológico. De forma análoga, 17% confessaram já ter abandonado o tratamento alguma vez por motivos de depressão e efeitos colaterais da poliquimioterapia.

DISCUSSÃO

O Cenário

O município de Magé vem exibindo altas taxas de prevalência e detecção de novos casos de hanseníase ao longo dos anos. Segundo o SINAM⁶, no período de 2001 a 2010 foram diagnosticados 343 novos casos de hanseníase no município, sendo a maior parte direcionada por demanda espontânea e com sequelas estabelecidas. No período compreendido entre 2010 e 2019, foram diagnosticados 289 casos de hanseníase. No ano de 2021, contou com 27 pacientes em uso de tratamento poliquimioterápico (PQT) e 187 pacientes em tratamento reacional. Esses números indicam a magnitude do problema da hanseníase no município de Magé.

Os atendimentos realizados no Centro de Especialidades do Município de Magé contam com uma equipe multiprofissional, composta por médicos, enfermeiros, assistente social, fisioterapeuta, farmacêutico e biólogo. O Programa de Hanseníase objetiva a orientação dos pacientes acerca dos cuidados terapêuticos e prevenção da instalação de incapacidades físicas, sendo os atendimentos feitos sob livre demanda. Quando questionados sobre o atendimento no ambulatório, foi unânime a satisfação dos pacientes em relação ao acolhimento, avaliado com a nota de 5 a 10. Além disso, 100% dos pacientes responderam que não tiveram dificuldade no acesso ao tratamento através do projeto.

“O acolhimento aqui foi o que me ajudou mais. Fui entendendo melhor porque eu me sentia muito mal. Hoje em dia, eu percebi que o tratamento é relativamente fácil. A gente consegue pegar tudo aqui” (P18)

Adesão ao Tratamento

A forma do paciente perceber a hanseníase pode impactá-lo de forma positiva ou não, o que interfere na adesão terapêutica, a qual é tão árdua. Nesse sentido, o autoconceito pode ser considerado como um ponto importante para controlar uma doença transmissível, sendo necessário reconhecer os principais fatores estigmatizantes.^{10,11} No entanto, ao analisar as respostas dos entrevistados em relação ao abandono do tratamento, apenas 5 pacientes relataram já ter pensado em desistência, o que evidencia uma realidade diferente da observada nos demais estudos. Pôde-se

perceber, durante o período da pesquisa, que existe uma busca assídua dos profissionais de saúde da unidade em relação à frequência dos pacientes, o que influencia na aceitação adequada do tratamento e no suporte aprimorado para as necessidades dos indivíduos acometidos.

“Nunca pensei em abandonar! Quero mais é melhorar logo.” (P1)

“Agora, penso em curar logo com isso. O corpo fica muito cansado.” (P3)

“Tenho fé que vou me curar e ficar boa.” (P26)

Diagnóstico tardio e complexidades

Apenas 6 indivíduos, dentre os 30 entrevistados, tiveram seu diagnóstico em algumas semanas. É notório que, na maioria dos casos, só há constatação da doença quando o paciente já apresenta limitações físicas. Pode-se dizer que a escassez de informação por parte dos profissionais de saúde e da população em geral acerca da hanseníase justifica a dificuldade no diagnóstico, estabelecimento do tratamento correto e cura, sendo a principal responsável pelas sequelas que tanto estigmatizam os doentes, impulsionando mudanças nos pacientes na relação consigo mesmos e com o meio.^{13,14} Dessa maneira, a precocidade na investigação diagnóstica faz-se de suma importância para a introdução do tratamento e a possibilidade de remissão das sequelas.¹⁵

Pode-se dizer que as atividades educativas possibilitam quebrar o obstáculo para o controle da hanseníase, reduzindo o quadro da doença e do doente, sendo o conhecimento um instrumento valioso para o controle da doença.^{16,17} Estudar os ideais sociais relacionados à hanseníase proporciona subsídios para a capacitação dos recursos humanos.¹⁷ Além disso, constatou-se que as ações instrutivas para um público-alvo de crianças e adolescentes possibilitam a propagação do aprendizado, sendo os alunos eleitos como agentes de mudança.¹⁸

Apesar da importância das intervenções educacionais, é necessário, em primeiro lugar, investigar o entendimento, a prática e as diferenças na percepção da doença nos países endêmicos. Isso pois, embora haja semelhanças em relação aos níveis do conhecimento, os cenários diferem nas crenças culturais e equívocos.¹⁹

A demora para a obtenção do diagnóstico relatada pela maioria dos pacientes de Magé (80%) evidencia um déficit significativo no estudo da hanseníase por parte dos profissionais de saúde da localidade, reforçando o estigma vigente e submetendo os pacientes a uma maior prevalência de sequelas geradas pela doença. Tal fato sugere uma necessidade urgente da busca por informação e atualizações relacionadas às necessidades dos pacientes.

“Era pra eu ter tratado há muito tempo. Mas na época, o médico falou que não era nada.” (P26)

As sequelas

Um estudo realizado em Gana mostrou que a indisponibilidade de emprego para os indivíduos afetados pela hanseníase torna-os submissos aos desafios financeiros.²⁰ A mesma realidade pôde ser percebida no ambulatório de Magé, onde estavam desempregados no momento da pesquisa 25 pacientes (cerca de 83%) entre os entrevistados. Dentre esses indivíduos, um número significativo relatou manifestar dores crônicas, sequelas incapacitantes e efeitos colaterais dos medicamentos, interferindo na sua capacidade laboral, limitando a vida social e gerando problemas psicológicos, determinantes do preconceito contra a doença.²¹

“Acho que minha vida mudou muito por conta da Hanseníase. Foram muitas sequelas; não tenho mais força nos braços e nas pernas; não consigo fazer as mesmas coisas que gostava de fazer antes.” (P20)

“Tem sequelas, ‘né’?! Estou com dormência do tornozelo pra baixo. Me cansa muito andar.” (P21)

A mudança no cotidiano, devido ao adoecimento, promove sentimentos de desvalorização e insatisfação, o que sustenta a internalização do estigma.²²

Nesse sentido, é importante ponderar a individualidade e o estilo de vida, abrangendo o meio em que o paciente vive²³, tendo em vista a redução do impacto da doença no sentido fenomenológico.

Estigma e Afastamento Social

O estigma é definido por uma marca depreciativa, responsável por distinguir o anormal do que é considerado normal, as características de um determinado grupo de pessoas, ocasionando na rejeição, discriminação e exclusão de um grupo dominante da sociedade.¹⁵ Os comportamentos preconceituosos refletem o conhecimento popular arcaico que ainda hoje prevalece no corpo social.¹³

A hanseníase impacta todas as áreas da vida dos pacientes de maneira geral, incluindo a carga psicossocial, sua interação com o meio, família e emprego, sendo esses impactos, dependentes da cultura e comunidade em que vivem.²⁴

O preconceito, reforçado pelas marcas do passado, estabelece nos doentes abalos psíquicos e ocasiona o isolamento social.¹⁰ As reações emocionais durante o diagnóstico e a importância dada pela obtenção da cura, exteriorizadas pelos pacientes, recebem grande destaque na análise das repercussões sociais do estigma. É evidente a ocultação da doença como fator de proteção contra as discriminações e restrição do envolvimento social.²⁵ Essa realidade é também vivenciada pelos pacientes do ambulatório de Magé.

“Já sofri muito preconceito, até dos meus filhos e parentes. O que mata é o preconceito, não a doença! Até com essa doença de agora, o COVID, todas elas, as pessoas ficam com muito preconceito.” (P16)

“Não contei para ninguém. Me sinto mal; minha autoestima fica baixa, sabe?! A gente fica com medo de não sumir as manchas.” (P5)

“Não comento com as pessoas; acho que vão ficar com medo de mim. A minha filha e meu neto se afastaram. Ela proibiu meu neto de ficar perto. Disse que vai até levar ele ‘pra’ fazer um exame também” (P26)

Ao desconstruir a doença, nota-se que os conceitos da lepra bíblica, em parte, ainda vigoram. Desmistificar a moléstia de Hansen, ressignificando os aspectos relacionados à vivência, revelou disfunções na implementação de políticas públicas e no acolhimento dos cuidados requeridos aos portadores da hanseníase em termos clínicos e sociais.^{26,27}

“Pensava que a doença era – como se diz? – como sujeira. Hoje em dia, que eu vejo que não é bem assim.” (P25)

“Eu não consigo sair nem ‘pra’ fazer mais nada, porque fico com vergonha do meu corpo.

Fiquei isolada 3 meses. É muito difícil! Eu choro o tempo todo, fico deprimida o tempo todo.” (P7)

“Meu marido começou a falar coisas ruins. No serviço, não deixavam eu pegar nas coisas. Muitas colegas tinham nojo de chegar perto de mim. Na época, eu fui muito desprezada por todos, até que resolvi que tinha que parar de me importar.” (P28)

Foi estudado por Morgado que a Escala de Estigmas do Catálogo de Entrevistas de Modelos Explicativos (EMIC-SS) apresenta confiabilidade para os brasileiros afetados pela doença, tornando-se uma opção útil para investigar o estigma relacionado à hanseníase.²⁸ Entretanto, ainda há necessidade da realização de mais estudos, com amostras e populações com condições estigmatizantes, para fortalecimento das indicações da escala validada.²⁸

CONCLUSÃO

A hanseníase é caracterizada por seus fenômenos reacionais, sequelas e efeitos colaterais dos medicamentos. Os estigmas e preconceitos enraizados em nossa cultura constituem, ainda hoje, um problema de saúde pública no país. Dessa forma, a desinformação corrobora para o medo e a omissão da doença como forma de defesa contra as discriminações. Em verdade, o diagnóstico de hanseníase é responsável por grande impacto psicológico e debilidade que afetam o cotidiano dos pacientes.

No ambulatório de Hanseníase de Magé, uma parte substancial dos pacientes encontra-se desempregada por motivos como sequelas, efeitos colaterais de medicamentos ou pelo próprio estigma da doença. Além disso, o atraso significativo no diagnóstico desses pacientes aponta no sentido de uma insuficiência dos profissionais da saúde no reconhecimento da condição e se relaciona diretamente com as queixas relativas às sequelas incapacitantes. Tais fatores reforçam o caráter da complexidade da doença. Entretanto, no que tange à imagem corporal e incapacidades, apesar das experiências negativas referidas pelos pacientes entrevistados, é possível notar, a partir da análise dos resultados da pesquisa, que o acolhimento e zelo com os pacientes no ambulatório produz resultados satisfatórios, contribuindo, em grande parte, para o processo de cura, preservação e reconstrução da identidade dos indivíduos acometidos pela hanseníase.

REFERÊNCIAS:

1. Eidt, LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Soc.* 2004;13(2):76–88.
2. Silveira MGB, Coelho AR, Rodrigues SM, Soares MM, Camilo GN. Portador de hanseníase: impacto psicológico do diagnóstico. *Psicol. Soc.* 2014;26(2):517–27.
3. Chaves CE, Costa SV, Flores RLR, Neves EOS. Índice de carência social e hanseníase no estado do Pará em 2013: análise espacial. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2017;26(4):807–16.
4. Margarido LC. Hanseníase. In: Belda Junior W, Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu. 2014; 1269-1303.
5. Ministério da saúde (BR), Secretaria de vigilância em saúde, Departamento de vigilância epidemiológica. Capacitação em prevenção de incapacidades em hanseníase: caderno do

- monitor. Brasília: 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br>
6. Ministério da saúde (BR), Secretaria de vigilância em saúde, Departamento de vigilância das doenças transmissíveis, Departamento de informática do sus, Acesso à informação, Informações de saúde: hanseníase. Brasília: 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br>
 7. Ribeiro MD, Silva JC, Oliveira S. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: Reflexão Sobre as Metas de Eliminação. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:1-7.
 8. Opromolla DVA. Noções de hansenologia [Monografia]. Bauru, SP: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000.
 9. Nóbrega TP. Corpo, percepção e conhecimento em Merleau-Ponty. *Estud. Psicol (Natal)*. 2008;13(2):141-8.
 10. Almeida AIS, Nogueira MA, Feitosa EBJ, Corrêa JC, Vasconcelos JS, Sousa RF, et al. Marcas do passado: memórias e sentimentos de (ex) portadores de hanseníase residentes em um antigo “leprosário”. *Enferm. Foco (Brasília)*. 2018;9(4):13-17.
 11. Marafiga RA, Lehnen HH, Signor D, Pereira Junior PR, Bonamigo EL. Adversidades Sofridas Por Pacientes Com Doenças Estigmatizantes. *Anais Da Revista Evidência: Biociências, Saúde E Inovação*. 2020;20(2):149-220.
 12. IBGE. Portal do IBGE [internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>
 13. Leão e Silva LO, Rodrigues SM, Brandão MBF, Dias CA, Fernandes ETP. Representações Sociais do Processo de Diagnóstico e Cura da Hanseníase. *PSSA [Internet]*. 2019 [citado em 2022]. Disponível em: <https://pssa.ucdb.br/pssa/article/view/859>
 14. Veras GCB, Lima Júnior JF, Candido EL, Maia ER. Fatores de risco para a deficiência decorrente da hanseníase: estudo caso-controle. *Cad. Saúde colet. [Internet]*. 2021 [citado em 2022];29(3):411-23. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2021000300411&script=sci_abstract&tlng=pt
 15. Nascimento JJ, Carvalho PLB, Rocha FJS. Diagnóstico histopatológico diferencial entre hanseníase e leishmaniose tegumentar americana em pacientes de um hospital público em Recife-PE. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2019;51(2):127-31.
 16. Singh R, Singh B, Mahato S. Community knowledge, attitude, and perceived stigma of leprosy amongst community members living in Dhanusha and Parsa districts of Southern Central Nepal. *PLoS neglected tropical diseases*. 2019;13(1):e0007075. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007075>
 17. Osório-Mejía C, Falconí-Rosadio E, Acosta J. Sistemas de interpretación itinerario y repertorio terapéuticos de pacientes con lepra em um País com baja prevalência. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(1):25-31.
 18. Feitosa MCR, Pereira ACS, Matos KJN. Validation of Brazilian educational technology for disseminating knowledge on leprosy to adolescents. *Rev. Bras. Enferm*. 2019;72(5): 1333-40.
 19. Noordende ATV, Lisam S, Ruthindartri P, Sadiqe A, Singh V, Arifin M, et al. Leprosy perceptions and knowledge in endemic districts in India and Indonesia: Differences and commonalities. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021 [citado em 2022];15(1): e0009031. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009031>

20. Asampong E, Dako-Gyeke M, Oduro R. Caregivers' views on stigmatization and discrimination of people affected by leprosy in Ghana. *PLoS neglected tropical diseases*. 2018 [citado em 2022];12(1): e0006219. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006219>
21. Brasil. Guia prático sobre a hanseníase. 2017. Disponível em < <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>>. Acesso em junho de 2021.
22. Oliveira AR, Fernandes CA, Lima CRC. Atualização Sobre Critério de Tempo Para Diagnóstico Tardio da Hanseníase. *Cadernos ESP [Internet]* 2019 [citado em 2022];8(2):77-91. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/145>
23. Barcelos RMFM, Sousa GS, Almeida MV, Palacio FGL, Gaíva MAM, Ferreira SMB. Leprosy patients quality of life: a scoping review. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55.
24. Marahatta SB, Amatya R, Adhikari S, Giri D, Lama S, Kaehler N, et al. Perceived stigma of leprosy among community members and health care providers in Lalitpur district of Nepal: A qualitative study. *PLoS ONE [Internet]*. 2018 [citado em 2022];13(12):e0209676. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0209676>
25. Loures LF, Mármora CHC, Barreto J, Duppre NC. Percepção do estigma e repercussões sociais em indivíduos com hanseníase. *Psicologia Em Estudo*. 2016;21(4):665-675.
26. Neiva RJ, Grisotti M. Representações do estigma da hanseníase nas mulheres do Vale do Jequitinhonha-MG. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2019;29(1):1809-4481.
27. Pereira TM, Silva LMS, Dias MSDA, Monteiro LD, Silva MRFD, Alencar OMD. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. *Rev. Bras. Enferm*. 2019;72(5):1356-62.
28. Morgado FFR, Silveira EMKX, Nascimento LPR, Sales AM, Nery JAC, Sarno EN, et al. Psychometric assessment of the EMIC Stigma Scale for Brazilians affected by leprosy. *PLoS ONE [Internet]*. 2020 [citado em 2022];15(9):e0239186. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239186>

USO DE SCAFFOLDS DE ALGINATO E CÉLULAS-TRONCO NA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEOS

USE OF ALGINATE SCAFFOLDS AND STEM CELLS IN BONE TISSUE REGENERATION

Matheus F. Souza¹; Sandro Silos²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. matheusouza@yahoo.com.br.

²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: O grande desafio da regeneração tecidual é desenvolver scaffolds tridimensionais com propriedades adequadas que mimetizem a matriz extracelular natural. Dentre os biomateriais, os polímeros bioativos vêm ganhando cada vez mais importância na fabricação de scaffolds, como o alginato, extraído de algas marinhas marrons. Em engenharia de tecido ósseo, os scaffolds são muito desejados para permitir a fixação e proliferação de células-tronco mesenquimais (MSCs), favorecendo uma rápida e eficaz regeneração óssea. **Objetivos:** Primário: Identificar se as evidências científicas in vitro atuais são capazes de indicar os scaffolds de alginato como possivelmente seguros e eficazes para terapia com células-tronco, em medicina regenerativa de tecidos ósseos. Secundários: Explicar que qualidades os scaffolds precisam ter em engenharia de tecidos ósseos; analisar as características do alginato e suas possibilidades híbridas para desenvolvimento de scaffolds; avaliar os resultados de estudos que testaram scaffolds de alginato para terapia com células-tronco. **Metodologia:** Revisão da literatura em artigos consultados através das bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados entre 2017 e 2022. Resultados: Foram selecionados um total de 15 referências para esse estudo, havendo 12 com relatos do desenvolvimento de scaffolds baseados em alginato e MSCs, com resultados positivos. **Conclusão:** O alginato para uso como scaffold com MSCs é bastante promissor, mas seus melhores resultados ocorrem quando está associado a algum outro biomaterial que forneça melhores capacidades mecânicas. O próximo passo é sua utilização prática, por meio de estudos clínicos randomizados, para comprovar in vivo o que in vitro já parece bem consolidado. **Descritores:** Biomateriais, tecido ósseo, alginatos, células-tronco mesenquimais, tecidos suporte.

ABSTRACT

Introduction: The great challenge of tissue regeneration is to develop three-dimensional scaffolds with adequate properties that mimic the natural extracellular matrix. Among biomaterials, bioactive polymers have been gaining more and more importance in the manufacture of scaffolds, such as alginate, extracted from brown seaweeds. In bone tissue engineering, scaffolds are highly

desired to allow the fixation and proliferation of mesenchymal stem cells (MSCs), favoring rapid and effective bone regeneration. **Aim:** Primary: To identify whether current in vitro scientific evidence is capable of indicating alginate scaffolds as possibly safe and effective for stem cell therapy in bone tissue regenerative medicine. Secondary: Explain what qualities scaffolds need to have in bone tissue engineering; to analyze the characteristics of alginate and its hybrid possibilities for the development of scaffolds; to evaluate the results of studies that tested alginate scaffolds for stem cell therapy. **Methodology:** Literature review of articles consulted through PubMed, SciELO and Virtual Health Library databases, published between 2017 and 2022. Results: A total of 15 references were selected for this study, with 12 reporting the development of scaffolds based on in alginate and MSCs, with positive results. **Conclusion:** Alginate for use as a scaffold with MSCs is very promising, but its best results occur when it is associated with some other biomaterial that provides better mechanical capabilities. The next step is its practical use, through randomized clinical studies, to prove in vivo what in vitro already seems to be well established. **Keywords:** Biomaterials, bone tissue, alginates, mesenchymalstem cells, scaffold.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, progressos em medicina regenerativa têm feito essa área evoluir rapidamente, em especial devido ao grande progresso feito no desenvolvimento de substitutos biológicos, aplicando os princípios de transplante de células, ciência de materiais e bioengenharia. Especialmente desde a virada do milênio, esse campo tem evoluído rapidamente junto com o desenvolvimento de técnicas de criopreservação celular, uso de materiais biocompatíveis, bioimpressão tridimensional (3D) e geração de tecido derivado de células-tronco. Trata-se de um campo interdisciplinar que visa desenvolver abordagens para regeneração e reparo de tecidos e órgãos danificados.¹

Atualmente, o grande desafio da regeneração tecidual é desenvolver scaffolds tridimensionais com propriedades adequadas que mimetizem a matriz extracelular natural para induzir a adesão, proliferação e diferenciação de células.²O scaffold é uma matriz de suporte sobre a qual as células e os tecidos crescem, também conhecida como andaime. É um componente importante na regeneração de tecidos, pois desempenha um papel fundamental ao fornecer locais de fixação e crescimento para células e/ou fatores de crescimento, que por sua vez ajudam na cicatrização do local danificado. Os scaffold devem se integrar facilmente com o tecido do hospedeiro, fornecendo um ambiente favorável para o crescimento e diferenciação celular. Devem, além de possuir uma arquitetura tridimensional, serem biocompatíveis, hidrofílicos, porosos e biodegradáveis.³

Dentre os biomateriais, os polímeros bioativos vêm ganhando cada vez mais importância em clínica médica, sendo muito utilizados e pesquisados para fabricação de scaffolds. Biopolímeros são biomoléculas naturais sintetizadas por micróbios, plantas e animais apresentando ótimo grau de biocompatibilidade. As propriedades bioativas dos polímeros, como antimicrobiana, imunomoduladora, proliferativa celular e angiogênica, criam um microambiente favorável

ao processo de cicatrização de tecidos. Com os avanços tecnológicos na ciência dos materiais, medicina regenerativa, nanotecnologia e bioengenharia, as características funcionais e estruturais dos biopolímeros podem ser melhoradas para atender às demandas atuais de tratamento de tecidos, como reparo tecidual, restauração da integridade tecidual perdida e regeneração sem cicatrizes.⁴

Tecidos ósseos estão entre os principais a apresentar danos, que podem ocorrer devido a traumas, infecções, cânceres, lesões relacionadas ao esporte e defeitos congênitos. As terapias atuais, embora moderadamente bem-sucedidas, não fornecem o tratamento ideal para certos distúrbios ortopédicos. Nesse cenário, a engenharia de tecidos conquistou atenção significativa para reparar o dano ósseo. Em engenharia de tecido ósseo, scaffold, células e fatores de crescimento são os três componentes mais importantes, chamados de tríade de engenharia de tecidos, para a reconstrução óssea.³

Uma variedade de polímeros naturais e sintéticos já foram avaliados como scaffolds em engenharia de tecido ósseo, por exemplo: quitosana, gelatina, fibroína de seda, alginato entre outros. O alginato é extraído de algas marinhas marrons, considerado um copolímero linear aniônico composto por duas unidades de monossacarídeos: ácido-L-glucurônico e ácido-D-manurônico, em proporções variadas. O alginato é considerado um material potencial para a fabricação de scaffolds devido a sua excelente biocompatibilidade, disponibilidade abundante, degradação controlável e gelificação rápida na presença de cátions bivalentes como o cálcio (Ca^{2+}). Ainda assim, este biomaterial tem baixa resistência mecânica e capacidade de forma 3D limitada devido à sua natureza hidrofílica. Diante disso, uma forma de contornar essas limitações é combiná-lo com outros biomateriais (biocerâmica e polímeros sintéticos) para criar scaffolds compostos ou híbridos que oferecem os benefícios biológicos do alginato e propriedades mecânicas aprimoradas devido ao material de suporte.²

As lesões ou deficiências ósseas causadas por trauma, infecções, ressecção tumoral, distúrbios bioquímicos ou doenças congênitas levam à morbidade e déficits funcionais e podem influenciar na qualidade de vida e nos custos em saúde.^{2,5} Assim, a engenharia de tecidos ósseos desponta como uma nova abordagem científica que fornece estratégias promissoras para reparo e regeneração óssea por meio de scaffolds como matriz de suporte para a manutenção das funções biológicas das células.²

Um dos principais usos futuros para scaffolds em engenharia de tecido ósseo é para permitir a fixação e proliferação de células-tronco mesenquimais (MSCs), favorecendo uma rápida e eficaz regeneração óssea.⁵ Nesse caso, esses scaffolds devem ter a capacidade de orientar a osteodiferenciação das células-tronco. Caso contrário, elas se diferenciarão em tipos de células indesejáveis ou formarão tumores *in vivo*.⁶

Portanto, justifica-se a relevância dessa pesquisa por buscar na literatura se já há evidências *in vitro* suficientes que apontem os scaffolds de alginato como possivelmente seguros e eficazes para terapia com células-tronco, em medicina regenerativa de tecidos ósseos.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Identificar se as evidências científicas atuais são capazes de indicar os scaffolds de alginato como seguros e eficazes para terapia com células-tronco, em medicina regenerativa de tecidos ósseos.

Objetivos secundários:

Explicar quais as qualidades que os scaffolds precisam ter em engenharia de tecidos ósseos; analisar as características do alginato e suas possibilidades híbridas para desenvolvimento de scaffolds em engenharia de tecidos ósseos; avaliar os resultados de estudos existentes que testaram scaffolds de alginato (puros ou híbridos) para terapia de células-tronco no tratamento de lesões ou deficiências ósseas.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura, com base em artigos publicados em revistas científicas. Os artigos foram consultados através das principais bases de dados para pesquisa de periódicos em saúde: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: texto integralmente disponível; período de publicação dos últimos cinco anos (2017 a 2022); idiomas português, inglês e espanhol.

Foram analisados estudos com todas as metodologias, desde que alinhados com os objetivos dessa pesquisa. O critério de exclusão foi por artigos que não trouxessem informações referentes ao desenvolvimento de scaffolds utilizando alginato e MSCs. Os descritores utilizados foram os seguintes (em inglês): (biomaterials) AND (bone tissue) AND (alginate) AND (mesenchymal stem cells) AND (scaffold).

Após selecionar os filtros de busca (critérios de inclusão) e os descritores, através do PubMed foram encontrados 36 artigos, no SciELO nenhum e na BVS 34, porém todos em duplicidade com o PubMed. Sendo assim, foram analisados um total de 36 artigos, sendo selecionados 13 para integrar o presente estudo, além de outros dois artigos que foram utilizados apenas na introdução, totalizando 15 referências.

RESULTADOS

Cumprindo com os objetivos específicos propostos, primeiramente deve-se explicar quais as qualidades que os scaffolds precisam ter em engenharia de tecidos ósseos. Os pesquisadores Pereira et al.⁷ explicam que os produtos de engenharia de tecidos para tratamento ósseo podem ser divididos em dois grupos: aqueles que estimulam a regeneração óssea e aqueles que fornecem uma solução permanente, como substituto do osso. Para o tratamento de defeitos ósseos, ou seja, para sua regeneração, o scaffold ideal deve ser desenvolvido para atender a alguns requisitos importantes, que podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1 Requisitos para projetos de scaffolds em engenharia de tecido ósseo

Características para o sucesso do scaffold	Importância
Biocompatibilidade	Capacidade de estar em um tecido hospedeiro sem iniciar uma resposta inflamatória
Osteoindutivo	Capaz de recrutar e diferenciar células mesenquimais
Química	Influenciar o comportamento celular
Topografia de superfície adequada	Influenciar o comportamento celular, como adesão, proliferação e diferenciação
Estrutura 3D	Hospedar o tecido recém-formado Permitir a formação de novo tecido em formato 3D
Propriedades mecânicas	Apoias a área da lesão Influenciar o comportamento celular
Porosidade e formato dos poros	Permite o crescimento interno do tecido, mudança de nutrientes e oxigênio, neovascularização e influenciar o comportamento celular
Hidrofilia	Uma hidrofilia adequada aumenta a adesão de proteínas e, portanto, a fixação celular

Fonte: Pereira et al.⁷

Segundo Ataie et al.⁸, a ideia principal da engenharia de tecidos é projetar e fabricar um scaffold com características adequadas, com propriedades químicas, mecânicas e físicas desejáveis. Na opinião desses autores, para imitar a estrutura tridimensional da matriz extracelular óssea (MEC), os scaffolds nanofibrosos são a melhor escolha, o que acaba direcionando a preferência por scaffolds híbridos. Estes são fabricados com o objetivo de melhorar as propriedades que não seriam alcançadas com o uso de um único polímero. Essas propriedades podem ser mecânicas, térmicas ou antimicrobianas.

É fundamental que seja feita a introdução de poros nos scaffolds, que vem sendo utilizada para promover a osteointegração, pois permite a infiltração de células e vasos, resolvendo duas limitações anteriores com os scaffolds, que eram a má osteointegração e vascularização limitada. Além disso, combinações com fatores de crescimento ou revestimentos têm sido exploradas, pois podem melhorar as propriedades osteocondutoras e osteoindutoras do scaffold.⁷

Os scaffolds poliméricos ganharam muita atenção nas duas últimas décadas, devido à sua biocompatibilidade, durabilidade e simplicidade de fabricação. Mas um scaffold perfeito precisa atender a alguns critérios particulares, incluindo além da biocompatibilidade, ter estrutura porosa conveniente, qualidade mecânica adequada e biodegradação controlável.⁹

Uma forma de produzir scaffolds é por meio da impressão celular tridimensional (3D), uma técnica emergente para criar construções 3D semelhantes a tecidos, carregados de células. A produção de scaffolds 3D é baseada em gel bioativo, feitos de materiais biocompatíveis com estrutura interna bem definida, compreendendo uma porosidade dupla (mesoporosa e macroporosa)

e altamente interconectada.⁵

Essa impressão permite a construção de um tecido 3D artificial, composto por células e biotintas com características específicas e alta distribuição espacial. As biotintas são formulações que podem conter ingredientes biologicamente ativos e biomateriais e são adequadas para processamento por técnicas de fabricação automatizadas. As biotintas desempenham papéis críticos na impressão de células, pois as estruturas impressas devem suportar o crescimento e a diferenciação das células impressas. Suas propriedades viscoelásticas influenciam substancialmente a capacidade de impressão, a integridade mecânica/estrutural e a proteção das células contra cisalhamento. Portanto, devem exibir habilidades de interação celular apropriadas para apoiar o crescimento e a diferenciação funcional das células impressas. Nas aplicações em engenharia de tecido ósseo, as biotintas devem ser capazes de induzir a osteogênese das células encapsuladas.¹⁰

Entre os biomateriais para uso em scaffolds destaca-se o alginato. Assim, conforme definido no segundo objetivo específico desse estudo, é importante analisar as características do alginato e suas possibilidades híbridas para desenvolvimento de scaffolds em engenharia de tecidos ósseos.

O alginato é um polissacarídeo aniônico linear natural, solúvel em água, obtido a partir de algas marrons cujas unidades de ácido D-manurônico (M) e L-gulurônico (G) são os blocos de construção do mesmo. Sua superfície aniônica pode se ligar a íons cálcio Ca^{2+} e levar à deposição de hidroxiapatita. A mineralização de superfície biomimética é uma maneira desejável de imitar a mineralização natural que ocorre em um ambiente biológico, na presença de plasma sanguíneo. Este biopolímero é atóxico, biocompatível, biodegradável, hidrofílico e de baixo custo. É considerado um dos biopolímeros mais atraentes na engenharia de tecidos, pois sua estrutura é semelhante a um dos principais componentes da MEC, o glicosaminoglicano (GAG).⁸

O alginato, enquanto polissacarídeo natural é especialmente atraente devido às suas propriedades únicas. Além das já citadas, é renovável e abundante em polímeros naturais disponíveis. Além disso, é ajustável para o desenvolvimento contínuo de biomateriais avançados com novos comportamentos modificáveis. Pode ser preparado com uma ampla faixa de pesos moleculares (comumente 10-103 kDa). O alginato pode formar scaffolds mais estáveis através de ligações cruzadas ionotrópicas, na existência de cátions bivalentes com pequenas concentrações, como íons Ca^{2+} , devido à sua propriedade aniônica que permite ao alginato formar complexos com os cátions de cálcio.⁹

O alginato é um dos materiais de hidrogel mais estudados para impressão 3D de células devido à sua boa biocompatibilidade e gelificação simples, ajustável por íons bivalentes (como cálcio e bário). No entanto, têm certas desvantagens, como baixa resistência mecânica, baixa qualidade de impressão e baixa estabilidade estrutural. Além disso, o alginato não possui porções biologicamente ativas com as quais as células podem interagir e estimular o crescimento e/ou diferenciação celular. Mas, pode-se formular uma biotinta de alginato sulfatado, que possui forte afinidade com proteínas morfogênicas ósseas para impressão osteoblástica. Já foi comprovado que essa combinação promove osteogênese e deposição de cálcio. Outra opção é combinar o alginato com nanomateriais, que podem melhorar as propriedades mecânicas da biotinta.¹⁰

Já há estudos testando o alginato como biomaterial no desenvolvimento de scaffolds, muitas vezes em parceria com outros materiais para melhorar a qualidade biomecânica desses scaffolds, para que possam ser utilizados como matriz para a aplicação de células tronco mesenquimais em engenharia de tecidos ósseos.^{2,3,5,6,8-15}

DISCUSSÃO

Nesse tópico são avaliados os resultados de estudos encontrados que desenvolveram e testaram scaffolds de alginato (puros ou híbridos) para terapia de células-tronco em engenharia de tecidos ósseos, voltados para uso futuro no tratamento de lesões ou deficiências ósseas.

Ataie et al.⁸ desenvolveram um scaffold híbrido, composto de nanofibras de alginato/poli(l-lactídeo). Sua biocompatibilidade foi avaliada por meio de cultura de MSCs e teste de MTT (usado para avaliar viabilidade celular). Também foram feitos ensaios de atividade de fosfatase alcalina e teor de cálcio, de onde concluiu-se que a diferenciação osteogênica das MSCs foi considerável nos scaffolds de alginato contendo cristais de hidroxiapatita em comparação com outros espécimes. Os resultados do estudo mostraram a biocompatibilidade dos scaffolds e seu suporte de adesão para MSCs, crescimento e diferenciação osteogênica. Portanto, possuem características adequadas para aplicações de engenharia de tecido ósseo.

No estudo de Choe et al.¹⁰, os autores testaram uma biotinta de alginato com óxido de grafeno (GO), devido ao seu potencial para melhorar a capacidade de impressão, estabilidade estrutural e atividades osteogênicas para aplicações de engenharia de tecidos ósseos. Segundo os autores, a adição de GO (0,05-1,0 mg mL⁻¹) a 3% de alginato melhorou significativamente o desempenho de impressão da biotinta. Além disso, as MSCs impressas com alginato/GO apresentaram boa proliferação e maior sobrevivência em ambiente de estresse oxidativo. Os autores concluíram que os scaffolds 3D impressos com MSCs e alginato/GO demonstraram diferenciação osteogênica significativamente melhor em comparação com aqueles impressos apenas com MSCs e alginato.

Em outro estudo, Hokmabad et al.² produziram scaffolds de etilcelulose enxertados com poli(ϵ -caprolactona)/alginato (EC-g-PCL/alginato) com diferentes concentrações de nano-hidroxiapatita (nano-HA), que foram preparados combinando métodos de eletrospinação e liofilização para produzir estruturas nanofibrosas (macroporosas), com boas propriedades mecânicas. Para testar a resposta celular dos scaffolds foram usadas células-tronco, que exibiram alta adesão, proliferação e diferenciação nos scaffolds de EC-g-PCL/alginato incorporados com nano-HA, mas não nos sem nano-HA. E um aumento na biomineralização *in vitro* e resistência mecânica foram observados à medida que o teor de nano-HA foi aumentado. Esses resultados sugeriram que os scaffolds de EC-g-PCL/alginato/nano-HA podem ter aplicações potenciais para engenharia de tecido ósseo.

Outro exemplo é fornecido pelo estudo de Iglesias-Mejuto e García-González⁵, que produziram scaffolds de aerogel para fins de regeneração óssea, através de um processo que combinou a impressão 3D de hidrogéis de alginato-hidroxiapatita (HA) e a secagem supercrítica de CO₂ dos géis. A análise dos scaffolds de aerogel de alginato-HA revelou serem altamente porosos,

biocompatíveis, com alta fidelidade ao padrão computer-aided design (CAD - desenho assistido por computador) e também permitiram a adesão e proliferação de MSCs. Foi observado um aumento da migração de fibroblastos em direção à área danificada, na presença das formulações de aerogel testadas, o que é positivo em termos de regeneração óssea.

Purohit et al.³ fabricaram um scaffold nanocompósito de alginato/gelatina/GO, com o objetivo de potencializar a regeneração óssea. Verificou-se que a incorporação de GO aumentou significativamente a resistência à compressão dos scaffolds. Duas importantes características foram observadas, que são a hidrofiliabilidade, o que é adequado para engenharia de tecidos, e a biodegradação lenta (~30% em 28 dias), que indica sua adequação para regeneração óssea. A semeadura com MSCs demonstrou maior expressão de fatores de transcrição de osteoblastos e atividade de fosfatase alcalina, indicando que esse scaffold é um bom material osteoindutor, sendo de uso potencial para engenharia de tecido ósseo.

O artigo publicado por Tohamy et al.⁹ traz o desenvolvimento de scaffolds compostos de alginato de sódio(SA)/hidroxietilcelulose(HEC)/hidroxiapatita(HA), que foram testados para aprimorar a regeneração óssea in vitro. Os compósitos SA/HEC/HA foram sintetizados usando a técnica de liofilização e posteriormente reticulados na presença de íons de cálcio para formar redes compostas de hidrogel. Os resultados indicaram que a maior concentração testada de HA (40% em peso) melhorou as propriedades mecânicas, a bioatividade e adsorção de proteínas. A viabilidade celular confirmou sua atoxicidade para MSCs. Também foi confirmada a capacidade desse scaffold para proliferação celular, onde o que continha teor de HA mais alto mostrou as maiores populações celulares, especialmente após sete dias em comparação com scaffolds sem HA. Com esses resultados, pode-se indicar este novo material para a engenharia de tecido ósseo, como suporte para células e moléculas biologicamente ativas.

Em engenharia de tecidos ósseos, além da preocupação com questões mecânicas do scaffold de alginato, outra muito importante é se pode-se agregar um componente capaz de combater o risco de osteomielite, causada geralmente pelo *Staphylococcus aureus*, que pode levar à necrose e destruição óssea. Com essa preocupação como questão norteadora, os pesquisadores Wu et al.¹¹ desenvolveram um novo scaffold injetável de microesferas formado por cimento de fosfato de cálcio (CPC)-quitosana-alginato-penicilina, investigaram suas propriedades mecânicas e antibacterianas e avaliaram sua capacidade de encapsulamento e entrega de MSCs. Os resultados comprovaram uma liberação sustentada de penicilina, com teve forte efeito antibacteriano sobre *S. aureus*. Além disso, não teve efeitos tóxicos, proporcionando excelente viabilidade para as MSCs. Assim, afirmam os autores que esse scaffold de microesferas de CPC-quitosana-alginato-penicilina teve injetabilidade, boa resistência, fortes efeitos antibacterianos e boa biocompatibilidade para apoiar a viabilidade das MSCs para a osteogênese, sendo promissor para aplicações odontológicas, craniofaciais e ortopédicas, para combater infecções e promover a regeneração óssea.

Com base no fato de que os scaffolds para a engenharia de tecido ósseo baseados em MSCs devem ter a capacidade de orientar sua osteodiferenciação, Yang et al.⁶ adicionaram um peptídeo formador de osso-1 (BFP-1), derivado da proteína morfogenética óssea-7, em cadeias de polímero de alginato para preparar scaffolds porosos para promover a osteodiferenciação de

MSCs. Na avaliação dos autores, o scaffold exibiu estrutura com cerca de 90% de porosidade (tamanho de poro 100-300 μm), o que foi apropriado para o crescimento interno de MSCs. Foi observada a adesão, proliferação e agregação de MSCs, com crescimento *in vitro*. Além disso, houve promoção de atividade da fosfatase alcalina e a osteodiferenciação foi regulada positivamente. Esse estudo apresentou uma estratégia interessante de comocapacitar os próprios polímeros de alginato com bioatividade específica, desenvolvendo um scaffold com atividade osteopromotora e maior capacidade de osteogênese, com potencial aplicação em terapia com MSCs e medicina regenerativa em tecidos ósseos.

Aldana et al.¹² formularam um scaffold de metacrilato de gelatina (GelMA)/alginato, por impressão 3D, sendo que encapsularam a proteína 14-3-3 ϵ no hidrogel, com o objetivo de induzir a diferenciação osteogênica de MSCs. Recentemente a proteína 14-3-3 ϵ foi identificada como um mediador solúvel entre o osso subcondral e a cartilagem, e é especificamente liberada pelos osteoblastos em resposta ao estresse mecânico. Além disso, ela se liga ao CD13, que desempenha papéis fundamentais em muitos processos fisiológicos, como diferenciação, proliferação e adesão. Conforme os resultados do estudo, a viscosidade do alginato permitiu controlar o tamanho dos poros e melhorou a precisão da impressão 3D. O scaffold produzido mostrou uma clara indução da diferenciação osteogênica de células MSCs. Os autores acreditam que esses resultados são relevantes para futuros desenvolvimentos de scaffolds de GelMA/alginato para engenharia de tecido ósseo, devido ao efeito positivo da proteína 14-3-3 ϵ na adesão e proliferação celular.

Liang et al.¹³ criaram um scaffold de hidrogel composto de hidroxiapatita (HA) e alginato de sódio (SA) em 3D. A naringina (NG) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) foram usados como fatores osteogênicos na fabricação dos scaffolds. Foram produzidos três tipos de scaffolds: HA/AS; HA/SA/NG; e HA/SA/CGRP. Todos foram testados com sucesso em animais e os três apresentaram propriedades físico-químicas semelhantes. Porém, os scaffolds HA/SA/NG e HA/SA/CGRP apresentaram melhor osteogênese do que o HA/SA. Assim, o scaffold HA/SA pode ser um material biocompatível com potenciais aplicações na regeneração óssea, mas com o acréscimo de NG e CGRP pode resultar em proliferação e diferenciação melhores e mais positivas.

Também com testes em animais, o estudo de Han et al.¹⁴ elaborou um scaffold 3D com biogel composto por gelatina e alginato, associado a poli(ácido lático) (PLA) e proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2) e/ou MSCs. Os scaffolds foram utilizados para avaliar a regeneração óssea resultante por meio de testes *in vitro* e *in vivo*, divididos em quatro grupos: apenas PLA -scaffold PLA; scaffold PLA com rhBMP-2 em Biogel (P-BG-B2); scaffold PLA com Biogel encapsulado com MSCs (P-BG-M); scaffold PLA com BMP-2 +MSC sem Biogel (P-BG-B2-M). Os resultados *in vitro* mostraram que os scaffolds baseados em PLA-Biogel aumentaram a proliferação celular, com o grupo P-BG-B2-M mostrando maior atividade de fosfatase alcalina e expressão gênica relacionada ao osso.

No experimento *in vivo*, realizado em tíbias de coelhos, com quatro semanas pós-operatórias, observou-se que, histologicamente, as lesões no grupo P-BG-B2-M apresentaram uma distribuição óssea nova homogênea, porém o grupo P-BG-B2 e o grupo P-BG-M apresentaram uma formação óssea notavelmente maior na região interna do que na região proximal do local

dalesão óssea. Em conclusão, os autores dizem que o scaffold 3D baseado em PLA-Biogel adaptado com rhBMP-2 e MSCs mostraram boa biocompatibilidade e alta possibilidade como material de enxerto ósseo eficaz e satisfatório.¹⁴

Ansari et al.¹⁵prepararam formulações de hidrogel à base de alginato e metacrilóil de gelatina (GelMA) e encapsularam células-tronco mesenquimais gengivais (GMSCs) e MSCs de medula óssea humana dentro desses hidrogéis fabricados. Segundo os autores, a adição do GelMA ao hidrogel de alginato reduziu a elasticidade da mistura e aumentou significativamente a viabilidade de MSCs encapsuladas, mas diminuiu a diferenciação osteogênica de MSCs devido à diminuição da rigidez da matriz de hidrogel. No entanto, a supressão osteogênica foi recuperada pela adição de um potente fator de crescimento osteogênico, o rh-BMP-2. Por outro lado, as MSCs encapsuladas em hidrogel de alginato sem GelMA foram osteodiferenciadas com sucesso sem o auxílio de fatores de crescimento adicionais. Essas descobertas sugerem que é possível controlar a diferenciação osteogênica de MSCs encapsuladas dentro de hidrogéis ajustando as propriedades mecânicas da matriz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo pretendeu identificar se as evidências científicas atuais são capazes de indicar os scaffoldsde alginato como seguros e eficazes para terapia com células-tronco, em medicina regenerativa de tecidos ósseos. Pode-se concluir que sim, pois já há vários estudos que fornecem evidências sobre a eficácia de scaffolds baseados em alginato para uso em engenharia de tecidos ósseos.

Pode-se destacar como qualidades desse biopolímero ser atóxico, biocompatível, biodegradável, hidrofílico, ter baixo custo, ser renovável e abundante em polímeros naturais disponíveis. Contudo, apresenta algumas desvantagens se utilizado como única matéria-prima, pois tem baixa resistência mecânica, baixa qualidade de impressão 3D e baixa estabilidade estrutural. Por outro lado, pode ser combinado com outros biomateriais que lhe conferem as qualidades que precisa, como hidroxiapatita, hidroxietilcelulose, quitosana, poli(l-lactídeo), poli(ε-caprolactona), óxido de grafeno, gelatina entre outros, que são capazes de melhorar suas propriedades mecânicas.

Já há diversos estudos que mostram scaffolds de alginato associado a outros biomateriais e MSCs, possibilitando sua diferenciação osteogênica de forma eficaz e segura, comprovando-se como material osteoindutor, de uso potencial para engenharia de tecidos ósseos. Inclusive com associação aos antibacterianos para evitar osteomielite e fatores osteogênicos para aumentar a capacidade de diferenciação das MSCs e proliferação celular.

Portanto, o alginato para uso como scaffold com MSCs é bastante promissor, mas seus melhores resultados ocorrem quando está associado a algum outro biomaterial que forneça melhores capacidades mecânicas. O próximo passo em estudos agora é sua utilização prática em humanos, por meio de estudos clínicos randomizados e duplo-cegos, para comprovar in vivo o que in vitro já parece bem consolidado e já vem sendo testado com sucesso em animais.

REFERÊNCIAS

1. Wassmer CH, Berishvili E. Immunomodulatory properties of amniotic membrane derivatives and their potential in regenerative medicine. *Curr Diab Rep.* 2020 Jun 10; 20(8):31.
2. Hokmabad VR, Davaran S, Aghazadeh M, Rahbarghazi R, Salehi R, Ramazani A. Fabrication and characterization of novel ethyl cellulose-grafted-poly(ϵ -caprolactone)/alginate nanofibrous/macroporous scaffolds incorporated with nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering. *J Biomater Appl.* 2019 Mar; 33(8):1128-1144.
3. Purohit SD, Bhaskar R, Singh H, Yadav I, Gupta MK, Mishra NC. Development of a nanocomposite scaffold of gelatin-alginate-graphene oxide for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2019 Jul 15; 133:592-602.
4. Sahana TG, Rekha PD. Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering. *Mol Biol Rep.* 2018 Dec; 45(6):2857-2867.
5. Iglesias-Mejuto A, García-González CA. 3D-printed alginate-hydroxyapatite aerogel scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021 Dec; 131:112525.
6. Yang Y, Luo Z, Zhao Y. Osteostimulation scaffolds of stem cells: BMP-7-derived peptide-decorated alginate porous scaffolds promote the aggregation and osteo-differentiation of human mesenchymal stem cells. *Biopolymers.* 2018 Jul; 109(7):e23223.
7. Pereira HF, Cengiz IF, Silva FS, Reis RL, Oliveira JM. Scaffolds and coatings for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* 2020 Mar 2;31(3):27.
8. Ataie M, Shabani I, Seyedjafari E. Surface mineralized hybrid nanofibrous scaffolds based on poly(l-lactide) and alginate enhances osteogenic differentiation of stem cells. *J Biomed Mater Res A.* 2019 Mar; 107(3):586-596.
9. Tohamy KM, Mabrouk M, Soliman IE, Beherei HH, Aboelnasr MA. Novel alginate/hydroxyethyl cellulose/hydroxyapatite composite scaffold for bone regeneration: In vitro cell viability and proliferation of human mesenchymal stem cells. *Int J Biol Macromol.* 2018 Jun; 112:448-460.
10. Choe G, Oh S, Seok JM, Park SA, Lee JY. Graphene oxide/alginate composites as novel bioinks for three-dimensional mesenchymal stem cell printing and bone regeneration applications. *Nanoscale.* 2019 Dec 28; 11(48):23275-23285.
11. Wu S, Lei L, Bao C, Liu J, Weir MD, Ren K, et al. An injectable and antibacterial calcium phosphate scaffold inhibiting *Staphylococcus aureus* and supporting stem cells for bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021 Jan; 120:111688.
12. Aldana AA, Uhart M, Abraham GA, Bustos DM, Boccaccini AR. 14-3-3 ϵ protein-loaded 3D hydrogels favor osteogenesis. *J Mater Sci Mater Med.* 2020 Nov 3;31(11):105.
13. Liang T, Wu J, Li F, Huang Z, Pi Y, Miao G, Ren W, Liu T, Jiang Q, Guo L. Drug-loading three-dimensional scaffolds based on hydroxyapatite-sodium alginate for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A.* 2021 Feb;109(2):219-231.
14. Han SH, Cha M, Jin YZ, Lee KM, Lee JH. BMP-2 and hMSC dual delivery onto 3D printed PLA-Biogel scaffold for critical-size bone defect regeneration in rabbit tibia. *Biomed Mater.* 2020 Dec 12;16(1):015019.

15. Ansari S, Sarrion P, Hasani-Sadrabadi MM, Aghaloo T, Wu BM, Moshaverinia A. Regulation of the fate of dental-derived mesenchymal stem cells using engineered alginate-GelMA hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Nov;105(11):2957-2967.

INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS E POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM A PRÉ-ECLÂMPسيا

CORONAVIRUS INFECTION AND POSSIBLE ASSOCIATION WITH PRE ECLAMPSIA

Lívia V. Fabbri¹; Ana Paula V. dos S. Esteves².

¹Discente do curso de Medicina do UNIFESO – liviav.fabbri@hotmail.com. ² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: O diagnóstico de pré-eclâmpsia é definido, em gestantes com mais de 20 semanas de gestação que apresentam elevação da pressão arterial sistólica para ≥ 140 mmHg ou da pressão diastólica para ≥ 90 mmHg, aferidas em duas situações distintas. A proteinúria não é mais pré-requisito para o diagnóstico, caso haja outras lesões em órgãos-alvo. A pré-eclâmpsia é resultado da placentação anormal, porém suas alterações não se limitam à placenta, mas sim por uma endotelite generalizada. O Coronavírus, por sua vez, pode promover uma síndrome hiper-inflamatória, com tropismo do vírus às células do endotélio que também gera endotelite. É de grande importância a busca incansável por evidências científicas que possam trazer importantes melhorias no prognóstico e desfechos materno-fetais. **Objetivos:** Analisar evidências sobre a possível associação da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o surgimento de Pré-eclâmpsia ou de uma síndrome semelhante a Pré-eclâmpsia. **Métodos:** O presente artigo consiste em uma revisão de literatura sobre o impacto da infecção materna pelo Coronavírus e sua possível associação com o surgimento de Pré-eclâmpsia. Foram utilizadas as plataformas PubMed e LILACS no período de 2012 e 2022. **Resultados:** Ao término das buscas foram encontrados como resultado vinte e um artigos, contudo foram selecionados quinze artigos. **Conclusão:** Foi identificado uma síndrome semelhante a pré-eclâmpsia em pacientes infectadas pelo Coronavírus, sendo que cura da infecção para COVID-19 traria melhora clínica dos sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. Em contra partida, a Pré-eclâmpsia estabelecida pode ser um fator de risco para que ocorra a COVID-19 em suas formas graves. Esse quadro poderia ser justificado pela existência de manifestações em comum entre as duas patologias. **Descritores:** SARS-CoV-2, Pré-Eclâmpsia.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of preeclampsia is defined in pregnant women with more than 20 weeks of gestation who have an elevation of systolic blood pressure to ≥ 140 mmHg or diastolic pressure to ≥ 90 mmHg, measured in two different situations. Proteinuria is no longer

a prerequisite for diagnosis if there are other target organ damage. Pre eclampsia is the result of abnormal placentation, its changes are not limited to the placenta, but a generalized endothelitis. The Coronavirus, in turn, can promote a hyper-inflammatory syndrome, with tropism of the virus to endothelium cells that generates endothelitis. The relentless search for scientific evidence that can bring important improvements in maternal-fetal prognosis and outcomes is of great importance. **Aims:** Analyze evidence on the possible association of SARS-CoV-2 virus infection and the emergence of preeclampsia or a preeclampsia-like syndrome. **Methods:** The present article consists of a literature review on the impact of maternal infection with the Coronavirus and its possible association with the emergence of preeclampsia. The PubMed and LILACS platforms were used in the period of 2012 and 2022. Results: At the end of the search, twenty-one articles were found, however, fifteen articles were selected. **Conclusion:** A syndrome similar to pre eclampsia was identified in patients infected with the Coronavirus, and curing the infection for COVID-19 would bring clinical improvement of the signs and symptoms of pre eclampsia. On the other hand, established pre eclampsia can be a risk factor for COVID-19 to occur in its severe forms. This picture could be explained by the fact that the two pathologies have common manifestations. **Keywords:** SARS-CoV-2, Pre-eclampsia.

INTRODUÇÃO

A mortalidade materna é um problema de saúde pública e reflete a qualidade de vida e cuidados à saúde feminina. Cerca de 90% dos óbitos maternos são por causas evitáveis e 99% delas ocorrem em países em desenvolvimento, sendo reflexo do desamparo social às mulheres menos favorecidas e tendo relação às condições de vida.¹ Os transtornos hipertensivos na gestação são entidades que contribuem com quase 25% das mortes maternas diretamente ligada a fatores obstétricos, sendo a principal causa de morte materna no Brasil. Só a pré-eclâmpsia e eclampsia são responsáveis por cerca de 37% de todas as mortes obstétricas diretas. Esses dados nos indicam a potencial gravidade e letalidade dessas afecções.²

O diagnóstico de pré-eclâmpsia era definido a princípio, em gestantes com mais de 20 semanas de gestação que apresentavam elevação da pressão arterial sistólica para ≥ 140 mmHg ou da pressão diastólica para ≥ 90 mmHg, aferidas em duas situações distintas sendo a paciente previamente normotensa. Além disso, deveria estar presente uma proteinúria de 24 horas ≥ 300 mg, ou relação proteína: creatinina urinária de 0,3 g / g, ou então, +1 por tira reagente de urina caso os métodos quantitativos não pudessem ser utilizados. Atualmente a proteinúria não é mais pré-requisito para o diagnóstico dessa entidade caso haja outras lesões em órgãos-alvo como disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, trombocitopenia, alterações neurológicas e visuais. Podemos definir ainda pré-eclâmpsia grave como aquela que apresente um dos seguintes critérios: pressão arterial $\geq 160 / 110$ mmHg aferida em duas situações distintas; contagem plaquetária < 100.000 /mcl; AST e ALT com elevação de duas vezes o valor de referência ou dor persistente em quadrante superior direito ou em região epigástrica; elevação de creatinina sérica para $> 1,1$ mg / dl ($97,2 \mu\text{mol} / \text{l}$) o que indica insuficiência renal ou mesmo duplicação do valor de referência do

nível de creatinina sérica; edema agudo de pulmão; distúrbios visuais ou cerebrais recentes.³

Na gestação fisiológica o citotrofoblasto invade o miométrio e com isso as artérias espiraladas acabam por perder seu endotélio e grande parte de suas fibras musculares. O processo de remodelação arteriolar se inicia com 8 a 10 semanas, por meio dele ocorre modificação da decídua da camada muscular por células do trofoblasto. Por volta de 14 a 16 semanas gestacionais em uma segunda fase, essa substituição já atinge a porção miometrial do vaso. Desse modo, as artérias espiraladas acabam se tornando vasos de baixa resistência e pouco sensíveis as substâncias que gerem vasoconstricção.^{4,5} A principal causa da pré-eclâmpsia, apesar de sua fisiopatologia ser complexa, é a placentação anormal. Isso pode ser gerado por fatores genéticos em que genes interagem com sistema hemostático, cardiovascular e inflamatório. Também se percebe a influência de fatores imunológicos que se alteram e dificultam o reconhecimento da unidade fetoplacentária. Essas alterações levam à uma invasão aberrante das artérias espiraladas pelas células citotrofoblástica.⁴ Como consequência da deficiente remodelação vascular das artérias espiraladas a hipóxia local gera a produção de substâncias pro-inflamatórias, agregação plaquetária e alteração na síntese de prostaglandinas. Porém, as alterações da pré-eclâmpsia não se limitam à placenta, mas sim de forma sistêmica sendo caracterizada de uma endotelite generalizada em vários leitos vasculares e desequilíbrio de fatores angiogênicos.³

Por sua vez, as infecções causadas pelo vírus da SARS-CoV-2, é motivo de extrema preocupação devido seu alto poder de infectividade e sua facilidade de expansão geográfica. Em pacientes em geral, a infecção pelo vírus pode passar despercebidas ou repercutir em sintomas leves. Porém, 25% dos pacientes infectados podem ter uma progressão para quadros graves. As gestantes, constituem pacientes com desfechos ainda pouco compreendidos nesse processo de adoecimento. Embora muitas vezes os sintomas sejam semelhantes aos de não gestantes, deve ser considerado a possibilidade de complicações durante a gestação, parto e puerpério que podem ser potencialmente graves.⁵ O Coronavírus pode promover uma síndrome hiper-inflamatória, sendo descrita como uma “tempestade de citocinas”, além disso, há um tropismo do vírus às células do endotélio que gerar alterações na homeostase vascular por infectar diretamente as células endoteliais o que gera uma endotelite que em alguns casos pode ser sistêmica.⁶ Sendo assim, uma associação importante à infecção pelo Coronavírus é a pré-eclâmpsia, pela possibilidade de intercessão entre as duas fisiopatologias. Tendo em vista a vasta prevalência da pré-eclâmpsia, o seu consistente papel na mortalidade e morbidade materno-fetal, associada aos grandes desafios e de determinar os efeitos da infecção pelo vírus da COVID-19 sobre a implantação, desenvolvimento gestacional, trabalho de parto e desfechos materno-fetais, é de grande importância a busca incansável por evidências científicas que possam trazer modificações significativas na condução de casos de COVID-19 em gestantes, o que traria, assim, possíveis melhorias no prognóstico e desfechos materno-fetais.

OBJETIVOS

Primário

Analisar evidências sobre a possível associação da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o

surgimento de Pré-eclâmpsia ou de uma síndrome semelhante a Pré-eclâmpsia.

Secundário

Avaliar a influência da infecção pelo vírus da COVID-19 nos desfechos materno-fetais.

MÉTODOS

O presente artigo consiste em uma revisão de literatura sobre o impacto da infecção materna pelo Coronavírus nos desfechos maternos e sua possível associação com o surgimento de Pré-eclâmpsia. A fundamentação teórica foi realizada com base em artigos científicos indexados nas plataformas PubMed e LILACS.

Para resultado e discussão de dados a plataforma utilizada na seleção dos artigos será PubMed onde serão selecionados artigos que apresentem texto livre completo e texto completo, serão escolhidos artigos clinicalTrial, Meta-Analysis, Randomizes Controlled Trial, Review e Systematic Review, em inglês, português e espanhol, no período de 2012 a 2022. Para limitar a pesquisa os termos “SARS-COV-2” e “Pre eclampsia” serão combinados.

Será pesquisado ainda na plataforma LILACS onde serão utilizados para limitar a pesquisa os termos “COVID 19” e “Pré-eclâmpsia”.

RESULTADOS

Ao término das buscas foram encontrados como resultado vinte e um artigos, contudo foram selecionados quinze artigos visto que os demais incorporavam variáveis não condizentes com os objetivos do presente artigo. Cabe ressaltar os desafios para realização desse trabalho, devido a escassez de dados e incidências comparáveis em pacientes obstétricas, a constante mudança e incertezas no cenário mundial referente a pandemia de COVID-19 e a preponderância de artigos referentes a presente discussão que incluíram poucas pessoas em sua análise ou com baixo nível de evidência. O que evidencia a necessidade de maiores estudos e análises sobre o tema.

Alguns autores aventam a possibilidade de a gestante ser mais susceptível à infecção pelo Coronavírus. A gestação está associada a um estado de leucocitose fisiológica com neutrofilia. Porém, em uma revisão retrospectiva que analisou 55 gestantes, pode ser observado a menor contagem de linfócitos em pacientes com SARS-CoV-2 em comparação a controles, podendo a linfopenia ser um marcador confiável para progressão da doença nessa população.⁷ Têm-se considerado, ainda, a possibilidade de transmissão transplacentária do Coronavírus. Foi relatado no Hospital Clínico Universitário Lozano Blesa, um caso de recém-nascidos gêmeos dicoriônicos e diamnióticos que nasceram de mãe positiva para COVID-19 em que o PCR nasofaríngeo de ambos os recém nascidos foi positivo para a doença. A paciente em questão apresentou febre e alterações da pressão arterial evoluindo para pré-eclâmpsia grave. Essa gestante em questão, apresentava infiltrado bilateral à radiografia e necessitou de oxigenioterapia e em 24h de pós-parto acabou por evoluir com síndrome HELLP. Segundo o autor a piora hematológica se deve a infecção pelo Coronavírus. O mesmo ainda refere a possibilidade de existência de uma síndrome semelhante a pré-eclâmpsia induzida pela SARS-CoV-2.⁸

Portanto, tem-se aventado a existência de uma síndrome semelhante a pré-eclâmpsia. Em um estudo foi constatado que gestantes com COVID-19 grave adquiriram manifestações clínicas semelhantes à pré-eclâmpsia e que foram distinguidas pelos níveis de biomarcadores que incluíam tyrosina quinase e fator de crescimento placentário. Foi observado que a evolução dessas pacientes poderia ser associada a infecção pelo Coronavírus, pelo surgimento de um estado pro inflamatório que era seguido de disfunção endotelial sistêmica e por fim, a pré-eclâmpsia.⁹

Em uma revisão sistemática, na qual foram analisados 26 estudos o que compõe mais de 700.000 mulheres, relataram associações causais entre a infecção pelo Coronavírus durante a gravidez e o risco de pré-eclâmpsia. A grande maioria (exceto um) dos artigos demonstrou maior frequência de pré-eclâmpsia em pacientes que apresentavam COVID-19, em formas sintomáticas ou não, se comparadas às que não possuíam a doença. Podendo ser concluído ao final dessa análise que durante a gestação há 62% de chance de se desenvolver pré-eclâmpsia quando se apresenta SARS-CoV-2. Além, disso haveria ainda um aumento significativo na possibilidade das pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia em complicar com eclâmpsia e síndrome HELLP.¹⁰

Em uma revisão sistemática de literatura que analisou 19 estudos sobre o tema, em que 91,8% das mulheres que apresentaram pneumonia por Coronavírus, 16,2% dos casos desenvolveram pré-eclâmpsia.¹¹ Porém, cabe ressaltar a necessidade de se analisar com cautela os dados, pelo pequeno número de casos avaliados, carecendo de maiores análises e estudos.

A infecção pelo Coronavírus demonstra aparentemente estar associada a diversos desfechos desfavoráveis na gravidez, estando não só associada a síndromes hipertensivas da gestação. Também foi observado a grave associação da COVID-19 com o nascimento prematuro, alguns desse risco associado ao surgimento de pré-eclâmpsia, embora a infecção pelo vírus também possa causar respostas inflamatórias sistêmicas importantes envolvidas no nascimento pré-termo.⁹

Em uma revisão sistemática de literatura e uma metanálise, foi descrito risco aumentado de pré-eclâmpsia assim como nascimento prematuro, natimortos entre pessoas que apresentavam o vírus se comparada às que não o tinham contraído. Em outras duas metanálises resultados semelhantes foram encontrados. Ainda assim, em um estudo de Coorte multinacional foi também concluído que grávidas com COVID-19 tinham maior risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

Em um estudo observacional que incluía 1219 gestantes com teste positivo para COVID-19, entre aquelas que apresentavam doença grave, houve aumento de distúrbios hipertensivos da gravidez. O que poderia sugerir uma possível intercessão entre a SAR-CoV-2 complicada e distúrbios hipertensivos específicos da gestação.¹²

Pode-se estabelecer ainda a relação do surgimento de pré-eclâmpsia e SARS-CoV-2 com alguns fatores de risco prévios. Em uma metanálise realizada em 2019, que incluiu 192 estudos, foi avaliado que o aumento da idade materna, IMC aumentado, hipertensão, diabetes prévia e pré-eclâmpsia tinham maior risco de apresentar quadros mais graves de COVID-19 durante a gravidez, estando associado a complicações graves como internação em terapia intensiva, ventilação invasiva, morte materna e prematuridade, sendo ainda os seus filhos mais propensos a serem internados em unidades neonatais.¹³

Em um relato de caso de uma gestação gemelar, em que a paciente com 31 semanas

gestacionais apresentava mialgia, icterícia e desconforto abdominal. A paciente não se queixava de sintomas gripais. Apresentava ainda níveis pressóricos e saturação de oxigênio dentro da normalidade. Ao analisar seu USG Doppler manifestava centralização de um dos gêmeos. Seu laboratório: plaquetas de 218,000 mm³, ALT 558 IU e creatinina 2.3 mg/dl. Foi aventado então a hipótese de síndrome HELLP parcial, sendo realizada cesariana. Após o parto a paciente apresentou desconforto respiratório leve e PCR/SWAB positivos para COVID-19. Pode-se sugerir que a intercessão da fisiopatologia das doenças em questão poderia ter sido causa do comprometimento materno descrito no caso. Admite-se que a trombocitopenia em pacientes com SARS-CoV-2 é multifatorial assim como ocorre na síndrome HELLP e pré-eclâmpsia.¹⁴

DISCUSSÃO

Bases Fisiopatológicas

Embora as alterações fisiológicas e imunológicas da gestação possam gerar susceptibilidade a se ter COVID-19, existem dados limitados para se fazer essa correlação.^{12,15} Porém, há evidências de que o Coronavírus pode infectar o sinciciotrofoblasto e ativar respostas inflamatórias em placentas de mulheres com um resultado positivo no PCR.^{5,10} Estudos descrevem a existência de intervilosite nas placentas de mães com Coronavírus, o que estaria associado a prognósticos desfavoráveis.⁸ Além disso, sabe-se que tanto a pré-eclâmpsia quanto infecções por COVID-19 são doenças da microcirculação que causam alteração no endotélio vascular. Portanto, ambas as afecções podem gerar um estado pró-trombótico causando lesão endotelial. Essas características podem levar ao sinergismo gerando alterações no sistema renina-angiotensina e aldosterona. Dessa forma, pode-se sugerir que a presença de COVID-19 na gestação possa gerar uma doença semelhante a pré-eclâmpsia em pacientes infectadas com fatores de risco para tal doença.¹⁵

Alterações imunológicas da gestação:

Durante a gestação ocorrem alterações imunológicas no organismo materno que são necessárias para o bom desenvolvimento fetal. Na gestação, há o predomínio da via TH2 em detrimento à TH1 de células TCD4+. As células TH1 aumentam a resposta celular pela ativação de células como macrófagos, linfócitos T citotóxicos e NK. Já a via TH2 coordena a resposta humoral pela ativação de basófilos e eosinófilos. Essas mudanças trazem implicações desfavoráveis. As células NK estão reduzidas. Sabe-se que elas desempenham um papel crítico no sistema imune inato e estão ligadas a uma recuperação mais rápida. A progesterona, que tem aumento na circulação materna durante a gestação, mostra diminuir os níveis de anticorpos específicos ao vírus da Influenza A, bem como células TCD8+, o que teoricamente também poderia estar associado também a resposta ao vírus da COVID-19.¹⁶

Enzima conversora de Angiotensina:

Um estudo sugeriu que há o risco duas vezes maior de se ter distúrbios hipertensivos da gravidez em pacientes com COVID-19. Isso seria em consequência da modulação mediada pelo Coronavírus na expressão de ACE2 placentária.¹⁷

Demonstrou-se que a infecção pelo SARS-Cov-2 leva a uma alteração no sistema renina-

angiotensina e na vasoconstrição vinculada a receptores das enzima conversora de angiotensina 2.⁹ Há o aumento da Enzima conversora de angiotensina 2 na circulação de gestantes. Sabe-se que as proteínas de pico do vírus das COVID-19 se ligam a essa enzima para adentrar a célula do hospedeiro.^{16,19}

Antígeno Leucócito Humano:

Alguns genes são importantes para que o feto seja “tolerado” imunologicamente no organismo materno. Um gene de importância é o HLA-G detectado em células fetais na junção materno-fetal, esse gene contém um domínio conhecido pela capacidade de inibir a atividade de células NK e induzir morte de Linfócitos T o que poderia trazer aumento na susceptibilidade a infecção pelo Coronavírus.¹⁷

A pré-eclâmpsia no SARS-CoV-2

Foram descritas manifestações neurológicas na população não obstétrica durante a infecção pelo Coronavírus em que incluíam, tontura, cefaleia, alteração do nível de consciência, ataxia e convulsões. Em um estudo na China, observou-se que dos 214 pacientes avaliados, 36,4% apresentaram alterações neurológicas. Com essa considerável porcentagem de pacientes com sintomas neurológicos na população em geral, seria razoável, considerar o surgimento de alterações em gestantes levando à maiores atenções quanto ao risco de eclâmpsia.⁷

A COVID-19 aparentemente pode “imitar” a pré-eclâmpsia em especial no início da gravidez. Em contra partida, a Pré-eclâmpsia estabelecida pode ser um fator de risco para que ocorra a COVID-19 em suas formas graves.¹⁷ É sugerido que na verdade possa existir uma entidade semelhante à pré-eclâmpsia em mulheres com COVID-19 grave.^{15,17,18} Essa patologia cursa hipertensão, proteinúria associada ou não a plaquetopenia, elevação de transaminases e má adaptação placentária. Foi avaliado que a cura da infecção para COVID-19 traria melhora clínica dos sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. Nesse sentido, a COVID-19 poderia reproduzir o padrão inflamatório característico da pré-eclâmpsia.¹⁸

Foi identificado a presença de uma síndrome semelhante a pré-eclâmpsia em gestante admitidas na UTI com pneumonia grave por COVID-19. Exames como índice de pulsatilidade da artéria uterina pelo Ultrassom Doppler, sFLT-1 e PlGF que geralmente estão alterados na pré-eclâmpsia, estavam sem alterações. Esse achado corrobora que infecção grave pelo Coronavírus pode produzir sintomas e sinais similares aos da pré-eclâmpsia, porém, na ausência de defeito na placentação de forma clássica. Ocorre ainda o desaparecimento dos sintomas, após a melhora clínica da infecção viral.¹⁹ Cabe ressaltar que essas considerações carecem de melhores estudos e avaliações, uma vez que são proposições embasadas em estudos com número limitado de casos.

Porém, é sabido que há uma fisiopatologia comum entre a Pré-eclâmpsia e COVID-19 que é a lesão endotelial.¹⁸ A pré-eclâmpsia é um fenômeno que cursa com Disfunção celular endotelial sistêmica pela placentação anormal. Uma manifestação em comum e potencializada nas duas patologias, é formação de uma inflamação global gerando aumento de citocinas pró-inflamatórias e diminuição de citocinas anti-inflamatórias.¹⁷ A inflamação e liberação de fatores angiogênicos e inflamatórios na circulação, levam a disfunção endotelial. Na infecção pelo Coronavírus, a disfunção endotelial de forma sistêmica da pré-eclâmpsia reduz o bloqueio da

entrada de células imunes no pulmão, o que acarreta uma inflamação pulmonar excessiva levando a piores desfechos.^{17,18}

Os marcadores angiogênicos e antigênicos específicos de Pré-eclâmpsia (como sFLT-1 e PlGF) parecem não ter alterações nas suas concentrações pela tempestade de citocinas e alterações endoteliais promovidas exclusivamente pela COVID-19, mesmo na presença de uma síndrome similar a pré-eclâmpsia.¹⁹

Na pré-eclâmpsia ocorre aumento de PAI-1, tendo o sistema fibrinolítico papel importante na sua fisiopatologia, assim como na COVID-19 que está ligado a alterações trombogênicas com aumento do D-dímero e trombocitopenia leve. Os NETs estão também associados à patogênese de pré-eclâmpsia gerando vasculite materna, hemorragia na interface materno-fetal e necrose decidual, assim como danos endoteliais da COVID-19 causando trombose imuno mediada gerando manifestações de SARS-CoV-2 grave. Outra associação grave entre a pré-eclâmpsia e COVID-19 são anticorpos antifosfolípidos que é um fator de risco importante para pré-eclâmpsia e está elevado em mais da metade dos casos de COVID-19. Esse anticorpo gera uma atividade pró-coagulante ao interagir com fatores de coagulação.¹⁷

Pré-eclâmpsia e Coinfecção HIV e Coronavírus

A África do Sul é um local com o maior número de pacientes convivendo com HIV assim como elevados índices de pacientes que desenvolvem Pré-eclâmpsia. Ambas as patologias apresentam alterações imunológicas. O sinergismo entre essas patologias apresentaria uma imunidade celular reduzida e uma resposta imune exacerbada respectivamente. Esse quadro levaria a se presumir que essas respostas imunológicas conflitantes poderiam neutralizar a infecção grave pelo Coronavírus. Porém, pouco se sabe sobre essa associação, carecendo de mais estudos para obter melhores conclusões.²⁰ Cabe ressaltar a importância de novas pesquisas investigando a funcionalidade de microRNAs, no sinergismo SARS-CoV-2, pré-eclâmpsia e infecção pelo HIV tendo em vista que podem trazer melhores tratamentos na linha de cuidado dessas gestantes. MicroRNAs são sequências genéticas que não são codificadoras, sua função é de silenciamento de RNA e regulação da expressão genética. Estão presentes em uma grande parte de genes que controlam atividades biológicas. Os microRNAs estão ligados ao desequilíbrio anti-angiogênico na pré-eclâmpsia e apresenta capacidades anti-virais na coinfecção HIV e Coronavírus.²⁰

CONCLUSÕES

Desde o surgimento da pandemia, muito tem se questionado sobre o efeito da SARS-CoV-2 durante a gestação. A gestação é constituída por um conjunto de alterações fisiológicas e imunológicas que podem gerar susceptibilidade ao Coronavírus, porém, ainda existem dados limitados para se fazer essa correlação. Existe ainda a possibilidade de transmissão transplacentária do Coronavírus, o que poderia trazer infecção fetal assim como alterações placentárias. A infecção pelo Coronavírus demonstra aparentemente estar associada a diversos desfechos desfavoráveis na gravidez.

Foi identificado uma síndrome semelhante a pré-eclâmpsia em pacientes infectadas

pelo Coronavírus, sendo que cura da COVID-19 traria melhora clínica dos sinais e sintomas de pré-eclâmpsia. Em contra partida, a Pré-eclâmpsia estabelecida pode ser um fator de risco para que ocorra a COVID-19 em suas formas graves. Esse quadro poderia ser justificado pelo fato de manifestações em comum entre as duas patologias poder potencializar a formação de uma inflamação global gerando aumento de citocinas pró-inflamatórias e diminuição de citocinas anti-inflamatórias o que levaria a disfunção endotelial sistêmica. Os marcadores específicos de Pré-eclâmpsia (como sFLT-1 e PIGF) parecem não sofrer alterações nas suas concentrações pela tempestade de citocinas e alterações endoteliais promovidas exclusivamente pela COVID-19, mesmo na presença de uma síndrome similar a pré-eclâmpsia, o que poderia reafirmar a hipótese da existência de uma síndrome similar a pré-eclâmpsia. Cabe ressaltar, a necessidade da coleta contínua de dados sobre os efeitos da infecção do Coronavírus em pacientes obstétricas, pelo potencial risco de gravidade desse sinergismo.

REFERÊNCIAS

1. Viana RC, Novaes MRCG, Calderon IMP. Mortalidade Materna. Uma Abordagem Atualizada. *Comun Ciên Saúde*. 2011;22: 141-52.
2. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. A Mortalidade Materna nas Capitais Brasileiras. Algumas Características e Estimativa de um Fator de Ajuste. *Rev Bras de Epidemiol*. 2004;7(4): 449-60
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia. Pathogenesis, Novel Diagnostics and Therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5): 275-89.
4. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7: 467-74.
5. Silva GAS, da Silva SP, da Costa MAS, da Silva AR, Alves RRV, Tenório FCAM, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 Infections in Pregnancy and Fetal Development. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(10): 101846.
6. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, Endothelial Injury and Complement-Induced Coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1): 46-64
7. Syeda S, Baptiste C, Breslin N, Gyamfi-Bannerman C, Miller R. The clinical course of COVID in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2020;44(7): 151284.
8. Abadía-Cuchí N, Ruiz-Martínez S, Fabre M, Mateo P, Sienes MR, Faci PV, et al. SARS-CoV-2 Congenital Infection and Pre-Eclampsia-Like Syndrome in Dichorionic Twins. A Case Report and Review of the Literature. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2): 370-72
9. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The Impact of COVID-19 on Pregnancy Out Comes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *CMAJ*. 2021;193(16): E540-48.
10. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(1): 68-89.e3.
11. Mascio DD, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Out Come of Coronavirus

- Spectrum Infections (SARS, MERS, COVID-19) During Pregnancy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2): 100107.
12. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An Update On COVID-19 And Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2): 177-86.
 13. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical Manifestations, Risk Factors, and Maternal and Perinatal Out Comes of Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy. Living Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*. 2020;370: m3320.
 14. Braga LFB, Sass N. Coronavirus 2019, Thrombocytopenia and HELLP Syndrome. Association or Coincidence? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(10):669-71.
 15. Ahmed I, Eltaweel N, Antoun L, Rehal A. Severe Pre-Eclampsia Complicated by Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy, HELLP Syndrome and Acute Kidney Injury Following SARS-CoV-2 Infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8): e237521.
 16. Rangchaikul P, Venketaraman V. SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy With Delta Variant Considerations. *Infect Dis Rep*. 2021;13(4): 993-1008.
 17. Agostinis C, Mangogna A, Balduit A, Aghamajidi A, Ricci G, Kishore U, et al. COVID-19, Pre-Eclampsia, and Complement System. *Front Immunol*. 2021;12: 775168.
 18. Marín R, Pujol FH, Rojas D, Sobrevia L. SARS- CoV-2 Infection and Oxidative Stress in Early-On Set Preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(3): 166321.
 19. Govender R, Moodley J, Naicker T. The COVID-19 Pandemic. An Appraisal of its Impacton Human Immunodeficiency Virus Infection and Pre-Eclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(2): 9.
 20. Abel T, Moodley J, Naicker T. The Involvement of MicroRNAs in SARS-CoV-2 Infection Comorbid with HIV-Associated Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(4): 20.

UTILIZAÇÃO DO ROCURONIO COMO BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR PROFUNDO NA TÉCNICA CIRÚRGICA DE VIDEOLAPAROSCOPIA

*USE OF ROCURONIUM AS A DEEP NEUROMUSCULAR BLOCKER IN
VIDEOLAPAROSCOPIC SURGICAL TECHNIQUE*

Felipe M. da R. Morelli¹; Daniel N. Medeiros².

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, tccmed@unifeso.edu.br.

RESUMO:

Introdução: A obtenção do bloqueio neuromuscular profundo tem apresentado impacto clínico positivo no pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia segundo a literatura, sendo que o Rocuronio se destaca como droga utilizada pela sua capacidade de se ligar ao receptor nicotínico de acetilcolina. **Objetivo:** Descrever os efeitos clínicos positivos pós-operatórios da utilização do Rocuronio como promotor do bloqueio neuromuscular profundo, na técnica cirúrgica de videolaparoscopia. **Métodos:** O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura (RIL) realizada através de busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, no período entre 2014 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis em texto completo e online. **Resultados:** Foram encontrados 169 artigos na literatura, sendo 50 na base de dados SciELO, 63 na base dados Lilacs, 28 na Pubmed e 28 no Google Acadêmico. Foram excluídos da amostra 10 artigos duplicados, 50 que não foram indexados no período entre 2014 e 2021 e 103 que não faziam relação com o tema em questão. Após a leitura completa dos pré-selecionados e a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram escolhidos 6 artigos como amostra final para elaboração deste trabalho. **Conclusões:** A utilização do Rocuronio como BNM profundo tem apresentado bons resultados clínicos nos pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, apresentando efeitos clínicos positivos, como: efeitos anti-inflamatórios mais profundos em comparação ao bloqueio padrão, maior segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de danos teciduais, além de exigir menores pressões de insuflação peritoneais e assim minimizar efeitos indesejados, como a dor. Como efeitos positivos pós operatórios, pode-se citar: menos infecções e redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia. **Descritores:** Anestesiologia; Rocuronio; Videolaparoscopia; Bloqueador neuromuscular.

ABSTRACT:

Introduction: Obtaining deep neuromuscular blockade has shown good clinical results in the postoperative period of Videolaparoscopy surgeries, where Rocuronium stands out as a drug used for its ability to bind to the nicotinic acetylcholine receptor, contributing to inflammatory signaling and promoting better recovery both in the post anesthetic and in the postoperative period. **Objective:** To describe the positive postoperative clinical effects of the use of Rocuronium as a deep neuromuscular blocker in the surgical technique of Videolaparoscopy. **Methods:** The study is an integrative literature review carried out through a search for publications indexed in the electronic databases: SciELO, Lilacs, Pubmed and Google academic, in the period between 2014 and 2021, in Portuguese, English and Spanish, available at full text and online. **Results:** After searching using the descriptors, 169 articles were recognized, 50 in the SciELO database, 63 in the Lilacs database, 28 in Pubmed and 28 in Google Scholar. 10 duplicate articles were excluded from the sample, 50 that were not indexed in the period between 2014 and 2021, 103 that were not related to the topic in question. After a complete reading of the pre-selected ones and the application of the eligibility criteria, 6 articles were chosen as a final sample for the elaboration of this work. **Conclusions:** The use of Rocuronium as deep NMB has shown good clinical results in the postoperative period of videolaparoscopy surgeries, presenting positive clinical effects, such as: deeper anti-inflammatory effects compared to the standard block, greater intraoperative safety, completely preventing any movement of the patient (contraction, coughing or contraction of the abdominal muscles) and thus reducing the risk of tissue damage, in addition to requiring lower peritoneal insufflation pressures and thus minimizing unwanted effects such as pain. As positive postoperative effects, we can mention: fewer infections and a reduction in the rate of unplanned readmissions within 30 days after surgery. **Keywords:** Anesthesiology; Rocuronium; Videolaparoscopy; Neuromuscular blocker.

INTRODUÇÃO

O início da utilização dos bloqueadores neuromusculares (BNM) teve início na década de 1940, revolucionando a forma de se manejar as vias aéreas, garantindo imobilidade dos pacientes e melhorando o campo operatório¹.

A utilização destes fármacos justificam-se pela necessidade de induzir uma paralisia muscular total, fazendo com que todo e qualquer movimento feito pelo paciente seja evitado, prevenindo intercorrências durante a cirurgia². Além disso, sua utilização facilita a intubação endotraqueal e otimiza as condições cirúrgicas³, com menores pressões de insuflação peritoneais, minimizando os efeitos indesejados do aumento da pressão intra abdominal⁴.

Os BNM são utilizados em larga escala na prática anestésica, pois além de promoverem melhores condições cirúrgicas, promovem maior segurança para a realização de procedimentos médicos, como intubações traqueais¹.

A cirurgia robótica encontra-se em constante evolução e cada vez mais envolve procedimentos complexos em um espaço físico limitado⁵. A videolaparoscopia apresenta inúmeras vantagens, como: menor dor no pós-operatório, melhores resultados estéticos devido a pequenas

incisões, rápido retorno às atividades diárias, redução nos dias de internação, menor sangramento intra-operatório, menos complicações pulmonares no pós-operatório, menos infecção de ferida operatória, menor desarranjo metabólico no pós-operatório e consequentemente, redução de custos⁶. Adicionalmente, é importante que se busque mecanismos para se obter boas condições cirúrgicas com as menores pressões de insuflação peritoneais possíveis, de modo a minimizar seus efeitos colaterais indesejados do aumento da pressão intraabdominal, sejam eles hemodinâmicos, respiratórios e/ou renais⁷.

Segundo Pinheiro¹, os BNM visam garantir a interrupção temporária da transmissão do potencial de ação através da junção neuromuscular esquelética, interagindo assim com os receptores colinérgicos e promovendo alterações eletrofisiológicas.

Por essa razão torna-se extremamente necessário o conhecimento de alternativas que busquem melhorar as condições de trabalho cirúrgico para que o profissional possa atuar de forma segura e eficaz⁵.

Os BNMs são capazes de bloquear vários (sub) tipos do receptor nicotínico de acetilcolina; esses subtipos são expressos em macrófagos e estão envolvidos na via anti-inflamatória nicotínica. Assim sendo, o bloqueio neuromuscular (BNM) profundo pode apresentar efeitos anti-inflamatórios mais profundos na configuração perioperatória, em comparação ao bloqueio padrão⁸.

Para Pinheiro¹, devido as alterações eletrofisiológicas promovidas pelos BNMs, a inibição do potencial de ação garante o relaxamento da musculatura esquelética, sem a necessidade da administração de altas doses de agentes anestésicos inalatórios ou venosos.

Apesar do exposto, ainda existe uma controvérsia sobre a profundidade necessária do BNM para que se alcance as condições ideais de trabalho cirúrgico e de que forma isso contribui para que se obtenha um melhor desfecho, inclusive no pós operatório.

De acordo com a literatura, a obtenção BNM profundo tem apresentado bons resultados clínicos nos pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, pois segundo⁹ Fanelli et al., este é capaz de melhorar a segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de que algum instrumento cirúrgico cause danos aos músculos intra-abdominais.

Para Honing et al.,⁵, o BNM profundo apresenta melhores resultados pós operatórios, como: menos infecções, redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia; além de efeitos benéficos intraoperatórios, como menor incidência de movimentos bruscos durante o procedimento, consequentemente reduzindo o dano tecidual.

Os BNM classificam-se em despolarizantes e não despolarizantes, onde os despolarizantes têm como característica, produzir bloqueio de fase I, que por sua vez é marcado por apresentar fasciculações musculares seguidas de relaxamento, ausência de fadiga à estimulação tetânica ou TOF, ausência de potencialização pós-tetânica (PPT) e potencialização do bloqueio pelo uso de inibidores da acetilcolinesterase; e os não despolarizantes, que produzem bloqueio de fase II, caracterizado por ausência de fasciculações, fadiga durante estimulação tetânica ou TOF, presença de PPT, potencialização por BNMD e antagonismo por fármacos inibidores da acetilcolinesterase¹.

Dentre as drogas utilizadas para o BNM profundo, destaca-se o Rocuronio, um BNM não despolarizante que promove uma melhor recuperação tanto no pós anestésico, quanto no pós operatório, devido à sua capacidade de se ligar ao receptor nicotínico de acetilcolina, contribuindo para a sinalização inflamatória^{9,10}.

O Rocuronio é um aminoesteróide, que possui menor potência e início de ação mais rápido, por isso, é considerado o fármaco de escolha para indução em sequência rápida. Uma dose de 0,6 mg/kg, pr exempl, é capaz de garantir condições adequadas para a realização de intubação traqueal, em aproximadamente 60 segundos. Sua eliminação é feita pela bile e pela urina, de forma inalterada, isso quer dizer que administração em pacientes com insuficiência renal pode acarretar um bloqueio neuromuscular mais prolongado. O Rocuronio não é capaz de produzir efeitos que comprometam a função cardiovascular, mesmo em doses elevadas, devido a sua propriedade de não liberar histamina¹.

Tudo considerado, o presente trabalho visa descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, a fim de fornecer subsídios para que os profissionais da área possam fazer uma escolha assertiva sobre a melhor conduta a ser preconizada.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia.

Objetivos secundários

- Apresentar os resultados da utilização do BNM profundo em comparação ao BNM padrão;
- Determinar os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que segundo Mendes et al.,¹¹, configura-se como uma metodologia que permite sintetizar o conhecimento sobre determinado tema, fornecendo informações baseadas em resultados de pesquisas para a prática clínica, além de identificar lacunas de conhecimento e contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

Ainda para o autor, a RIL consiste na execução de 6 etapas: 1) elaboração da questão norteadora, 2) busca e seleção dos estudos; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método.

Elaboração da questão norteadora:

“Quais são os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio para a obtenção do profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia?”

Procedimentos de busca e seleção dos estudos:

Esta RIL foi realizada através da busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, durante o período de abril a junho de 2022 e utilizando os descritores: “Anestesiologia”; “Rocuronio”; “Videolaparoscopia” e “Bloqueador neuromuscular” em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Para sua elaboração, foram selecionados estudos que abordassem a utilização de BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, demonstrando seus efeitos clínicos positivos pós operatórios.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos indexados nas bases de dados supracitadas no período entre 2014 e 2021, disponíveis em texto completo e online, nos idiomas português, inglês e espanhol; e que fizessem relação com o tema em questão.

Foram excluídos da busca, publicações indisponíveis em texto completo e online, em outros idiomas que não os supracitados, fora do intervalo anteriormente disposto e que não fizessem relação com o tema em questão.

Extração de dados, avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão, síntese dos resultados (quadro) e apresentação do método:

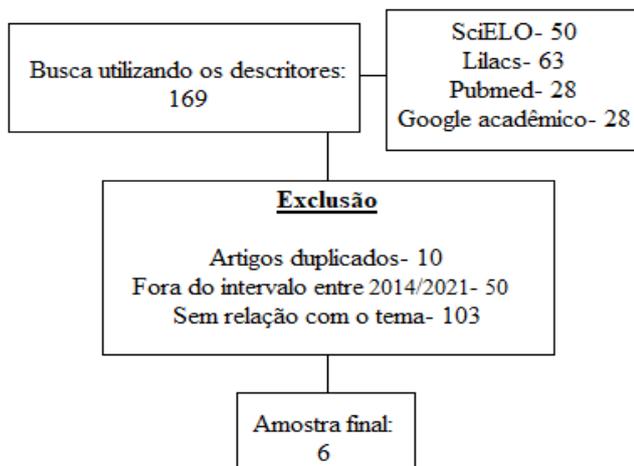
Primeiramente foram lidos os títulos e resumos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos foram lidos na íntegra para extração de dados e elaboração do quadro de resultados para posterior análise e discussão.

RESULTADOS

Após a busca utilizando os descritores supracitados, foram reconhecidos 169 artigos, sendo 50 na base de dados SciELO, 63 na base dados Lilacs, 28 na Pubmed e 28 no Google Acadêmico. Foram excluídos da amostra 10 artigos duplicados, 50 que não foram indexados no período entre 2014 e 2021 e 103 artigos que não faziam relação com o tema em questão.

Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi selecionada a amostra final de 6 artigos para elaboração desta revisão integrativa, ilustrada abaixo pelo fluxograma da figura 1.

Figura 01- Fluxograma da amostra final de artigos



Fonte: O autor, 2022.

Os estudos foram lidos na íntegra e os dados distribuídos em um quadro de análise contendo: Autor e ano, metodologia, amostra, intervenção e desfecho, conforme mostra o quadro abaixo:

Quadro 01- Síntese dos estudos selecionados

Autor e ano	Metodologia	Amostra	Intervenção	Desfecho
Topçu et al., (2014)	Estudo prospectivo randomizado e controlado.	150 pacientes submetidas a laparoscopia ginecológica com diferentes pressões de insuflação abdominal.	54 pacientes no grupo de pressão baixa de 8 mmHg (GPB), 45 no grupo de pressão padrão de 12 mmHg (GPP) e 51 no grupo de pressão alta de 15 mmHg (GPA), onde a dor visceral e a dor visceral referida foram avaliadas 6, 12 e 24 h após a cirurgia usando uma escala analógica visual (VAS).	A dor apresentou-se menor na pressão de insuflação baixa em comparação com a pressão de insuflação padrão e alta após cirurgia laparoscópica.

Madsen et al., (2015)	E s t u d o cruzado cego randomizado.	14 pacientes submetidos à laparoscopia.	Os pacientes foram randomizados para BNM profundo e sem BNM no pneumoperitônio 8 e 12 mmHg ambos. Além disso, foram avaliadas as condições cirúrgicas durante a sutura da fâscia abdominal usando uma escala de classificação subjetiva de 4 pontos. O BNM profundo foi estabelecido com Rocuronio e revertido com Sugamadex.	O uso de BNM profundo aumentou o espaço cirúrgico além de melhorar as condições cirúrgicas na sutura da fâscia abdominal.
Madsen et al., (2017)	E s t u d o duplo cego randomizado.	128 pacientes submetidos à laparotomia superior eletiva.	Os pacientes foram randomizados para BNM profundo contínuo (infusão de Rocuronio 2 mg/ml) ou BNM padrão (bolus de 10mg de Rocuronio ou aumento da profundidade da anestesia). As condições cirúrgicas foram avaliadas usando uma escala de classificação subjetiva de 5 pontos a cada 30 minutos.	O BNM profundo em comparação ao BNM padrão resultou em melhores classificações de condições cirúrgicas.

<p>Honing et al., (2021)</p>	<p>Ensaio multicêntrico internacional de estratégia duplo-cego, randomizado e controlado.</p>	<p>922 pacientes com planejamento cirúrgico eletivo (cirurgia laparoscópica ou robótica).</p>	<p>Os pacientes foram randomizados para BNM profundo (contagem pós-tetânica 1–2 contrações musculares) ou BNM padrão (administração de relaxante muscular em dose única na indução e repetida apenas se justificado pela equipe cirúrgica).</p>	<p>Com o estudo, pôde-se observar que o BNM profundo melhora a exposição cirúrgica durante a cirurgia laparoscópica, relaxando totalmente os músculos abdominais e diafragmáticos, evitando qualquer movimento súbito e inesperado do paciente durante o procedimento, além de possuir efeitos anti-inflamatórios mais profundos.</p>
<p>Da Silva; Gomeza (2021)</p>	<p>Estudo prospectivo observacional.</p>	<p>85 pacientes onde em 43 deles foi administrado cisatracúrio e em 42 Rocuronio.</p>	<p>Os pacientes foram avaliados quanto a incidência de BNM residual e BNM tardio na sala de recuperação pós anestésica com a utilização das duas drogas.</p>	<p>Não houve diferença significativa na incidência de BNM residual e BNM tardio nos pacientes que receberam cisatracúrio ou Rocuronio.</p>

P a l , Gogia e M e h r a (2020)	Relatos de casos clínicos.	20 pacientes s u c e s s i v o s s u b m e t i d o s a t i m e c t o m i a robótica em que foi administrado Rocuronio como BNM profundo.	O bloqueio neuromuscular foi obtido com atracúrio empregando-se doses incrementais de 0,1 mg/ kg. A TOF foi monitorada durante toda a cirurgia e dose adicional de 0,05 mg/kg de atracúrio era repetida quando o valor da TOF atingia três ou mais.	O bloqueio neuromuscular com atracúrio permitiu um relaxamento muscular completo, o que se essencial para a segurança da cirurgia, devido à proximidade do sítio cirúrgico às estruturas p e r i c á r d i c a s importantes.
---	-------------------------------	---	--	---

Fonte: O autor, 2022.

DISCUSSÃO

O presente artigo teve como objetivo descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, bem como apresentar os resultados de sua utilização em comparação ao BNM padrão. Os BNM fazem interação com os receptores colinérgicos e dessa forma promovem alterações eletrofisiológicas que são capazes de interromper o potencial de ação, garantindo o relaxamento da musculatura esquelética sem precisar administrar doses altas de agentes anestésicos¹.

O bloqueio neuromuscular profundo tem sido cada vez mais utilizado em procedimentos cirúrgicos laparoscópicos, onde tem demonstrado benefícios consideráveis aos pacientes¹². Dentre estes benefícios, pode-se citar: menos infecções, redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia, menor incidência de movimentos bruscos durante um procedimento, consequentemente reduzindo o dano tecidual⁵. Corroborando com esta afirmação, está o estudo realizado por Madsen et al.,¹³, onde o BNM profundo resultou em melhores classificações de condições cirúrgicas, quando comparado ao BNM padrão. No estudo realizado por Honing et al.,⁵, foi possível observar que o BNM profundo melhorou a exposição cirúrgica durante a cirurgia laparoscópica, relaxando totalmente os músculos abdominais e diafragmáticos, evitando qualquer movimento súbito e inesperado do paciente durante o procedimento. Assim como Pal, Gogia e Mehra¹⁴, ao relatar 20 casos clínicos de pacientes submetidos a timentomia robótica em que foi administrado Rocuronio como BNM profundo, afirmaram que o BNM profundo permitiu um relaxamento muscular completo, o que se essencial para a segurança da cirurgia, devido à proximidade do sítio cirúrgico às estruturas pericárdicas importantes. Como dito anteriormente, cirurgias realizadas em espaços físicos limitados e próximos a estruturas importantes, necessitam de uma imobilização completa para evitar riscos de lesões teciduais.

Além dos benefícios supra citados, a utilização do BNM profundo exige menores pressões de insuflação peritoneais, minimizando efeitos indesejados, como a dor. Um estudo realizado por Topçu et al.,⁷, para determinar os efeitos de diferentes valores de pressão intra-abdominal na dor visceral após cirurgia ginecológica laparoscópica na posição de Trendelenburg, revelou que a dor apresentou-se menor na pressão de insuflação baixa em comparação com a pressão de insuflação padrão e alta após cirurgia laparoscópica. Um outro estudo que também reafirma este benefício, é o estudo cruzado cego randomizado realizado por Madsen et al.,⁴, que randomizou 14 pacientes submetidos à laparoscopia, para BNM profundo e sem BNM no pneumoperitônio 8 e 12 mmHg ambos. Além disso, os autores avaliaram as condições cirúrgicas dos pacientes durante a sutura da fásia abdominal usando uma escala de classificação subjetiva de 4 pontos. O BNM profundo foi estabelecido com Rocuronio e revertido com Sugamadex. Como resultados, foi possível observar que o uso de BNM profundo tanto aumentou o espaço cirúrgico, quanto melhorou as condições cirúrgicas na sutura da fásia abdominal.

Apesar das vantagens descritas na literatura, os BNM possuem complicações e efeitos adversos indesejados como qualquer outro fármaco, como por exemplo, o bloqueio neuromuscular residual, também chamado curarização residual, que relaciona-se de forma direta a maior permanência do paciente na sala de recuperação pós-anestésica, além de complicações

respiratórias¹. No entanto, o estudo realizado por Da Silva e Gomeza¹⁵, para avaliar a incidência de BNM residual e BNM tardio na sala de recuperação pós anestésica com a utilização de cisatracúrio e Rocuronio, revelou não haver diferença significativa entre os bloqueios e/ou as drogas utilizadas. Logo, esta é uma possível complicação que irá depender do estado geral do paciente, que por sua vez, deve ser monitorado. Dado o rápido início do Rocuronio e a possibilidade de sua reversão com Sugamadex, a dose recomendada é de 1mg/kg com início de ação em 60 segundos, 1,2 mg/kg com início de ação de 40 a 50 segundos¹⁶.

CONCLUSÕES

A cirurgia robótica encontra-se em constante evolução. A videolaparoscopia apresenta inúmeras vantagens, entre elas: menor dor no pós-operatório, rápido retorno às atividades diárias, redução nos dias de internação, menos complicações no pós-operatório, entre outras.

Devido ao seu espaço físico limitado e a execução cada vez mais comum de procedimentos complexos, torna-se extremamente necessário o conhecimento de alternativas que busquem melhorar as condições de trabalho cirúrgico para que o profissional possa atuar de forma segura e eficaz. Dentre essas alternativas, está a utilização do Rocuronio como BNM profundo e que tem apresentado bons resultados clínicos nos pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, apresentando efeitos clínicos positivos, como: efeitos anti-inflamatórios mais profundos em comparação ao bloqueio padrão, maior segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de danos teciduais, exigir menores pressões de insuflação peritoneais e assim minimizando efeitos indesejados, como a dor. Como efeitos positivos pós operatórios, pode-se citar: menos infecções e redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia.

Levando-se em consideração a relevância dos efeitos clínicos positivos da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, é que estudos com um desenho mais robusto, como ensaios clínicos controlados devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

1. Pinheiro CC. Principais complicações relacionadas ao uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes submetidos a anestesia geral. Trabalho de conclusão de curso [especialização]. Rio de Janeiro: Escola de saúde do Exército, 2019. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/5188/1/MONO_CARVALHO_CFO.pdf
2. Casanova J, et al. Bloqueio neuromuscular profundo versus moderado durante a ventilação monopolmonar em cirurgia de ressecção pulmonar. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 67(3):288-293. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/3TbyjbBMfxQ8NK7x6QQbJQJ/abstract/?lang=pt>
3. Silva PM. Avaliação do bloqueio neuromuscular residual e do bloqueio neuromuscular tardio na sala de recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica.

- Dissertação [mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/34618>
- 4.Madsen MV, Gätke MR, Springborg HH, Rosenberg J, Lund J, Istre O. Optimising abdominal space with deep neuromuscular blockade in gynaecologic laparoscopy--a randomised, blinded crossover study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015 [citado em 10 de junho de 2022]; 59(4):441-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.12493>
- 5.Honing M, et al. The impact of deep versus standard neuromuscular block on intraoperative safety during laparoscopic surgery: an international multicenter randomized controlled double-blind strategy trial—EURO-RELAX TRIAL. *Trials*, 2021 [citado em 10 de junho de 2022]; 22(1):1-13. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-021-05638-2>
- 6.Junior JKM. Análise de duas técnicas anestésicas no aparecimento do delirium pós-operatório de pacientes oncológicos submetidos a cirurgias de videolaparoscopia em posição de trendelenburg. Tese [doutorado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente, 2020. Disponível em: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2020/JKMitsunaga/JKMitsunaga.pdf>
- 7.Topçu HO, Cavkaytar S, Kokanalı K, Guzel AI, Islımye M, Doganay M. A prospective randomized trial of postoperative pain following different insufflation pressures during gynecologic laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014 [citado em 10 de junho de 2022]; 18(2):81-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211514004710>
- 8.Dell-Kuster S, et al. Prospective validation of classification of intraoperative adverse events (ClassIntra): international, multicentre cohort study. *The British Medical Journal*, 2020 [citado em 10 de junho de 2022]; 370(2917):1-11. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2917.short>
- 9.Fanelli V, et al. Neuromuscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor- α 1. *Anesthesiology*, 2016 [citado em 10 de junho de 2022]; 124(1):132-140. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/1/132/14299/Neuromuscular-Blocking-Agent-Cisatracurium>
- 10.Kim MH, et al. Maintaining optimal surgical conditions with low insufflation pressures is possible with deep neuromuscular blockade during laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial. *Medicine*, 2016 [citado em 12 de junho de 2022]; 95(9):1-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782877/>
- 11.Mendes KDS, et al. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 2019 [citado em 10 de junho de 2022]; 28(2):1-13. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/HZD4WwnbqL8t7YZpdWSjypj/?format=pdf&lang=pt>
- 12.Micuci AJ. Efeito do pré-tratamento com sulfato de magnésio sobre a duração do bloqueio neuromuscular intenso e profundo com rocurônio: estudo clínico aleatório e duplamente encoberto. Dissertação [mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense (UFF), 2018. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/8606>
- 13.Madsen MV, et al. Influence of deep neuromuscular block on the surgeons assessment of surgical

conditions during laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. *British Journal of Anaesthesia*, 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 119(3):435-442. Disponível em: <https://academic.oup.com/bja/article-abstract/119/3/435/4108015>

14.Pal A, Gogia V, Mehra C. Desafios perioperatórios e pontos de atenção no bloqueio neuromuscular durante timectomia robótica para miastenia gravis. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2020 [citado em 10 de junho de 2022];70(5):549-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709420304190>

15.Da Silva CH, Gomeza RS. Bloqueio neuromuscular residual e bloqueio neuromuscular tardio na sala de recuperação pós-anestésica: estudo de coorte prospectivo. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2021 [citado em 10 de junho de 2022]; 71(38):38-43. Disponível em: <https://app.periodikos.com.br/article/10.1016/j.bjane.2020.12.009/pdf/rba-71-1-38-trans1.pdf>

16.Esteves S, Roxo A, Resendes H, Pereira L, Fernandes N, Borges S, Pereira S, Albuquerque S, Caramelo S, Vargas S, Carlos T. Recomendações Portuguesas para a Gestão do Bloqueio Neuromuscular. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 2018 [citado em 10 de junho de 2022]; 27(1):4-29. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/14810/11100>

REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES DA COVID-19

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF COVID-19

Gabriel S. dos Santos¹, Mário C. A. Perez²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: Os efeitos cardiovasculares da COVID-19 são consequências graves da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 que podem levar o paciente ao óbito. **Objetivo:** Discorrer sobre possíveis repercussões no sistema cardiovascular causadas pela COVID-19. **Métodos:** A metodologia do estudo foi a revisão bibliográfica, com a pesquisa em artigos científicos. Para a realização desse trabalho, foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e da Cochrane Library e informações da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil. **Discussão:** O SARS-CoV-2 pode agredir o coração sobretudo de três maneiras: inflamação importante, levando a um processo de trombose; lesão direta do miocárdio, gerando miocardite; ou isquemia cardíaca, devido à falta de oxigenação adequada do órgão. **Conclusão:** O prognóstico do acometimento cardíaco provocado pela COVID-19 está diretamente ligado ao diagnóstico correto da condição, de forma que a suspeita precoce de dano miocárdico em pacientes graves com COVID-19 melhora os desfechos decorrentes do acometimento. **Descritores:** COVID-19; coração; miocardite; trombose; isquemia miocárdica.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular effects of COVID-19 are serious consequences of SARS-CoV-2 infection that can lead patients to death. **Aim:** To discuss possible repercussions on the cardiovascular system caused by COVID-19. **Methods:** The study methodology was the literature review, with research in scientific articles. To perform this work, the databases of Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Cochrane Library were used, and information from the World Health Organization and the Brazilian Ministry of Health. **Discussion:** SARS-CoV-2 can attack the heart mainly in three different ways: major inflammation, leading to a thrombosis process; direct impact on the myocardium, generating myocarditis; or, finally, cardiac ischemia, due to the lack of adequate oxygenation to the organ. **Conclusion:** Prognosis of cardiac involvement of COVID-19 is closely related to a correct diagnosis. Therefore, early suspicion of myocardial damage in severely ill patients yields better outcomes of such involvement. **Keywords:** COVID-19; heart; myocarditis; thrombosis; myocardial ischemia.

INTRODUÇÃO

Em novembro de 2019, o mundo foi surpreendido por uma enfermidade que viria a causar diversos óbitos em todo o mundo. Com início na China, tal doença se espalhou pelo mundo em apenas alguns meses. Foi então que a Organização Mundial de Saúde (OMS) assumiu que havia uma pandemia que assolava a população mundial.^{1,2}

A COVID-19, assim intitulada pela própria OMS, por definição é uma síndrome infecciosa causada pelo SARS-CoV-2. Esse vírus, do gênero Coronaviridae, é composto de RNA de fita simples com estrutura envelopada. A transmissão é horizontal, ou seja, entre seres humanos que entram em contato principalmente com secreções infectadas (tosse, espirro e fala) e fômites; no entanto, a transmissão por via fecal-oral também já foi descrita.¹⁻³

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 23 de junho de 2022, havia 539.119.771 casos confirmados de COVID-19 no mundo, com 6.322.311 mortes.⁴ No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, nessa mesma data, o país acumulava 31.890.733 casos, com 669.530 mortes, sendo que o primeiro caso confirmado foi relatado em fevereiro de 2020.⁵ Em 6 de abril de 2021 o país bateu o recorde de mortes diárias pela doença, registrando 4.249 óbitos.⁶

Ainda que esses números por si só já sejam alarmantes, acredita-se que o número de casos seja ainda maior, tendo em vista que muitas pessoas não buscam o sistema de saúde para o diagnóstico de seus sintomas, estimando-se que o número de contaminados possa ser multiplicado por seis, e que o número de mortes também se encontre subestimado.³ Fica, portanto, o questionamento: como esse vírus consegue causar tantos danos à população?

Para entrar na célula, esse vírus se vale como receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente em células do pulmão AT2, células tubulares renais, duodenais, retais e arteriais. Sendo assim, portanto, a melhor definição da condição decorrente da infecção pelo agente etiológico se dá como síndrome, uma vez que o vírus pode causar efeitos importantes em diversos sistemas e não somente no sistema respiratório, como se pensava no início da pandemia.⁷

Um desses sistemas é o cardiovascular. O SARS-Cov-2 agride o coração basicamente de três maneiras: trombose, causada sobretudo por processo inflamatório grave; miocardite, atingindo diretamente o miocárdio; ou isquemia do músculo cardíaco, em consequência de um sistema respiratório deficiente, com subsequente hipoxemia.^{1,2,7} Neste artigo, serão discutidas mais profundamente essas repercussões cardiológicas causadas pela COVID-19.

OBJETIVO

Abordar os efeitos cardiovasculares da COVID-19, com foco na fisiopatologia e possíveis métodos de diagnóstico precoce.

MÉTODOS

Para a realização desse trabalho, cuja metodologia foi a revisão bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Cochrane Library. Primeiramente, foi realizada uma consulta aos Descritores

em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores em português e inglês: “COVID-19”; “coração” / “heart”; “trombose” / “thrombosis”; “miocardite” / “myocarditis”; “isquemia miocárdica” / “myocardial ischemia”. Os critérios utilizados para se realizar a busca foram: a utilização dos descritores do assunto em associação ao operador booleano AND; estudos publicados de dezembro de 2019 até o presente momento; idiomas português e inglês; e produções científicas escritas, principalmente, por pesquisadores na área da saúde.

A segunda etapa foi a busca pelos artigos, utilizando-se os descritores e os filtros de busca nas bases de dados. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra, a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase, realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase, realizou-se uma leitura eletiva, escolhendo o material que atendia aos objetivos propostos pela pesquisa; e na terceira fase, realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Esse processo atendeu a intenção de que se chegasse a um resultado satisfatório que permitisse a redação deste trabalho.

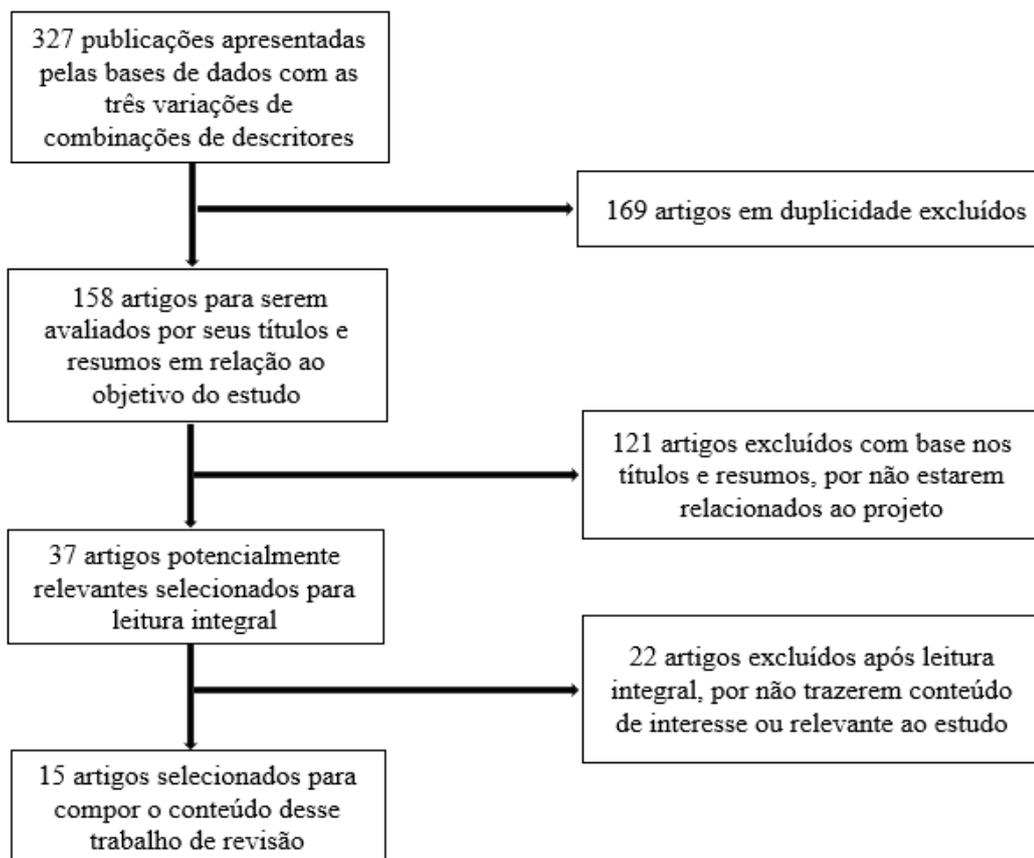
RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta de forma sinóptica a quantidade de artigos encontrados a partir do momento em que foram associados os descritores, bem como a quantidade de artigos efetivamente selecionados para uso nesse trabalho. Já o Quadro 2 ilustra o fluxograma da busca, demonstrando a quantidade total de artigos apresentados pelas bases de dados, antes e após o descarte das duplicidades, quantos artigos foram lidos na íntegra e quantos foram selecionados para compor o estudo.

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

Estratégias de busca	Publicações obtidas primariamente nas bases de dados			Publicações selecionadas para uso nesse trabalho		
	SciELO	BVS	Cochrane Library	SciELO	BVS	Cochrane Library
COVID-19” AND “coração” AND “trombose”	27	84	1	3	3	1
COVID-19” AND “coração” AND “miocardite”	17	129	13	1	4	0
COVID-19” AND “coração” AND “isquemia miocárdica”	0	56	0	0	3	0

Quadro 2. Fluxograma de busca.

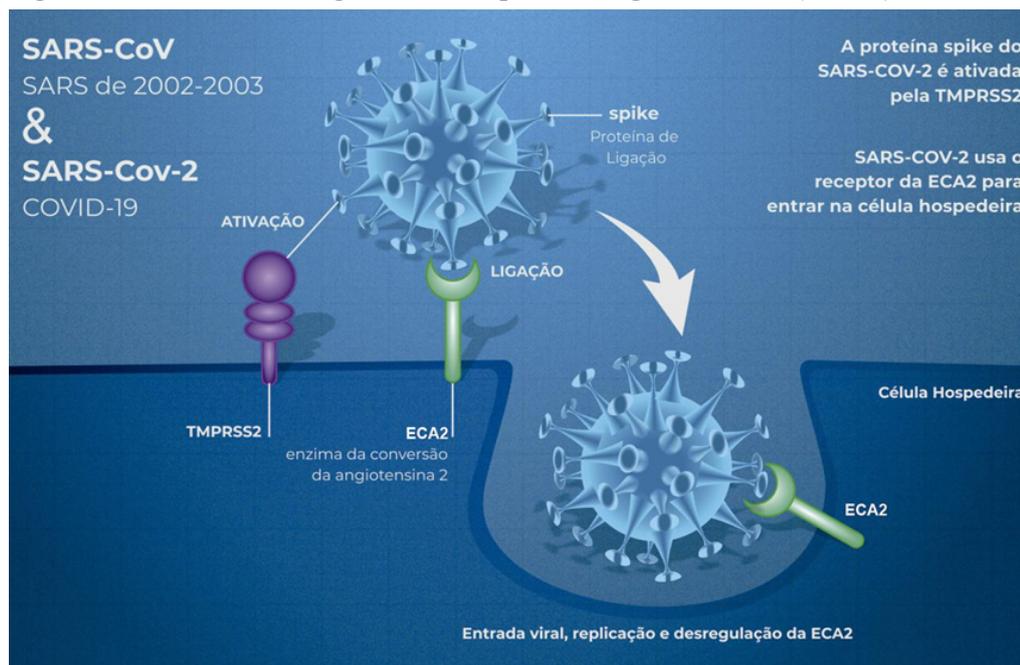


Os 15 artigos selecionados para uso neste estudo forneceram as informações que são discutidas no próximo tópico deste trabalho.

DISCUSSÃO

A COVID-19 se desenvolve após a infecção, quando o agente etiológico se liga a um receptor, que é a própria enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), para penetrar nas células (Figura 1). Presente nos pulmões, coração, rins e artérias, dentre outros sistemas, esse receptor promove, ao se ligar à angiotensina 2, efeito vasodilatador. Essa é uma das maiores diferenças entre o SARS-Cov-2 e outros vírus, como o causador da Influenza, por exemplo; enquanto este tem predileção pelo sistema respiratório, aquele pode causar repercussões a nível sistêmico.²

Figura 1. SARS-CoV-2 liga-se ao receptor de angiotensina 2 (ECA2).



O SARS-CoV-2 liga-se por meio da proteína spike da superfície viral ao receptor da ECA2 humana após a ativação da proteína spike pela TMPRSS2. SARS-CoV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave; SARS-CoV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; COVID-19: doença do coronavírus 2019; ECA2: enzima conversora de angiotensina-2; TMPRSS2: serina protease transmembrana-2.

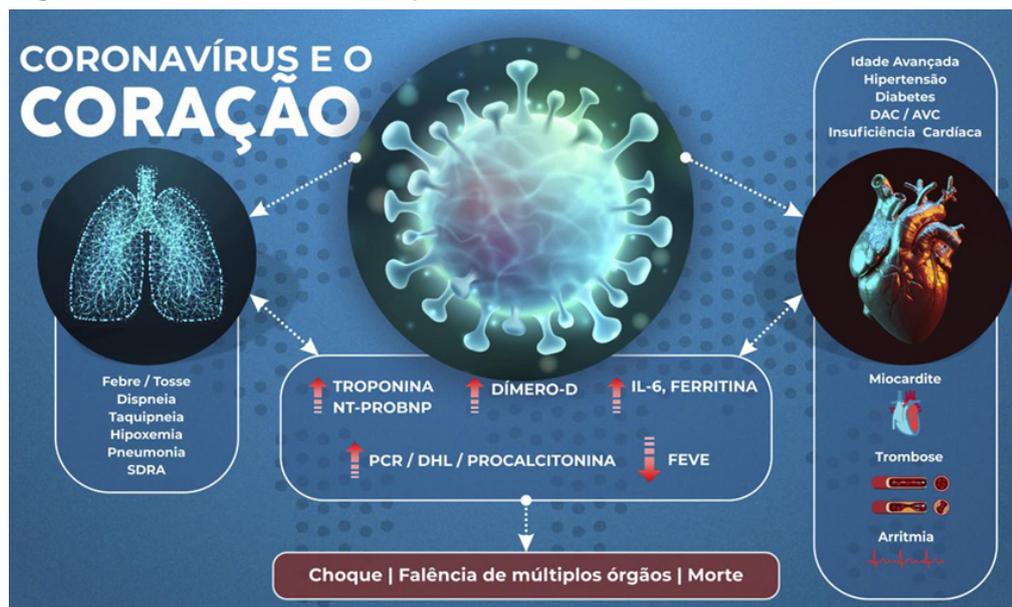
Fonte: Costa et al.¹

A ECA2 faz parte de um importante circuito contrarregulador, que antagoniza os efeitos nocivos da angiotensina II no pulmão e no coração. No caso do coração, a lesão miocárdica induzida pelo SARS-CoV-2 pode ser categorizada em dois grupos: infecção miocárdica direta ou lesão miocárdica secundária aos efeitos da infecção pulmonar e sistêmica.⁸

O quadro pulmonar manifesta-se inicialmente por síndrome gripal, com tosse e febre, evoluindo para franca pneumonia, caracterizada por taquidispneia e hipoxemia, e, em alguns casos, síndrome do desconforto respiratório agudo.¹ Uma parte dos pacientes com COVID-19 desenvolve uma doença grave, caracterizada por inflamação, dano microvascular e coagulopatia, potencialmente levando a lesão miocárdica, tromboembolismo venoso e eventos arteriais oclusivos. Por essas razões, os pacientes com fatores de risco e/ou doença cardiovascular prévia são mais propensos a desenvolver formas graves e complicações relacionadas à doença.⁹

A resposta do organismo ao vírus leva a um quadro de inflamação sistêmica, na qual se observa elevação de marcadores inflamatórios (proteína C reativa, procalcitonina, dímero-d, interleucina-6, ferritina e desidrogenase láctica) e de injúria miocárdica/disfunção cardíaca (troponina/NT-proBNP), o que predispõe a instalação de quadros de insuficiência cardíaca aguda, miocardite, trombose e arritmias cardíacas. As complicações cardiovasculares pioram a resposta do organismo ao vírus, levando ao choque cardiocirculatório, falência de múltiplos órgãos e sistemas e, finalmente, morte (ver Figura 2).^{1,8}

Figura 2. Coronavírus e o Coração.



Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária; DHL: desidrogenase láctica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina-6; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

Fonte: Costa et al.¹

Nesse contexto, os pacientes podem apresentar alteração da frequência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica – salvo no estado de choque, em que a hipotensão arterial crítica é a regra – angina e outras evidências de doença arterial coronariana.^{1,3} Uma revisão sistemática realizada por Pellicori et al., que incluiu 220 publicações, confirmou que as comorbidades cardiometabólicas são comuns em pessoas hospitalizadas com infecção por SARS-CoV-2 e que as complicações cardiovasculares são frequentes.

Além do agravamento da doença e o risco de morte, há as sequelas que ficam naqueles que sobrevivem. Em todo o mundo, os sobreviventes da COVID-19 agora ultrapassam centenas de milhões, havendo alguns relatando meses de recuperação incompleta além da doença aguda. Essa condição é chamada de COVID longa, com sintomas persistentes como falta de ar, dor no peito, fadiga, dores de cabeça, confusão mental e palpitações, que mostram a capacidade de devastação ao organismo causada por esse vírus e da necessidade de permanecer vigilante para qualquer dano a longo prazo. Nesse cenário, é preciso manter como prioridade um bom gerenciamento de fatores de risco cardiometabólicos, pois o poder do vírus na intensificação da gravidade da doença vem sendo documentado de forma convincente, com seu impacto de longo prazo na saúde e mortalidade cardiovascular emergindo como uma grande preocupação global.¹⁰

A COVID-19 pode causar injúrias ao sistema cardiovascular basicamente de três maneiras. Uma delas diz respeito à ocorrência de fenômenos trombóticos arteriais e tromboembolismo venoso, eventualmente causados pela resposta inflamatória do corpo e aumento importante dos níveis circulantes de citocinas inflamatórias.¹ Por isso, muitas instituições de saúde que acolhem pacientes diagnosticados com tal doença optam por instituir anticoagulação profilática.⁷

A COVID-19 frequentemente resulta em um estado hipercoagulável, gerando

complicações trombóticas que contribuem significativamente para a mortalidade e morbidade. Inclusive, a trombose micro ou macrovascular generalizada pode explicar vários fenômenos díspares observados na COVID-19. Entre os fatores envolvidos na hipercoagulabilidade estão: mecanismos trombóticos imunomediados; ativação do complemento; síndrome de ativação de macrófagos; síndrome do anticorpo antifosfolípideo; hiperferritinemia; e desregulação do sistema renina-angiotensina.¹¹

Um estudo conduzido por Bois et al. identificou que microtrombos de fibrina ocorrem no coração em associação com COVID-19.¹² Os autores observaram que esses microtrombos foram mais comuns do que a lesão isquêmica aguda e a miocardite, sugerindo um papel da trombose na acentuação da lesão miocárdica. Além disso, constataram que a microtrombose da pequena vasculatura miocárdica parece ser um achado relativamente comum nessa doença e pode persistir mesmo após a eliminação viral. Por conta disso, pacientes com doença cardíaca preexistente (principalmente, amiloidose cardíaca) que desenvolvem COVID-19 podem ter maior risco de complicações, incluindo o óbito.

Outro achado observacional é a miocardite. Nesse caso, há clássica agressão ao músculo cardíaco em decorrência de inflamação provocada pela exposição ao vírus SARS-CoV-2.³ Geralmente, o paciente relata fadiga e intolerância a atividades físicas leves do cotidiano; palpitações também são queixas comuns. Com isso, pacientes com COVID-19 que apresentam injúria miocárdica necessitam mais frequentemente de leito de terapia intensiva (22,2%), além de aproximadamente 51% desses pacientes desenvolverem insuficiência cardíaca (IC).¹

Vários casos suspeitos de miocardite por SARS-CoV-2 foram relatados na literatura, mas muitas vezes não ficou claro se a disfunção miocárdica aguda é causada pela infecção direta do miocárdio, secundária ao estado inflamatório generalizado de liberação de citocinas (tempestade de citocinas) ou devido a angiopatia trombótica microvascular. De qualquer forma, independentemente da etiopatogenia presente, a disfunção miocárdica nesses pacientes está associada a um prognóstico geral ruim, pois pode causar um espectro de disfunção ventricular que varia desde doença leve até miocardite fulminante, com instabilidade hemodinâmica.¹³

A miocardite viral é uma combinação de agressão celular direta e citotoxicidade mediada por linfócitos T, que pode ser aumentada pela síndrome da tempestade de citocinas. A interleucina 6 (IL-6) parece ser o mediador central dessa tempestade, orquestrando as respostas pró-inflamatórias das células imunes, incluindo os linfócitos T. Esse processo causa a ativação de linfócitos T e liberação adicional de citocinas inflamatórias, que estimulam mais linfócitos T, levando a um feedback positivo de ativação imune e dano miocárdico. Os coronavírus em geral possuem cardiotropismo, além do fato de que os cardiomiócitos possuem ECA2 em sua membrana, o que potencializa o risco de miocardite na COVID-19.¹⁴

Assim, já foram propostos alguns mecanismos para explicar como se dá a lesão miocárdica na COVID-19, incluindo lesão citotóxica direta, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelite e tromboinflamação e resposta imune desregulada com liberação de citocinas.¹⁰ Além disso, já foi identificado que os níveis de troponina cardíaca são frequentemente elevados em pacientes com COVID-19, indicando lesão miocárdica e/ou isquemia.^{10,15}

Isquemia cardíaca também foi reportada em alguns pacientes com COVID-19, principalmente naqueles que desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRAG). Com menor capacidade de oxigenação pelo sistema respiratório, o músculo cardíaco sofre com a hipoxemia resultante, podendo entrar em falência e até ocorrer infarto agudo do miocárdio. A isquemia miocárdica e o infarto também podem ser secundários à ruptura de placa coronariana, desencadeada por uma resposta ao estresse induzida pelo vírus ou à trombose secundária à hipercoagulabilidade.¹⁶

Segundo Bavishi et al., os mecanismos plausíveis relacionados com a lesão miocárdica na COVID-19 são os seguintes: 1) hiperinflamação e tempestade de citocinas mediadas por células T patológicas e monócitos, levando a miocardite; 2) insuficiência respiratória e hipoxemia, resultando em dano aos miócitos cardíacos; 3) regulação negativa da expressão da ECA2 e subsequente sinalização protetora em miócitos cardíacos; 4) hipercoagulabilidade e desenvolvimento de trombose microvascular coronária; 5) lesão endotelial difusa, com endotelite em vários órgãos, incluindo o coração; e 6) inflamação e/ou estresse causando ruptura de placa coronária ou incompatibilidade entre oferta e demanda miocárdica de oxigênio, levando à isquemia miocárdica e infarto agudo do miocárdio.¹⁷

Mesmo em crianças há riscos, pois há relatos de casos em que a COVID-19 levou a um estado inflamatório multissistêmico pós-infecção, que gerou manifestações dermatológicas, mucocutâneas e gastrointestinais associadas a lesão miocárdica e insuficiência cardíaca aguda.⁸ Esta síndrome foi definida pelo CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (CMSIS, sigla em inglês). Embora sua prevalência seja desconhecida, mais de 600 casos foram relatados na literatura só em 2020. Essa síndrome geralmente ocorre algumas semanas após a infecção aguda, sendo a etiologia putativa uma resposta inflamatória desregulada à infecção pelo SARS-CoV-2.¹⁸

Entre os sintomas apresentados na CMSIS, são relatados febre ou calafrios, taquicardia, astenia, sintomas gastrointestinais, adenopatia, erupções cutâneas e alterações nas mucosas. As manifestações cardíacas são comuns, incluindo disfunção ventricular, dilatação e aneurismas das artérias coronárias, arritmias cardíacas e anormalidades de condução. Os casos graves podem apresentar-se como choque distributivo ou cardiogênico, necessitando de ressuscitação volêmica, suporte inotrópico e, nos casos mais graves, ventilação mecânica e oxigenação por membrana extracorpórea.^{8,18}

Em adolescentes (12-20 anos), a maioria dos pacientes acometidos apresentou insuficiência cardíaca grave ou miocardite. Cerca de um terço das crianças que desenvolveram esse quadro apresentavam características clínicas semelhantes à doença de Kawasaki, e uma porcentagem substancial também apresentava dilatação das artérias coronárias, semelhante ao observado na mesma doença (Kawasaki). De qualquer forma, o estado de hiperinflamação após COVID-19 em crianças foi associado ao choque cardiogênico em pelo menos 50% dos casos.⁸ Ainda assim, a maioria dos pacientes se recupera em dias a algumas semanas, sendo a mortalidade rara, embora as sequelas a médio e longo prazo, principalmente as complicações cardiovasculares, ainda não sejam conhecidas. Os tratamentos empíricos têm como objetivo reverter a resposta inflamatória,

utilizando medicamentos imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa e esteroides.¹⁸

Portanto, para todos os pacientes, de todas as idades, com COVID-19, é fundamental que haja suspeita, por parte da equipe médica, da presença de repercussões cardiovasculares, principalmente em pacientes sintomáticos graves de COVID-19, o que é muito importante para melhorar o prognóstico. Quanto mais cedo o diagnóstico, melhores as chances de recuperação do doente. Nesse sentido, a análise cuidadosa da clínica apresentada aliada à avaliação de exames solicitados, como dosagem de biomarcadores e realização de eletrocardiograma (ECG) e, em casos mais avançados e graves o ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e até biópsia endomiocárdica podem ser necessários para ajudar a equipe médica no diagnóstico mais preciso do acometimento cardíaco pela COVID-19. As alterações encontradas nesses exames podem ser a elevação de biomarcadores de necrose miocárdica (troponinas, DHL) ou fenômenos trombóticos (d-dímero), arritmias ao ECG e alterações ecocardiográficas de função ventricular.^{2,7,13,15}

Independentemente da etiologia, pacientes com lesão miocárdica aguda no contexto da COVID-19 devem receber prioridade no tratamento. As decisões clínicas, incluindo intervenções, devem ser individualizadas e cuidadosamente adaptadas após uma revisão completa dos riscos e benefícios.¹⁷ Pacientes de alto risco podem necessitar permanecer em internação hospitalar para tratamento adicional, conforme as diretrizes de prática clínica, ao passo que pacientes de baixo risco podem receber alta do departamento de emergência. Contudo, é necessário discutir e estabelecer um plano de acompanhamento apropriado em caso de sintomas recorrentes.¹⁶

CONCLUSÃO

Verificou-se, nesse trabalho, que o SARS-CoV-2 pode agredir o coração de diferentes formas, mas principalmente através de um evento inflamatório importante, por um processo de trombose, por lesão direta do miocárdio (causando miocardite) ou, ainda, ao provocar isquemia cardíaca, devido à falta de oxigenação adequada do órgão. Para minimizar o risco de óbito, o diagnóstico correto da condição é fundamental, de forma que a suspeita precoce de dano miocárdico em pacientes graves melhora os desfechos decorrentes de tal acometimento.

A importância desse estudo é a confirmação de que o SARS-CoV-2 pode afetar diversos órgãos e tecidos, sendo a COVID-19 uma doença realmente sistêmica. O sistema cardiovascular necessita de particular atenção em pacientes confirmados com a doença, exigindo suspeita e diagnóstico precoce de possíveis danos cardiovasculares, bem como manutenção de contínua monitorização após eventual alta hospitalar. Nesse sentido, é fundamental o acompanhamento desses pacientes, dado o risco de complicações futuras relacionadas ao sistema cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE, Santos AQ, Machado TIV, et. al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(5):805-16
2. Oliveira GMM, Pinto FJ. COVID-19: Um assunto do coração. *Int J Cardiovasc Sci.* 2020; 33(3):1-4.

3. Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Delgado AM, Cunha ACMC, Oliveira TV, et al. General aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2021; 21(supl.1):S47-S64.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [citado em 23 jun. 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. [citado em 23 jun. 2022]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>
6. Brasil. Ministério da Saúde. COVID-19 no Brasil. [citado em 23 jun. 2022]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
7. Soeiro TCAT, Leal TCAT, Pereira MP, Lima EG, Figueiredo ACBS, Petriz JLF, et al. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 115(2):292-301.
8. Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150:w20417.
9. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 3(3):CD013879.
10. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022; 43(11):1157-1172.
11. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(12):1578-89.
12. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* 2021; 143:230-43.
13. Liu J, Deswal A, Khalid U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr Opin Cardiol.* 2021; 36(2):234-40.
14. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9):1463-71.
15. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1274-80.
16. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ.* 2020; 29(7):973-87.
17. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020; 63(5):682-89.
18. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021; 143(1):78-88.

COVID-19 E A RELAÇÃO COM LESÃO RENAL AGUDA

COVID-19 AND THE RELATIONSHIP WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Fernanda D. Furieri¹; Walter Tavares²

¹ Aluna de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) surgiu recentemente como uma complicação potencial durante o curso de COVID-19. Objetivo: compreender a relação e os impactos da lesão renal aguda em paciente com Covid-19. **Metodologia:** Para o estudo foi realizada uma revisão de literatura, através das bases de dados SciELO, Lilacs e PubMed. Os critérios de inclusão foram: trabalhos que discorreram sobre a lesão renal aguda em pacientes com Covid-19, nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não contemplavam o objetivo proposto da pesquisa; que não tivessem aderência com a área pesquisa e que estivessem indisponíveis no momento da coleta e que, portanto, não teriam relevância para esse estudo. **Conclusão:** A LRA é frequentemente encontrada como uma complicação altamente mórbida e fatal durante COVID-19. Os pacientes com COVID-19 com condições graves também apresentam complicações envolvendo várias disfunções orgânicas, que por sua vez podem levar à LRA. Sendo assim, a LRA após a infecção por SARS-CoV-2 foi associada à ampliação da gravidade da doença e mortalidade. **Descritores:** lesão renal aguda. Covid-19. Pandemia. Mortalidade.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney injury (AKI) has recently emerged as a potential complication during COVID-19. Objective: understand the impacts of acute kidney injury on a patient with Covid-19 in the. **METHODOLOGY:** An integrative literature review was carried out for the study, using the SciELO, Lilacs and PubMed databases. The inclusion criteria were studies that discussed acute kidney injury in patients with Covid-19, national and international, with complete and available texts. The exclusion criteria were works that did not contemplate the proposed objective of the research; that had no adherence with the research area and that were unavailable at the time of collection and that, therefore, would not be relevant for this study. **DISCUSSION:** AKI is often found as a highly morbid and fatal complication during COVID-19. COVID-19 patients with severe conditions also have complications involving various organ dysfunctions, which in turn can lead to AKI. AKI after SARS-CoV-2 infection was associated with increased disease severity and mortality. **Keywords:** acute kidney injury; Covid-19. Pandemic. Mortality.

INTRODUÇÃO

Avanços recentes na pesquisa sobre COVID-19 enfatizaram explicitamente os sintomas respiratórios clássicos associados à doença. No entanto, o crescente corpo de evidências descreve inúmeras manifestações atípicas associadas ao curso da doença. A lesão renal aguda (LRA) surgiu recentemente como uma complicação potencial durante o curso de covid-19, que se manifesta principalmente como uma doença respiratória aguda com pneumonia intersticial e alveolar, a possibilidade de invasões virais em outros órgãos não pode ser desconsiderada¹.

Evidências crescentes têm demonstrado que a LRA é de fato prevalente entre pacientes com covid-19. As taxas relatadas de LRA são extremamente variáveis; no entanto, as evidências disponíveis sugerem que provavelmente afeta > 20% dos pacientes hospitalizados e > 50% dos pacientes na UTI. Semelhante à associação de LRA com outras formas de pneumonia adquirida na comunidade, LRA é agora reconhecida como uma complicação comum de covid-19². Dessa forma, o problema abordado na pesquisa foi: Qual a relação e os impactos da lesão renal aguda em pacientes com covid-19?

Tal como acontece com a LRA de outras causas, a LRA associada a covid-19 está associada a resultados adversos, incluindo o desenvolvimento ou agravamento da doença comórbidas, bem como maior uso de recursos de saúde. No entanto, apesar dos avanços consideráveis em nossa compreensão e tratamento de outras formas de LRA, relativamente pouco se sabe sobre a patogênese ou o tratamento ideal da LRA associada ao covid-19². Assim, sabendo que o Covid-19 é uma doença relativamente nova e em alguns casos grave, especialmente quando associada a LRA, torna-se essencial estudos que abordem os conceitos, tratamentos disponíveis e impactos dessas patologias em conjunto, proporcionando melhor prognóstico e a melhor assistência possível para a recuperação da saúde do paciente.

Não está claro se a ocorrência de LRA em pacientes com covid-19 é desproporcional ao que poderia ser esperado em pacientes com graus semelhantes de doença. Pacientes com covid-19 podem apresentar taxas mais altas de insuficiência renal aguda (IRA) devido aos efeitos diretos do vírus nos rins ou a resposta inflamatória associada, ou como resultado da maior ocorrência de fatores de risco de LRA, como lesão hemodinâmica ou exposição à nefrotoxina³.

Embora estudos tenham relatado uma possível infecção direta dos rins e doença glomerular, a lesão histológica predominante relatada é lesão tubular aguda. Isso indica que a LRA em covid-19 tem maior probabilidade de ocorrer por vias não relacionadas à infecção renal direta, como síndrome do desconforto respiratório agudo que requer ventilação mecânica e diuréticos, hipotensão, exposição à nefrotoxina ou resposta inflamatória grave³.

OBJETIVOS

Primário

Compreender a relação da lesão renal aguda e Covid-19.

Secundários

- Compreender os efeitos do covid-19 nos rins.

- Destacar os riscos da contaminação com covid-19 para o desenvolvimento de LRA.
- Apresentar as possíveis consequências da LRA em pacientes com covid-19;

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); JAMA e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed). Os descritores utilizados foram: lesão renal aguda; Covid-19, isolados ou associados. Para confirmar a existência dos referidos descritores uma consulta no DeCS (Descritores em saúde).

Os critérios de inclusão foram: trabalhos que discorressem sobre a lesão renal aguda em tempo de Covid-19, nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não contemplavam o objetivo proposto da pesquisa; que não tivessem aderência com a área pesquisa e que estivessem indisponíveis no momento da coleta e que, portanto, não teriam relevância para esse estudo.

Foram encontrados 204 artigos relacionados com o tema, sendo: 11 repetidos; 111 foram excluídos por não estarem relacionados ao tema do estudo. Sendo assim, foram selecionados 93 artigos para a leitura do resumo, desses: 30 fugiam do tema; 20 não tinham texto completo e 28 não eram relevantes.

Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

RESULTADOS

Quanto a metodologia dos estudos, 7 são de revisão sistemática e metanálise; 4 são de coorte retrospectivo; 3 de coorte prospectivo e 1 de coorte observacional. Outro ponto a ser abordado é que somente 1 artigo foi realizado no Brasil, o restante foi realizado em países como China e EUA.

Em relação ao ano de publicação, a maioria (n=12) foram publicados em 2021; 2 em 2021 e 1 em 2017. No que diz respeito aos resultados dos artigos, somente 1 apontou que a LRA foi incomum entre os pacientes com Covid-19 e não impactou na mortalidade¹. Outros 12 artigos demonstraram que a LRA teve grande impacto na morbimortalidade entre os pacientes com Covid-19, a LRA grave impactou significativamente para o aumento da mortalidade e o ambiente da UTI aumentou a incidência no desenvolvimento de LRA. Outros dois artigos selecionados diziam respeito a LRA e Estrutura do novo coronavírus.

Quadro 1 – Quadro sinóptico que apresenta os 15 estudos analisados, conforme ano de publicação título, autor, delineamento metodológico.

Nº	Autores/ano de publicação	Título da publicação	Método	Principais resultados
1	Ali et al.11	Taxa de sobrevivência em pacientes com COVID-19 sobreposta a lesão renal aguda	revisão sistemática e metanálise	A alta mortalidade em pacientes com COVID-19 e LRA grave, pode ser devido ao crosstalk rim-pulmão durante a infecção por COVID-19 e amplificação da inflamação.
2	Capuano et al.7	Lesão renal aguda na pandemia de COVID-19	revisão sistemática e metanálise	Os antígenos SARS-COV2 se acumularam nos túbulos renais, sugerindo que é capaz de afetar diretamente as células renais.
3	Casas-Aparicio et al.5	Lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 grave no México	Análise retrospectiva de prontuários médicos	Os fatores de risco para LRA foram idade avançada, obesidade e necessidade de VMI na admissão. Os fatores de risco para mortalidade foram obesidade, necessidade de drogas vasoativas na admissão e LRA. A mortalidade foi mais frequente em pacientes com LRA estágios 2–3.
4	Chen et al.8	Incidência de lesão renal aguda na infecção por COVID-19	revisão sistemática e metanálise	Vários mecanismos são possíveis para LRA em pacientes com COVID-19, incluindo síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, infecção renal direta por SARS-CoV-2
5	Costa et al.4	Lesão renal aguda em pacientes com Covid-19 em uma UTI brasileira: incidência, preditores e mortalidade hospitalar	Coorte retrospectiva de pacientes com Covid-19 internados na UTI	Foi encontrada uma alta incidência de LRA; e como fatores preditivos para sua ocorrência: idade, eTFG e hipertensão. LRA foi associada a maior mortalidade hospitalar.
6	Cheng et al (2020)	A doença renal está associada à morte intra-hospitalar de pacientes com COVID-19	coorte prospectivo	A prevalência de doença renal na admissão e o desenvolvimento de LRA durante a internação em pacientes com COVID-19 é alta e está associada à mortalidade intra-hospitalar.
7	Ishigami et al.12	DRC e Risco de Hospitalização com Infecção: Estudo de Risco de Aterosclerose nas Comunidades (ARIC)	coorte observacional	É necessário aumentar a conscientização do provedor sobre a doença renal como um fator de risco para infecção para reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas à infecção.

8	Lim et al.6	Resultados Fatais de COVID-19 em Pacientes com Lesão Renal Aguda Grave	Coorte retrospectivo	Os pacientes com COVID-19 e LRA grave tiveram resultados fatais.
9	Lim et al. (2020b)	Falha de vários órgãos com ênfase na lesão renal aguda e na gravidade de COVID-19	revisão sistemática e metanálise	a presença de LRA foi associada a resultados ruins em pacientes com COVID-19.
10	Ng et al.9	Lesão renal aguda em pacientes hospitalizados com doença coronavírus 2019 (COVID-19)	metanálise	O risco de LRA em pacientes internados foi de 3% subindo para 19% quando internados em UTI.
11	Potere et al. (2020)	Complicações agudas e mortalidade em pacientes hospitalizados com doença coronavírus 2019: uma revisão sistemática e metanálise	revisão sistemática e metanálise	A mortalidade foi muito alta em pacientes gravemente enfermos com base em evidências de qualidade muito baixa devido à notável heterogeneidade e risco de viés.
12	Su et al. (2020)	Análise histopatológica renal de 26 achados pós-morte de pacientes com COVID-19 na China	coorte prospectivo	Além da virulência direta do SARS-CoV-2, os fatores que contribuíram para a LRA incluíram hipóxia sistêmica, coagulação anormal e possível rabdomiólise relevante para drogas ou hiperventilação.
13	Wang et al. ¹	A doença do coronavírus 19, a infecção não resulta em lesão renal aguda: uma análise de 116 pacientes hospitalizados de Wuhan, Ch	Coorte retrospectivo	LRA foi incomum no COVID-19. A infecção por SARS-CoV-2 não resulta em LRA, nem agrava a DRC nos pacientes com COVID-19.
14	Wrapp et al. (2020)	Estrutura Cryo-EM do pico 2019-nCoV na conformação de pré-fusão	coorte prospectivo	O estado predominante do trímico tem um dos três domínios de ligação ao receptor (RBDs) girado para cima em uma conformação acessível ao receptor. Além de evidências biofísicas e estruturais de que a proteína 2019-nCoV se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) com maior afinidade do que a síndrome respiratória aguda grave (SARS) -CoV S

15	Zheng et al. ¹⁰	Fatores de risco de casos críticos e mortais de COVID-19	revisão sistemática da literatura e metanálise	Pacientes fumantes do sexo masculino, com mais de 65 anos de idade, podem enfrentar um risco maior de evoluir para uma condição crítica ou mortal, e as comorbidades como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, renais e respiratórias também podem afetar significativamente o prognóstico do COVID-19
----	----------------------------	--	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor

DISCUSSÃO

Envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo fígado, trato gastrointestinal e rim, foi relatado em pacientes com COVID-19⁴. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LRA em pacientes infectados pelo novo coronavírus foram idade avançada, obesidade e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) na admissão. Já os fatores de risco para mortalidade foram obesidade, necessidade de drogas vasoativas na admissão e LRA. Além disso, a mortalidade hospitalar foi particularmente elevada em pacientes com LRA estágios 2 e 3⁵.

A lesão renal durante o curso de COVID-19 é multifacetada, envolvendo vários gatilhos. Necrose tubular aguda relacionada à hipoperfusão renal ou dano celular, resposta inflamatória desregulada, disfunção microcirculatória, reprogramação metabólica, síndrome da tempestade de citocinas precipitada por sepse e lesão viral direta são os possíveis mecanismos etiopatológicos. Além disso, a presença de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 nos tecidos renais também poderia facilitar a invasão viral, resultando em lesão direta. Pode-se destacar que o rim é alvo vulnerável para infecção⁶.

Alguns estudos adicionais sugerem associação de LRA induzida por COVID-19 com idade avançada e comorbidades preexistentes. Estudos disponíveis relataram vários fatores de risco para o desenvolvimento de LRA durante o curso de COVID-19. De acordo com Wang et al.¹, a LRA é frequentemente encontrada como uma complicação altamente mórbida e fatal durante COVID-19. No entanto, os dados relacionados a associação dessas patologias ainda são limitados, incluindo o menor número de pacientes, indisponibilidade de SCr basal, disparidade nos critérios de diagnóstico de LRA e falta de acompanhamento para determinar a recuperação renal. Estudos futuros devem ser conduzidos à luz dessas limitações, para que os achados possam ser incorporados de forma adequada à prática clínica.

Antes do estadiamento da doença renal crônica preexistente, a LRA era considerada reversível com evolução renal satisfatória. No entanto, com os avanços recentes nos cuidados renais, é amplamente aceito que os pacientes que sobrevivem a um episódio de LRA podem recuperar as funções renais adequadas, mas ainda assim, esses pacientes estão em risco de desenvolver doença renal crônica preexistente⁷.

Considerando a natureza disseminada da doença e o número substancial de pacientes com manifestações atípicas, a deterioração renal subsequente após um episódio de LRA pode representar riscos substanciais de doença renal crônica preexistente entre os sobreviventes. Recomenda-se a

estratificação precoce da LRA durante o gerenciamento de casos COVID-19, o que proporcionaria oportunidade para o gerenciamento adequado em tempo hábil. Além disso, o acompanhamento dos pacientes para verificar a recuperação renal será de suma importância para desenhar e implementar estratégias de intervenção para pacientes de alto risco⁸.

Ng et al.⁹ relataram que o risco geral de LRA em pacientes hospitalizados era de 3% e que esse risco aumentou para 19% quando os pacientes foram admitidos em uma UTI. Zheng et al.¹⁰ descobriram que a creatinina sérica pode impactar o risco de progressão de COVID-19. Ali et al.¹¹ revelou que LRA grave foi associada a um maior risco de mortalidade (risco relativo = 3,08, IC 95% 1,54–6,19). Potere et al.¹¹ relataram que a incidência de LRA foi de 6% em pacientes hospitalizados. Lim et al.¹² demonstraram que a LRA foi associada a aumento da mortalidade, condição grave e necessidade de cuidados na UTI.

Ficou evidente que não apenas a doença renal crônica (DRC) previamente diagnosticada, mas também a LRA afetou significativamente a gravidade da doença e a mortalidade do COVID-19. Além disso, LRA vem sendo associada a uma condição mais grave e a um maior risco de mortalidade do que a DRC. Quatro complicações principais (lesão cardíaca, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), choque e lesão hepática) não participaram substancialmente nas associações entre DRC/LRA e prognósticos clínicos, indicando que o comprometimento renal pode ser um indicador prognóstico clínico independente para esses paciente¹³.

A razão pela qual os pacientes com COVID-19 com comorbidade para DRC exibiram um risco aumentado de progressão para uma condição grave ou morte não foi totalmente elucidada até o momento. As explicações plausíveis são as seguintes: (1) Pacientes com lesão renal (LR) têm um meio pró-inflamatório e defeitos funcionais nas populações de células imunes inatas e adaptativas. Em uma coorte baseada na comunidade de quase 10.000 indivíduos adultos, a taxa de filtração glomerular reduzida e a razão albumina-creatinina elevada foram associadas a um maior risco de hospitalização, com infecção e mortalidade subsequente¹⁴.

Pacientes com DRC têm alto risco de infecção do trato respiratório superior e pneumonia, que podem se tornar infecções concomitantes importantes com SARS-CoV-2. ALR frequentemente coexiste com comorbidades, especialmente diabetes e doenças cardiovasculares, que também são conhecidas por estarem associadas a piores desfechos em pacientes com COVID-19. A prevalência de doenças renais aumenta com a idade, e a carga de morbidade e mortalidade do COVID-19 está fortemente concentrada em grupos de idade mais avançada¹⁰. Uma limitação importante é que não foi possível determinar até que ponto a idade e as comorbidades contribuem de forma independente para desfechos desfavoráveis em pacientes com LRA.

LRA é uma síndrome de perda abrupta da função renal que está fortemente associada ao aumento da mortalidade e morbidade em várias condições. Há uma alta incidência de LRA em pacientes com COVID-19, especialmente na coorte com doença grave^{15,16}. As seguintes razões foram postuladas para explicar por que ocorre um aumento na incidência de LRA após a infecção por SARS-CoV-2: (1) A gravidade da doença pode estar associada a um aumento na carga viral renal inicial ou inflamação sistêmica grave, ou ambos. O SARS-CoV-2 pode penetrar nas células através de dois receptores - enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e protease

transmembrana, serina 2 (TMPRSS2), e ACE2 é altamente expresso em células epiteliais tubulares proximais e em podócitos. Nove dos 26 pacientes chineses autopsiados com IRA após infecção por SARS-CoV-2 tiveram lesão tubular proximal difusa, com alguma necrose franca e nenhuma lesão glomerular. A febre, vômito, diarreia e choque frequentemente observados na infecção por SARS-CoV-2 podem causar hipoperfusão renal. Esses motivos podem contribuir cooperativamente para um risco aumentado de IRA¹⁷.

Além disso, os pacientes com COVID-19 com condições graves também apresentam complicações envolvendo várias disfunções orgânicas, que por sua vez podem levar à LRA. Há uma associação bem estabelecida entre LRA e risco de LRC, com o risco de LRC aumentando gradativamente dependendo da gravidade de um episódio de LRA. Como os pacientes com COVID-19 desenvolvem LRA mais grave em comparação com aqueles sem COVID-19, pode-se esperar que os pacientes com LRA associada a COVID-19 apresentem uma redução mais rápida da eTFG, independentemente das comorbidades subjacentes do paciente¹⁶.

A persistência desse resultado após o ajuste para a gravidade da LRA, representada pelos níveis de creatinina de pico e a necessidade de diálise, sugere que a diminuição acelerada da eTFG pode ser mediada por outros marcadores de gravidade da LRA, exposições adicionais relacionadas à hospitalização associadas à redução da eTFG, o hiperinflamatório estado associado com COVID-19, ou efeitos diretos residuais de SARS-CoV-2¹⁶.

O diagnóstico histológico mais comum observado na biópsia renal em pacientes com LRA associada a COVID-19 é lesão tubular aguda, que pode refletir as múltiplas causas indiretas de LRA associada a doença crítica, incluindo instabilidade hemodinâmica, síndrome do desconforto respiratório agudo, excessiva diurese, exposição à nefrotoxina, hipóxia, tempestade de citocinas, rabdomiólise e infecções secundárias. Em adição a estes efeitos indiretos, detecção de SARS-CoV-2 e vírus vivo nos rins de pacientes com COVID-19 apoia a hipótese de que o SARS-CoV-2 pode exibir um tropismo renal direto via receptores da enzima conversora de angiotensina-2 expressos nas células do túbulo proximal e podócitos. A patogênese da disfunção renal contínua em nossa coorte após a recuperação da LRA associada a COVID-19 não é clara. A presença de fibrose pulmonar observada após infecções pulmonares de outras cepas de coronavírus levantou a preocupação de que a LRA associada a COVID-19 pode induzir fibrose tubulointersticial, que é uma via potencial para a progressão de LRA para LRC¹¹.

Embora o achado primário de lesão tubular aguda na biópsia renal possa ser sugestivo de lesão reversível com LRA associada a COVID-19, sugere-se que os pacientes com LRA associada a COVID-19 apresentam maior risco de doença renal aguda, definida como perda subaguda contínua da função renal entre 7 e 90 dias após um evento de início de LRA. Pacientes com LRA que evoluem para doença renal aguda apresentam maiores reduções da eTFG em longo prazo do que pacientes com LRA que não desenvolvem doença renal aguda. Idade avançada, sexo masculino, raça negra, DRC subjacente e gravidade da LRA são fatores de risco conhecidos para a progressão da LRA para a morte. Como na necrose tubular aguda, em que pacientes com necrose tubular aguda devido a causas mistas têm maior risco de LRC futura do que pacientes com necrose

tubular aguda devido a uma única causa, como isquemia ou nefrotoxinas, os múltiplos mecanismos simultâneos de COVID-19 e LRA pode estar contribuindo para o aumento da diminuição da Etfg⁹.

Otimizar o controle da pressão arterial, reconciliar medicamentos para evitar nefrotoxinas e avaliar as indicações para bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem ser oportunidades para retardar a progressão da doença no acompanhamento ambulatorial precoce⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LRA não é incomum em pacientes hospitalizados com COVID-19, com uma incidência que varia em diferentes estudos, chegando a 20% dos pacientes hospitalizados e >50% dos pacientes na UTI. A causa mais comum de lesão renal em pacientes com COVID-19 é a lesão tubular aguda.

Há maior prevalência de LRA em pacientes com formas mais graves de COVID-19. A LRA se desenvolve precocemente durante a hospitalização e é concomitante à intubação. A necessidade de diálise é considerada um fator prognóstico de sobrevida negativo. O conhecimento da LRA pode levar a uma melhor otimização e prognóstico dos pacientes com COVID-19.

A LRA após a infecção por SARS-CoV-2 foi associada à ampliação da gravidade da doença e mortalidade. Além disso, LRA apresentou maior risco de progressão da doença e morte em comparação com a doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

1. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];51(5):343-348. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000507471>.
2. Hirsch J, Ng J, Ross D, Sharma P, Shah H, Barnett R et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];98(1):209-218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
3. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];32(1):151-160. Available from: <http://10.1681/asn.2020050615>
4. Costa R, Sória T, Salles E, Gerech A, Corvisier M, Menezes M et al. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *Brazilian Journal of Nephrology* [Internet]. 2021 [cited 21 June 2022];43(3):349-358. Available from: <http://10.1590/2175-8239-jbn-2020-0144>.
5. Casas-Aparicio G, León-Rodríguez I, Alvarado-de laBarrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado A, Luna-Villalobos Y et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 [cited 21 June 2022];16(2):e0246595. Available from: <http://10.1371/journal.pone.0246595>.
6. Lim J, Park S, Jeon Y, Cho J, Jung H, Choi J et al. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2020 [cited 21 June

- 2022];9(6):1718. Available from: <http://10.3390/jcm9061718>
7. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, Pisani A. Acute Kidney Injury in COVID-19 Pandemic. *Nephron* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];144(7):345-346. Available from: <http://10.1159/000508381>
 8. Chen Y, Shao S, Hsu C, Wu I, Hung M, Chen Y. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];24(1). Available from: <http://10.1186/s13054-020-03009-y>
 9. Ng J, Luo Y, Phua K, Choong A. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];81(4):647-679. Available from: <http://10.1016/j.jinf.2020.05.009>
 10. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];81(2):e16-e25. Available from: <http://10.1016/j.jinf.2020.04.021>
 11. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];24(1). Available from: <http://10.1186/s13054-020-03022-1>.
 12. Lim M, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto A, Supriyadi R. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];7:205435812093857. Available from: <http://10.1177/2054358120938573>.
 13. Ali H, Daoud A, Mohamed M, Salim S, Yessayan L, Baharani J et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];42(1):393-397. Available from: <http://10.1080/0886022x.2020.1756323>.
 14. Ishigami J, Grams M, Chang A, Carrero J, Coresh J, Matsushita K. CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2017 [cited 21 June 2022];69(6):752-761. Available from: <http://10.1053/j.ajkd.2016.09.018>
 15. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];97(5):829-838. Available from: <http://10.1016/j.kint.2020.03.005>
 16. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International* [Internet]. 2020 [cited 21 June 2022];98(1):219-227. Available from: <http://10.1016/j.kint.2020.04.003>
 17. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263.

gangrena DE FOURNIER: DA IDENTIFICAÇÃO AO TRATAMENTO

FOURNIER'S GANGRENE: from Identification to TREATMENT

Karine G. Pires¹; Juliana D. Moura²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. karine.pires1@hotmail.com. ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO

RESUMO:

Introdução: A Síndrome de Fournier é rara, uma emergência urológica que acomete tecidos moles na região perineal, anal e da genitália externa. A doença progride muito rápido, possui alta mortalidade. O diagnóstico é clínico, baseado no exame físico. O tratamento é multidisciplinar, envolvendo antibióticos de amplo espectro, internação em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), restauração do equilíbrio hidroeletrólítico, desbridamento agressivo e repetitivo. Há outras terapias adjuvantes, como oxigenoterapia hiperbárica e fechamento assistido por vácuo. **Objetivos:** Discutir a importância do diagnóstico precoce, avaliar os tipos de tratamento disponíveis e compará-los. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sobre o diagnóstico e tratamento da Gangrena de Fournier. Foram utilizadas as bases de dados do PubMed®, SciELO e Lilacs, selecionando artigos indexados entre 2017 e 2022. Resultados: A busca resultou em 1.469 publicações e após a utilização de filtros e de triagem baseada em títulos e resumos, foram selecionados 23 artigos. **Conclusões:** A síndrome tem diagnóstico clínico com manifestações inespecíficas no início, não havendo sinais patognomônicos, acarretando dificuldade diagnóstica, sendo de extrema importância a constante suspeita e vigilância para que se diagnostique o quanto antes. O tratamento possui diversas opções, mas o vital é o desbridamento precoce e a antibioticoterapia de amplo espectro. Há a possibilidade de associar outros tipos de tratamentos adjuvantes, como por exemplo a Oxigenação Hiperbárica, Fechamento Assistido a Vácuo e Tratamento Fotodinâmico. O importante é saber indicar corretamente cada uma das terapias e dar atenção ao que realmente irá modificar a morbimortalidade do paciente. **Descritores:** “Gangrena de Fournier” e “Tratamento”

ABSTRACT:

Introduction: Fournier syndrome is a rare urological emergency that affects soft tissues in the perineal, anal and external genitalia region. The disease progresses very fast, has high mortality. The diagnosis is clinical, based on physical examination. The treatment is multidisciplinary, involving broad-spectrum antibiotics, hospitalization in the ICU (Intensive Care Unit), restoration of fluid and electrolyte balance, aggressive and repetitive debridement. There are

other adjunctive therapies such as hyperbaric oxygen therapy and vacuum-assisted closure. **Aims:** Discuss the importance of early diagnosis, evaluate the types of treatment available and compare them. **Methods:** This is a literature review on the diagnosis and treatment of Fournier's Gangrene. PubMed®, SciELO and Lilacs databases were used, selecting articles indexed between 2017 and 2022. **Results:** The search resulted in 1.469 publications and after using filters and screening based on titles and abstracts, 23 articles were selected. **Conclusions:** The syndrome has a clinical diagnosis with nonspecific manifestations at the beginning, with no pathognomonic signs, causing diagnostic difficulty, being of extreme importance the constant suspicion and vigilance so that the diagnosis is made as soon as possible. Treatment has several options, but the key is early debridement and broad-spectrum antibiotic therapy. There is the possibility of associating other types of adjuvant treatments, such as Hyperbaric Oxygenation, Vacuum Assisted Closure and Photodynamic Treatment. The important thing is to know how to correctly indicate each one of the therapies and pay attention to what will really change the patient's morbidity and mortality. **Keywords:** "Fournier Gangrene" e "Treatment"

INTRODUÇÃO

A Síndrome ou Gangrena de Fournier é uma fasciíte necrosante, doença rara, consistindo em uma emergência urológica com complicações sérias a longo prazo, sendo, portanto, muito grave¹, acometendo tecidos moles na região perineal, anal e da genitália externa. Apresenta rápida progressão, início abrupto e, se não tratada, evolui com altos índices de morbimortalidade associados a sepse, falência de múltiplos órgãos e até mesmo o óbito. É uma doença muito mais predominante no sexo masculino, apesar de não ser exclusiva, pois existem raros casos de necrose vulvar² e isso é explicado pelo fato de que as mulheres possuem uma melhor drenagem da região perineal pelas secreções vaginais³ e nos homens a fásia de Colles do períneo, a fásia de Scarpa da parede abdominal anterior e a fásia de Dartos do pênis e escroto formam um continuum, fazendo com que a infecção evolua através desses planos.⁴ A idade mais acometida é em torno de 30 a 60 anos, estando associado também com os fatores de risco que são mais prevalentes nessa faixa etária. É importante identificar esses fatores de risco pois irão corroborar o diagnóstico, sendo diabetes mellitus o principal deles. Além da diabetes, cita-se também outras doenças que comprometem a vascularização² (como doença arterial periférica), alcoolismo, desnutrição, imunossupressão (por doença ou pelo uso de medicação), idade avançada, uso de drogas intravenosas^{2,5}, abscesso anorretal, disfunção hepática³, insuficiência renal crônica, hipertensão, neoplasias malignas⁶, tabagismo, quimio ou radioterapia.² Nas mulheres, são citados traumas, episiotomia, microtraumas relacionados à depilação e infecção da região vulvar e períneo.⁴ No geral, traumas nos genitais podem ser vetor para introduzir bactérias infecciosas na região.⁷

A maioria dos casos apresenta um fator etiológico identificável, podendo advir de infecção colorretal (30-50% dos casos), infecções urogenitais (20-40%) e infecções cutâneas (20%).⁶ Os focos do trato urogenital são devido a abscesso retal ou escrotal, câncer de bexiga ou pênis, biópsia de próstata, orquite, estenose uretral. No trato gastrointestinal, os focos se

originam de apendicite, diverticulite aguda, perfuração do reto por corpo estranho, abscessos perianais, doença inflamatória intestinal, hérnias encarceradas.⁸ É uma infecção polimicrobiana, apresentando cultura de bactérias anaeróbias (*Bacteroides fragilis* e *Clostridium*) e aeróbias (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *S. aureus*). Outros tipos isolados são *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium* e *Proteus*.^{2,5,9} Sua fisiopatologia tem início com uma infecção que inicialmente é localizada no períneo ocasionada pela entrada de bactérias. Há uma diminuição do fluxo sanguíneo para o local afetado, levando à uma isquemia e trombose dos vasos ao redor com endarterite obliterante, resultado da resposta inflamatória.⁹

O diagnóstico é clínico, baseado em uma anamnese focada e detalhada associada ao exame físico com inspeção da região do períneo. Os sintomas mais comuns são edema, eritema e dor perineal e/ou escrotal. Frequentemente há acometimento sistêmico, demonstrado através da febre e taquicardia.⁹ Ao exame físico pode observar o início do quadro com manifestações de uma infecção localizada, a exemplo de celulite ou abscesso,² evoluindo para crepitação (pelo enfisema subcutâneo), secreção purulenta até estágios mais avançados, com a gangrena e necrose do tecido. A infecção se propaga rapidamente.⁹ É muito importante que seja feito o diagnóstico precoce para que a conduta terapêutica seja traçada o mais rápido possível, visto que a mortalidade aumenta a cada momento em que não é feita uma intervenção.¹⁰

O tratamento é multidisciplinar, envolvendo antibioticoterapia de amplo espectro, medicamentos vasopressores, ressuscitação volêmica com fluidos intravenosos para restauração do equilíbrio hidroeletrólítico,² desbridamento precoce, agressivo e repetitivo da ferida, drenagem cirúrgica em caso de abscessos,⁵ podendo haver a necessidade de colostomia protetora quando há comprometimento esfinteriano e/ou contaminação fecal da ferida,¹¹ oxigenoterapia hiperbárica e fechamento assistido por vácuo como terapia adjuvante se o serviço dispor de tal, e, em casos mais avançados, reconstrução cirúrgica através de retalhos e enxertos.¹² Dependendo da situação em que se encontra o paciente, há uma melhor indicação dos diferentes tipos de tratamento, porém o mais importante é que sempre haja um diagnóstico precoce, a avaliação sistemática e periódica, associado ao manejo o mais rápido possível para diminuição da mortalidade,¹³ visto que, apesar do avanço das possibilidades de tratamento, a mortalidade ainda permanece alta, consequência do atraso no diagnóstico e manejo.³

OBJETIVO

Discutir a importância do diagnóstico precoce, avaliar os tipos de tratamento disponíveis e compará-los.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Foram utilizadas as bases de dados do PubMed®, SciELO e Lilacs, selecionando artigos indexados entre os anos de 2017 e 2022, usando os seguintes descritores (MeSH) na língua portuguesa: “Gangrena de Fournier” e “Tratamento”. No idioma

inglês utilizou-se: “Fournier Gangrene” e “Treatment”.

Foram identificadas 1.469 publicações ao todo, após isso foram aplicados os seguintes filtros: “Texto Completo” e “Últimos 5 anos”, resultando em 220 artigos. Foi utilizado como critério de exclusão textos que só obtinham o resumo. Após triagem baseada nos títulos e resumos, foram selecionados 23 artigos cujo resumo ou texto completo abordou a síndrome de Fournier como assunto principal ou que abordavam seu diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS

Relacionado a sintomatologia, em estudo retrospectivo realizado com 84 pacientes com Gangrena de Fournier, 94% dos casos apresentavam dor perineal, 54 pacientes tinham febre na admissão, 50 estavam taquicárdicos e 31 pacientes (36,89%) manifestavam hipotensão a admissão. Ao exame físico, 100% dos casos apresentavam edema perineal, inflamação com eritema e necrose (sendo metade em períneo posterior, 46% em períneo anterior e 4% em parede abdominal). Sendo todos tratados com reanimação volêmica e antibioticoterapia já na admissão.¹⁴ Em um relato de caso o paciente de 45 anos queixava-se de dor testicular pontuando 7/10 pela escala visual analógica, apresentando ao exame físico aumento do volume escrotal gradual, contendo lesão ulcerativa e tecido necrótico na rafe escrotal associado a descarga de material purulento. Foi realizada Tomografia Computadorizada (TC) para complemento do diagnóstico, onde se achou achados comuns da Gangrena de Fournier: saco escrotal ocupado por bolhas de ar com acúmulo de líquidos e edema de partes moles do saco escrotal.¹⁵

Ao revisar prontuário de um hospital em um estudo, observou-se que os fatores de risco independentes para mortalidade foram creatinina, potássio e hematócrito e que, se juntassemos esses 3 fatores em um escore, o FSGI simplificado (SFGSI), aumentaria significativamente o risco relativo, podendo ter noção do risco de mortalidade. A vantagem desse escore é que utiliza apenas 3 informações obtidas através do laboratório, fáceis e rápidas de quantificar, sendo útil para aplicação e seguimento dos pacientes com Gangrena de Fournier. Todavia, são necessários mais estudos para validar a aplicação do escore em outras populações com amostragem maior.¹⁶

Um estudo com 40 casos diagnosticados identificou diabetes mellitus como a principal comorbidade (70%), seguido por hipertensão arterial (35%), cardiopatia, dislipidemia e obesidade.⁴

Em uma revisão de literatura observou-se que o padrão-ouro do manejo da Gangrena de Fournier é antibioticoterapia de amplo espectro, desbridamento cirúrgico de emergência e fluidos intravenosos.⁵

Foram feitos alguns estudos para tentar comprovar a eficácia da OHB (Oxigenoterapia Hiperbárica). Um trabalho que analisou prontuários citou um artigo de revisão publicado por Sroczyński et al. (2013) que comparou pacientes que receberam OHB e os que não receberam e percebeu que a taxa de mortalidade foi abaixo de 20% nos que se utilizaram da terapia comparado com uma variação de 18 a 50% nos que não utilizaram. O artigo também citou um estudo realizado por Li et al. (2015) fazendo a mesma comparação, obtendo uma taxa de mortalidade de 33,3% nos que não utilizaram versus 12,5% para os que usaram OHB.¹⁷ Foi feito um relato de caso com

2 pacientes, ambos tiveram o quadro controlado com 6 sessões de 90 minutos cada, ausência de dor e infecção secundária, resolução do edema e ambos gostaram do resultado. Um estudo na França observou diminuição da falha (6% vs 28%, $p = 0,03$) e contratura da área do enxerto (9% vs 26%, $p = 0,04$) nos que receberam OHB comparando com os que não receberam.¹² Alguns estudos observaram aumento da mortalidade em pacientes submetidos a OHB, porém isso pode ter explicação no fato de que os pacientes que necessitaram do uso da OHB eram mais graves. Ou seja, pode ter caído no risco do viés e também deve levar em consideração a raridade da doença e a disponibilidade limitada de câmaras hiperbáricas.⁵

Um estudo feito através de revisão de prontuário dividiu dois grupos, um grupo controle ($n=118$) que recebeu o tratamento tradicional, ou seja, desbridamento, antibioticoterapia e terapia intensiva e outro grupo ($n=77$) que recebeu a OHB. No controle, 34 pacientes (28,8%) morreram, contrastando com o grupo utilizando OHB em que 3 (3,7%) morreram, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), demonstrando diminuição da mortalidade no uso do OHB adjuvante. Iniciar a OHB assim que fizer o primeiro desbridamento influencia de forma positiva na evolução da ferida e na melhora do quadro séptico, ou seja, os pacientes melhoram local e sistemicamente. Entretanto, é importante frisar que mesmo com o desbridamento agressivo e o fornecimento adequado de antibióticos, as taxas de mortalidade ainda permanecem elevadas. O tempo entre o início da cirurgia e o manejo cirúrgico é o que mais impacta na mortalidade. Em outro estudo concluiu-se que o tempo entre o início dos sintomas até a internação também contribui para a mortalidade.⁸

Foram revisados prontuários com o objetivo de analisar retrospectivamente a eficácia do fechamento assistido a vácuo (VAC). Para isso utilizou-se de 22 pacientes divididos em 2 grupos, em que um deles era submetido a terapia VAC e outro somente ao desbridamento cirúrgico e foi visto que os tratados com o vácuo tiveram menor tempo de internação, menos necessidade de procedimentos cirúrgicos (assim como de desbridamento e limpeza), tendo em metade dos pacientes o fechamento primário. A limitação desse estudo foi a amostragem pequena, o que implica no fato de não ter conseguido atingir significância estatística.¹⁸ Em um outro estudo, feito também através da revisão de prontuários, Yanaral et al concluíram que o tratamento com VAC aumentou o tempo de mobilização diária e diminuiu a necessidade de analgésicos, em contrapartida prolongou a estadia no hospital e a quantidade de desbridamentos necessários, associado a isso não houve significativo efeito na taxa de mortalidade e morbidade. O aumento da permanência hospitalar e dos desbridamentos foram relacionados a complexidade dos pacientes que necessitaram de VAC. Com isso, concluíram que o desbridamento precoce e a antibioticoterapia adequada e rapidamente administrada continuam sendo os fatores que mais importam na redução da mortalidade e prevenção da progressão da doença.¹¹

A colostomia tem controvérsias nos casos com envolvimento perineal. Ao revisar prontuários, viu-se que é fundamental para prevenir a contaminação fecal, melhorando as condições para que ocorra a cicatrização das feridas, porém foi associada a maior mortalidade, tendo evidências de que é possível evitar a colostomia limpando a ferida perineal.¹⁹ Em um relato de caso, a colostomia foi indicada quando o paciente não tinha condições para higienização adequada

do local, o que teria como consequência a contaminação grosseira da ferida cirúrgica. Entretanto, na maioria dos casos, não houve benefício e não é isenta de complicações.²⁰

Uma série de casos realizou análise descritiva de pacientes com sequelas da Gangrena de Fournier que foram submetidos a reconstrução genitoperineal durante 9 anos. A quantidade de subunidades envolvidas é direta e significativamente associada a quantidade de intervenções cirúrgicas necessárias, de modo que os pacientes com 1 a 3 subunidades afetadas precisaram de uma média de $3,81 \pm 1,84$ (27 pacientes) procedimentos cirúrgicos, em contrapartida os que tinham 3 a 5 subunidades afetadas necessitaram uma média de cirurgias de $6,25 \pm 3,77$ (12 pacientes), estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$). Apenas 2 pacientes evoluíram para orquiectomia (4,65%) e 1 caso para penectomia (2,35%). Maior parte dos pacientes teve como origem topográfica da doença a urológica (44,4%), seguida da anorretal (36,1%) e cutânea (19,4%).⁶

Em um relato de caso com 31 pacientes houve uma média de $3,25 \pm 2,89$ procedimentos/paciente. O paciente que precisou de mais intervenções foi submetido a 14 procedimentos. Houve necessidade de colostomia em 5 pacientes (16%) para controlar a contaminação fecal e em 2 pacientes (6,45%) o desbridamento cirúrgico e/ou edema relacionado à infecção acometeu a região peniana, causando obstrução, sendo necessária a realização da cistostomia, sendo que 19 (61,29%) pacientes necessitaram de desbridamento cirúrgico adicional durante a mesma internação.²¹

Foi feita uma revisão de literatura que lembrou bem da importância do enfermeiro no contexto da Síndrome de Fournier, pois são eles que realizam os curativos e acompanham a evolução dos pacientes, ficam vigilantes quanto a manifestação de infecções secundárias, sendo importante a inserção da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), uma metodologia científica para o enfermeiro colocar em prática seu conhecimento técnico-científico na assistência ao paciente. É muito importante que os enfermeiros responsáveis por esses pacientes tenham amplo conhecimento acerca de curativos e coberturas pois são casos que necessitam de assepsia rigorosa.²²

Um estudo foi realizado com o objetivo de inativar as bactérias mais prevalentes na Gangrena de Fournier com Inativação Fotodinâmica (PDI). Vinte e quatro ensaios foram feitos, sendo divididos em 4 grupos: (1) grupo L-/F-, (2) grupo L-/F+, (3) grupo L+/F-, (4) grupo L+/F+, no qual a letra “L” representa irradiação com laser vermelho e “F” o fotossensibilizador azul de metileno e o símbolo “+” e “-” são, respectivamente, a presença e ausência dos mesmos. No grupo L+/F- (com laser e sem fotossensibilizador) as bactérias foram insensíveis à fototerapia aplicada. No grupo L-/F+ (sem laser e com azul de metileno), os microorganismos também não foram sensíveis. Ou seja, no grupo tratado apenas com azul de metileno e apenas com laser não houve regressão exponencial das bactérias. No grupo L+/F+ (com os 2, laser e azul de metileno) houve redução completa das bactérias independentemente do aumento do tempo de tratamento. Com 5 minutos, todas já haviam sido erradicadas. O resultado mostrou significativa redução de *E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium perfringens*. Meios de cultura contendo *C. perfringens* e *S. aureus* também foram sensíveis a PDI. Portanto, esse trabalho foi capaz de mostrar a eficiência do azul de metileno com o laser vermelho em inibir o crescimento das bactérias estudadas, mais prevalentes na Gangrena de Fournier. A não eliminação completa das bactérias com um único tipo de

terapia pode ser explicada através da diferença da estrutura da parede das bactérias gram-negativas e gram-positivas, de modo que as bactérias gram-positivas possuem relativa permeabilidade de sua membrana, o que facilita a entrada do fotossensibilizador, enquanto as gram-negativas possuem uma membrana externa mais complexa, dificultando essa entrada. Isso implica em dificuldade de obtenção de uma terapia única capaz de erradicar todos os tipos de bactéria.²³

DISCUSSÃO

A Gangrena de Fournier possui início insidioso, sendo uma parcela dos pacientes assintomáticos nos primeiros dias. Os primeiros sintomas costumam ser dor em região perianal ou genital, com nenhum ou pouco dano cutâneo visível.⁵ É dito também que a dor é desproporcional ao exame físico.^{4,5,9} Os testículos são frequentemente poupados porque o suprimento sanguíneo do pênis e do escroto são distintos. Os sintomas mais comuns, em ordem, são edema escrotal, eritema, dor perineal e/ou escrotal, depois taquicardia, exsudato purulento, crepitação e febre. A infecção mais perceptível vai surgindo conforme a doença progride em direção aos planos fasciais profundos, evoluindo rapidamente para gangrena com sinais clínicos mais óbvios^{5,9}, numa progressão de 2 a 3 cm/hora.¹⁵ A pele do paciente inicialmente fica eritematosa, evoluindo para um tom escuro.⁵ Na maioria dos casos, há crepitação subcutânea com odor pútrido pela produção de gases por bactérias anaeróbias com o avanço da infecção.^{5,18}

A gangrena de Fournier possui 4 fases clínicas. A primeira fase tem duração de 14 a 48 horas, tendo evolução inespecífica e insidiosa, com prurido, eritema e edema associado ao endurecimento da área afetada. A segunda fase, invasiva, é caracterizada por manifestações inflamatórias regionais, como febre, dor perineal e eritema. A fase necrótica, terceira fase, tem piora do estado geral com manifestações sistêmicas. Metade das ocorrências podem resultar em sepse. No local tem flictenas hemorrágicas e tensão que evolui para necrose que pode se alastrar para locais de continuidade entre as fáscias do períneo e abdômen nos casos mais graves. A quarta e última fase, da restauração espontânea, é quando acontece a cicatrização lenta, com reparo dos tecidos necróticos.¹⁹

Existem métodos de pontuação que objetivam prever a mortalidade. Alguns exemplos são FGSI (Índice de Gravidade da Gangrena de Fournier), Indicador de Risco Laboratorial para Fasceíte Necrosante (LRINEC)^{5,17}, FGSI simplificado (SFGSI), entre outros. O FGSI é o mais utilizado, inclui 9 parâmetros clínicos e laboratoriais (temperatura, frequência respiratória e cardíaca, sódio, potássio, leucócitos, creatinina, hematócrito e bicarbonato), cada parâmetro varia de 0 a 4 e se obtiver uma pontuação maior que 9 indica chance de 75% de morte.^{7,16} A desvantagem do FSGI é que não é de fácil aplicação na admissão por conter muitas variáveis, então foi feito um estudo e viu-se que as variáveis mais relacionadas a mortalidade eram creatinina, potássio e hematócrito, que foi quando criou-se o SFGSI, demonstrando mortalidade elevada quando escore acima de 2.¹⁶

Podem ser utilizados exames de imagem no auxílio ao diagnóstico para visualizar a extensão da infecção e a presença de ar. A radiografia pode ser utilizada visando mais a observação

de ar. O ultrassom também tem seu valor, podendo visualizar uma sombra acústica demonstrando a presença de gás subcutâneo na área escrotal e no períneo⁵, abscessos, inflamação dos tecidos moles e espessamento acentuado da pele escrotal,⁹ tendo a vantagem de não requerer contraste intravenoso ou radiação e poder ser feita à beira leito de forma fácil e rápida podendo excluir diagnósticos diferenciais.¹⁴ A TC é a mais específica para detectar a extensão da infecção (permitindo o planejamento do desbridamento de acordo com as imagens) e o monitoramento da resposta ao tratamento, vendo se há vias de disseminação. Os achados da TC comumente são coleções, trombose da microcirculação, abscessos, estriação da gordura, espessamento do tecido celular subcutâneo, edema da fáscia muscular, enfisema subcutâneo.^{5,15} Como opção, se não conseguir visualizar com nenhum dos métodos anteriores, pode abrir mão da Ressonância Magnética (RM), que é um excelente método de imagem para tecidos moles, porém tem a limitação de disponibilidade de RM na emergência e relacionada ao tempo alongado do exame. Lembrando que nenhum dos exames de imagem deve adiar as intervenções cirúrgicas, que são prioridade.^{5,9}

É preciso afastar os diagnósticos diferenciais, como epididimite, hidrocele, abscesso escrotal, poliarterite nodosa, balanite, torção testicular, celulite, orquite, vasculite, hérnia inguinal complicada,¹⁸ herpes simples, ectima gangrenoso, fascíte necrosante estreptocócica, etc.¹⁵

O fato dos sintomas mais exuberantes aparecerem mais tardiamente fazem com que o paciente procure a emergência em estado mais avançado, tendo um diagnóstico tardio, associado a isso a Gangrena de Fournier possui uma progressão rápida da necrose. Portanto, é necessária rapidez no diagnóstico para que logo o tratamento seja iniciado. O diagnóstico é clínico, usando o conjunto de exame físico, sistemas de pontuação e exames de imagem, associado aos fatores de risco do paciente.

O principal tratamento é realizar o desbridamento cirúrgico precoce e urgente e administrar antibióticos parenterais de amplo espectro. Também é preciso estabilizar hemodinamicamente o paciente e realizar hidratação vigorosa. A proporção que um paciente recebe o tratamento cirúrgico tem correlação direta com a sobrevivência, é um passo crucial para interromper a progressão da infecção.⁵ Pelo fato de as taxas de morbidade e mortalidade ainda serem muito altas, podem ser necessários tratamentos de suporte dependendo do tamanho e localização da área desbridada, da contaminação, da extensão da patologia, que irão determinar a necessidade de derivações urinárias ou fecais, retalhos e/ou enxertos, VAC e OHB.^{5,21}

Havendo hipoperfusão, sepse ou choque séptico deve administrar 30 ml/kg de solução cristalóide nas primeiras 3 horas, preferencialmente Ringer Lactato. A necessidade adicional de mais fluido deve ser influenciada pela resposta do paciente à ressuscitação volêmica inicial, guiando-se pelos parâmetros hemodinâmicos (débito urinário, frequência cardíaca, pressão arterial). Não havendo resposta a infusão de fluidos, ou seja, permanecendo a hipotensão, pode utilizar os vasopressores, como norepinefrina, para melhorar a perfusão dos órgãos-alvo.²

A antibioticoterapia deve ser instituída rapidamente, intravenosa, empírica e de amplo espectro. Deve incluir cobertura para bactérias aeróbicas e anaeróbicas, gram-positivas e gram-negativas e um agente anti-MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina). Algumas opções são: (1) Piperacilina sódica + Tazobactam sódico + Vancomicina + Clindamicina, (2) Imipenem/

Meropenem + Vancomicina + Clindamicina, (3) Cefepime + Vancomicina + Clindamicina, sendo que a Clindamicina pode ser substituída por Metronidazol. O cuidado com esse paciente é em ambiente de terapia intensiva e tem que associar analgesia à prescrição.^{4,9} Deve ser colhida cultura para realização do antibiograma permitindo a posterior modificação do esquema medicamentoso, se necessário, baseando-se nas bactérias envolvidas.⁹

No desbridamento cirúrgico há de se retirar todo o tecido necrótico até que consiga identificar o tecido viável⁵ e bem vascularizado. O desbridamento deve ser vigoroso. Tem como objetivo controlar a progressão da infecção e aliviar a toxicidade sistêmica, retirando todo tecido que seja facilmente separado do plano fascial.^{5,18} É a parte do tratamento que está muito relacionada com a evitação da progressão e com a melhora dos índices de mortalidade, tendo melhor prognóstico.⁵ A cirurgia é indispensável, visto que os pacientes não submetidos ao desbridamento tem mortalidade de 100%. Frequentemente há a necessidade da reabordagem,^{17,10} com um número médio de 3,5 desbridamentos por paciente.^{7,11} Em contrapartida, frequentemente tem como consequência o fato de afetar grandes áreas, podendo trazer déficits significativos,⁵ por isso é importante preservar o máximo possível de pele para o futuro fechamento da ferida.²⁰

Com o objetivo de prevenir a contaminação fecal, manter a área da ferida limpa e contribuir para a cicatrização, pode ser realizado uma colostomia com o desvio do trânsito intestinal, dependendo da extensão da lesão.^{11,21} Muitos cirurgiões têm preferência para utilizar a ostomia em doenças que se estendem até a região anorretal, mas alguns estudos aconselham realizar apenas na presença de incontinência, imunossupressão, perfuração,¹¹ envolvimento do esfíncter anal e contaminação fecal contínua da ferida.⁹ Há de se considerar que muitos dos pacientes colostomizados nunca são reconstituídos dadas as múltiplas comorbidades.⁶ Tem que ser bem indicada pois apesar de ser benéfica para cicatrização, possui alta carga de morbidade, tendo estudos demonstrando que não afetam significativamente a taxa de mortalidade e o tempo de permanência no hospital.⁹ Há relatos da necessidade de realização de cistostomia suprapúbica quando há envolvimento uretral ou peniano extenso ou quando a fonte da infecção é genitourinária.^{14,20}

No processo de cicatrização das feridas, em sua fase proliferativa, há um aumento da demanda metabólica com elevada necessidade de oxigênio. Na fase inflamatória da cicatrização há prevalência de hipóxia, o que sinaliza os macrófagos para liberar citocinas e convocar outros tipos de células. Visto isso, há uma outra forma de tratamento que tem tido bons resultados, até mesmo em casos complexos, como nos pacientes com comorbidades.

A oxigenoterapia hiperbárica pode ser utilizada para contribuir e acelerar o processo de cicatrização de feridas urológicas pois tem como mecanismo fornecer oxigênio pressurizado¹² em uma câmara fechada hermeticamente com 100% de oxigênio,⁸ induzir uma hiperóxia nos tecidos, fazendo com que minimize o processo inflamatório excessivo, estimulando a atividade de células imunes (como linfócitos, macrófagos e fibroblastos), também possui efeito bactericida e proporciona a angiogênese através de proliferação endotelial. O fato de estimular a angiogênese é importante porque o suprimento de sangue deficiente para área infectada pode dificultar bastante a cicatrização. As endotoxinas tem sua atividade diminuída em altos níveis teciduais de oxigênio. Há também aumento do transporte intracelular de antibióticos e redução do edema pela

vasoconstrição. Isso tudo contribui para diminuição da morbidade e mortalidade.^{8,12} É uma terapia adjuvante, ou seja, pode ser utilizada associada às terapias médicas e cirúrgicas convencionais ou então no paciente que não obteve resposta aos tratamentos tradicionais.^{5,12}

No caso da Gangrena de Fournier em específico, a OHB pode ser especialmente favorável, beneficia a oxigenação dos tecidos hipóxicos, estimula a proliferação de fibroblastos, renova a atividade bactericida dos leucócitos, regenera o tecido e, muito importante,¹² inibe o crescimento de bactérias anaeróbias por suscitar uma cascata de eventos que gera um sinal levando a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.^{5,12} O oxigênio é fornecido em níveis superiores à pressão atmosférica com o objetivo de ter certeza que o gás será transportado em direção às áreas infectadas, trazendo a cura. Respondendo a cascata de estímulo gerada, os tecidos liberam óxido nítrico, prostaglandinas e citocinas que iniciam respostas fisiopatológicas para as lesões, como por exemplo, o aumento de VEGF (fator de crescimento endotelial). O aumento da pO₂ da ferida influencia positivamente até mesmo na aceitação do enxerto, se necessário.¹² Inclusive os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, com sepse, em UTI (Unidade de Terapia Intensiva) podem receber a terapia OHB e obter os benefícios do mesmo. É importante salientar que não é uma terapia isenta de complicações, a mais comum delas é o barotrauma auricular, que por vezes pode ser motivo de interrupção do tratamento. Uma outra limitação pode ser a claustrofobia, principalmente em câmaras monolugar.⁸

Em alguns casos, há a necessidade de tratamento cirúrgico com a aplicação de retalhos e/ou enxertos. O retalho tem como propósito reparar defeitos de lesões com padrão axial ou aleatório. O enxerto é diferente, recebe suprimento através da embebição do plasma, pois não é provido de vasos sanguíneos. Porém, o retalho pode ter falha, sendo a mais comum a isquemia por falta de oxigênio, o que acaba por inibir a cicatrização. Nesses casos, a OHB pode ser uma boa alternativa para melhorar a sobrevivência do enxerto por aumentar a oxigenação, fornecer neovascularização, melhorar a perfusão e a função dos fibroblastos. Além de todos esses benefícios, a OHB ainda apresenta um resultado indireto na sobrevivência do enxerto ao controlar outras infecções causadas por bactérias anaeróbicas, como fasciíte necrosante e gangrena gasosa, melhorando o prognóstico dos pacientes, impedindo novas infecções.¹²

A escolha da reconstrução leva em conta a disponibilidade de tecido local, o tamanho, profundidade e localização do defeito. Sempre que possível a opção é um fechamento primário sem tensão. Como primeira possibilidade, não deve ser considerado o fechamento por segunda intenção, a menos que o paciente esteja com estado geral debilitado ou possua risco cirúrgico proibitivo. Em casos extremos, há a necessidade de penectomia e/ou orquiectomia.⁶

Outra opção ao tratamento após o desbridamento cirúrgico é o VAC (Vacuum Assisted Closure), dispositivo de fechamento assistido a vácuo,⁵ que isola o tecido de agentes patogênicos externos.¹¹ Compreende uma bomba de sucção contínua ou intermitente, uma esponja de espuma estéril, capa adesiva e um sistema coletor de fluido. Ele aperfeiçoa a granulação da área cruenta e a limpeza. A esponja estéril é colocada na ferida, sendo coberta por um curativo transparente adesivo criando um ambiente hermético, conecta-se um tubo não dobrável a bomba portátil e a partir daí gera a pressão negativa contínua ou intermitente sobre a ferida,¹⁸ criando um ambiente

favorável a maior rapidez na cicatrização por aumentar a perfusão, mitose, migração de fibroblastos e proliferação celular. Gera um aumento do suprimento sanguíneo ao local, bem como a formação de tecido de granulação, eliminando toxinas, detritos, exsudato e a contaminação bacteriana. Pela região perianal ser uma área difícil de manter limpa e coberta com curativo, o VAC pode ser uma boa escolha.^{5,11}

A granulação das lesões de forma mais rápida, assim como a solução do processo infeccioso diminuem a inflamação dos tecidos vizinhos e o tamanho da área desnuda, fazendo com que seja mais fácil programar uma reconstrução, se preciso for,¹⁸ visto que diminui a necessidade de reconstrução com enxerto futuramente.⁵ Além disso, outra vantagem do VAC é que, diferente dos curativos tradicionais úmidos a seco que devem ser trocados todo dia ou até mesmo mais de uma vez ao dia, dependendo da extensão da lesão, o VAC pode ser trocado a cada 48 a 72 horas, o que facilita tanto para a equipe médica e de enfermagem e, principalmente, para o paciente por ser um procedimento doloroso, diminuindo o desconforto advindo do manuseio.^{5,18}

Outra opção de tratamento possível é o tratamento fotodinâmico (PDT), visando a eliminação dos germes. A Inativação fotodinâmica (PDI) também é uma alternativa viável, pois o fotossensibilizador (PS) tem ação sobre as células microbianas de forma distinta a ação convencional dos antibióticos. A PDI consiste no fornecimento sistêmico ou tópico de PS não tóxico, seguido de baixa dose de irradiação de luz visível com comprimento de onda adequado. O objetivo é destruir células-alvo através da oxidação tendo como consequência a inativação de proteínas de membrana e lise da célula, causando morte celular, inativando bactérias prevalentes na Gangrena de Fournier.²³

Durante a internação, é necessário sempre monitorar os sinais de sepse (temperatura > 38,5°C ou < 37°C, oligúria ou anúria, taquipneia, taquicardia, piúria ou bacteriúria, hemocultura positiva) visto que os pacientes são invadidos com cirurgias, acesso venoso, o que pode causar infecções oportunistas, levando a sepse e choque. Também é preciso estar atento aos sinais e sintomas do desequilíbrio hidroeletrólítico (hiper ou hipocalemia, hiponatremia).

Não menos importante, também faz parte do tratamento o encaminhamento ao serviço social e psicologia, pois esses pacientes descrevem aversão ao tocar no curativo ou olhar a ferida, demonstram dificuldade de enfrentamento pela alteração da sua imagem corporal. É possível discutir com o paciente maneiras para melhorar essa situação, como mudar o curativo frequentemente para prevenir o odor e cobrir o curativo.²²

CONCLUSÕES

A Gangrena de Fournier é uma doença infecciosa em que o tratamento urgente e multidisciplinar é vital visando a minimização de complicações. Tem diagnóstico clínico com manifestações inespecíficas no início, não havendo sinais patognomônicos, o que pode acarretar em dificuldade para o diagnóstico, portanto sendo de extrema importância a constante suspeita para que possa diagnosticar o quanto antes, visto ser uma emergência cirúrgica e são situações potencialmente evitáveis de chegar a níveis extremos se já reconhecidos no início. Havendo dúvida

ou se o serviço dispor de tal, pode contar com a ajuda dos exames de imagem para complementar o diagnóstico.

O tratamento possui diversas opções, mas o que não tem dúvida é que a pedra angular é o desbridamento precoce e a antibioticoterapia de amplo espectro, associado a estabilização hemodinâmica do paciente. Outros tipos de tratamentos adjuvantes podem ser associados, visando a melhora da cicatrização, como a OHB, VAC, assim como o Tratamento Fotodinâmico. O importante é saber indicar corretamente cada uma das terapias e não se esquecer de dar atenção ao que realmente irá modificar a morbimortalidade do paciente.

Houve limitações do estudo, já que a literatura sobre o assunto é escassa. Há poucos estudos apresentando pequenas coortes e relatos de casos, poucos são os estudos randomizados e prospectivos duplo-cegos. Maioria dos estudos são retrospectivos, o que pode estar sujeito a vieses. Parte disso provavelmente seja por se tratar de doença rara. Além do fato de que há de se convir que não há como realizar estudos prospectivos randomizados por falta de ética, pois não há como privar certos pacientes do tratamento. Há escassez nos trabalhos relacionados a esse assunto e os que tem, não tem uma uniformidade no tipo de tratamento utilizado por conta da diferença de realidade dos serviços de saúde. Portanto, são necessários mais estudos utilizando-se dessas terapias adjuvantes visando a tentativa de diminuição da morbimortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Kostovski O, Spasovska O, Trajkovski G, Antovic S, Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, et al. Challenging Treatment of a Female Patient with Extensive Fournier's Gangrene – Case Report. *Prag. Med. Rep.* 2021;122(1):39–44.
2. Auerbach J, Bornstein K, Ramzy M, Cabrera J, Montrief T, Long B. Fournier Gangrene in the Emergency Department: Diagnostic Dilemmas, Treatments and Current Perspectives. *Emerg Med.* 2020;12:353-64.
3. Boughanmi F, Ennaceur F, Korbi I, Chaka A, Noomen F, Zouari K. Fournier's gangrene: its management remains a challenge. *Pan Afr Med J.* 2021;38(23):258-63.
4. Marques AS, Abbade LPF. Severe bacterial skin infections. *An Bras Dermatol.* 2020;95(4):407-17.
5. Lewis GD, Majeed M, Olang CA, Arjun P, Gorantla VR, Davis N, et al. Fournier's Gangrene Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Cureus Journal of Medical Science.* 2021;13(10):e18948.
6. Ortega WC, Camacho JP, Obaíd M, C JM, Bravo D, Merino DC, et al. Tratamiento quirúrgico de la gangrena de Fournier. *Rev. Cir.* 2021;73(2):150-7.
7. Rivera-Alvarez F, George A, Ganti L. Massive necrotizing Fournier's gangrene. *Urol Case Rep.* 2021;38:101689.
8. Féres O, Feitosa MR, Rocha JJR, Miranda JM, Santos LE, Féres AC, et al. Hyperbaric oxygen therapy decreases mortality due to Fournier's gangrene: a retrospective comparative study. *Med Gas Res.* 2021;11(1):18-23.

9. Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F, et al. Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):48.
10. Santos DR, Roman ULT, Westphalen AP, Lovison K, Neto FACS. Perfil dos pacientes com gangrena de Fournier e sua evolução clínica. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(1):e1430
11. Gul MO, Sunamak O, Kina U, Gunay E, Akyuz C. Fournier's Gangrene: Our Five-Year Series and the Role of Vacuum-Assisted Closure in the Treatment. *Niger J Clin Pract.* 2021;24(9):1277-82
12. Oley MH, Oley MC, Iskandar AAA, Toreh C, Tulong MT, Faruk M. Hyperbaric Oxygen Therapy for Reconstructive Urology Wounds: A Case Series. *Res Rep Urol.* 2021;13:841-52.
13. Lana LD, Moszkowicz CI, Nogueira JT, Gomes NS. Intervenções de enfermagem ao paciente portador da síndrome de founier. *Revista Nursing.* 2019;22(259):3395-7.
14. Bensardi FZ, Hajri A, Kabura S, Bouali M, Bakouri AE, Hattabi KE, et al. Fournier's gangrene: Seven years of experience in the emergencies service of visceral surgery at Ibn Rochd University Hospital Center. *Ann Med Surg (Londres).* 2021;71:102821.
15. Guevara PPL, Rodríguez GC, Castro OQ. Gangrena de Fournier. Reporte de caso. *Rev. Fac. Med. (Méx.).* 2020; 63(5): 26-30.
16. Tenório CEL, Lima SVC, Albuquerque AV, Cavalcanti MP, Teles F. Risk factors for mortality in founier's gangrene in a general hospital: use of simplified founier gangrene severe index score (SFGSI). *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):95-101.
17. Tikami KF, Simão JC, Passerotti LC, Barbosa ASAA. Perfil dos pacientes com gangrena de Fournier utilizando a oxigenoterapia hiperbárica como tratamento adjuvante. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2020;53(1):21-5.
18. Álvarez EF, Miranda GS, Sánchez AKF. Uso del sistema VAC en el manejo de pacientes con gangrena de Fournier. *Cir Gen.* 2019;41(4):270-5.
19. Tapia MR, Cepeda DT, Villasmil ER. Vulvar Fournier's gangrene. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2021;67(2)
20. Moreira DR, Gonçalves ALS, Aucelio RS, Silva KG. Terapêutica cirúrgica na síndrome de Fournier: relato de caso. *Rev Med (São Paulo).* 2017;96(2):116-20.
21. Souza NS, Santos DR, Westphalen AP, Netto FACS. Fournier's gangrene by perianal abscess. *J Coloproctol (Rio J).* 2020;40(4):334-8.
22. Freitas ES, Duarte FS, Araújo KMSM, Brixner J, Marques EA. Síndrome de founier: ações do enfermeiro, uma revisão literária. *Revista Nursing.* 2020;23(264):3966-73.
23. Pereira NM, Feitosa LS, Navarro RS, Adreani DIK, Carvalho NMP. Use of photodynamic inactivation for in vitro reduction of prevalent bacteria in Fournier's Gangrene. *Int Braz J Urol.* 2018;44(1):150-5.

TRATAMENTO DE FERTILIDADE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE

FERTILITY TREATMENT IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS

Bruna M. R. Guarilha¹; Ana Paula V. S. Esteves²

¹Acadêmica de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. bruninha01.mariano@gmail.com.

²Professora de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. anapaulaesteves@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A endometriose é definida pela presença de tecido semelhante ao endométrio, porém fora do útero. Trata-se de uma condição comum em mulheres em idade reprodutiva, causando dor e reduzindo sua fertilidade. Ainda que o tratamento médico possa proporcionar alívio temporário, a maioria das pacientes pode obter alívio sustentado da dor a longo prazo quando a terapia é combinada com a intervenção cirúrgica. Contudo, devido à sua complexidade, há controvérsias sobre os tratamentos disponíveis e a manutenção da fertilidade dessas pacientes. **Objetivo:** Investigar, na literatura recente (últimos cinco anos), os principais e mais recomendados tratamentos para preservar a fertilidade de mulheres com endometriose. **Metodologia:** O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos científicos, selecionados nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Foram selecionadas 11 publicações para utilização nesse trabalho, sendo três estudos clínicos e oito revisões sistemáticas ou meta-análises, demonstrando que ainda são precisos mais estudos clínicos randomizados para a definição de protocolos recomendáveis de tratamento. **Conclusão:** Foram encontradas poucas evidências científicas que comprovem a eficácia dos tratamentos cirúrgicos e farmacológicos. Dentre eles, há consenso para a remoção de endometriomas ovarianos ≥ 5 cm e sobre os tratamentos com técnicas de preservação de fertilidade, como a fertilização in vitro. Medicamentos como didrogestrona e pentoxifilina parecem promissores, em especial o primeiro, mas são necessários mais estudos. **Descritores:** “endometriose”, “fertilidade”, “tratamento”

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is defined by the presence of endometrium tissue like, but outside the uterus. It is a common condition in women of reproductive age, causing pain and reducing their fertility. Although medical treatment can provide temporary relief, most patients can obtain sustained long-term pain relief when therapy is combined with surgical intervention. However, due to its complexity, there are controversies about the treatments available and the maintenance

of fertility in these patients. **Objective:** To investigate, in the recent literature (last five years), the main and most recommended treatments to preserve the fertility of women with endometriosis. **Methodology:** The study was developed through an integrative literature review, based on scientific articles selected from the following databases: Medline/PubMed, SciELO and Virtual Health Library. **Results:** Eleven publications were selected for use in this work, three of which were clinical studies and eight systematic reviews or meta-analyses, demonstrating that more randomized clinical studies are still needed to define recommended treatment protocols. **Conclusion:** Little scientific evidence was found to prove the effectiveness of surgical and pharmacological treatments. Among them, it's a consensus for the removal of ovarian endometriomas ≥ 5 cm and treatments with fertility preservation techniques, such as in vitro fertilization. Drugs such as dydrogesterone and pentoxifylline seem promising, especially the first one, but more studies are needed. **Keywords:** “Endometriosis”, “fertility”, “treatment”

INTRODUÇÃO

A endometriose é definida pela presença de tecido semelhante ao endométrio, porém fora do útero. Embora sua causa e história natural permaneçam incertas, sabe-se que fatores hormonais, neurológicos e imunológicos estão implicados nos mecanismos que contribuem para o desenvolvimento dos sintomas¹. Trata-se de uma condição comum em mulheres em idade reprodutiva, causando dor e reduzindo sua fertilidade². Aproximadamente 30% a 50% das mulheres que têm o diagnóstico de endometriose também apresentam infertilidade, enquanto 25 a 50% das mulheres diagnosticadas com infertilidade também têm endometriose³.

As causas de infertilidade nessas mulheres podem variar desde distorções anatômicas, devido a aderências e fibrose, até anormalidades endócrinas e distúrbios imunológicos². Nesses casos, a preservação da fertilidade dessas pacientes é um ponto chave a ser considerado, principalmente naquelas com endometriomas ovarianos⁴. Por outro lado, novas descobertas aprofundaram a compreensão a fisiopatologia da endometriose, o que está mudando seu diagnóstico, prognóstico e tratamento⁵.

O diagnóstico da endometriose geralmente é feito por técnicas de imagem, das quais a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética trazem o maior valor para a etapa diagnóstica⁶. Também pode ser feito por laparoscopia, seguindo uma decisão clínica guiada pela experiência, baseada na história, sintomas, exame clínico e imagem⁵.

A fisiopatologia da dor associada à endometriose envolve alterações inflamatórias e hormonais e alterações nas vias de sinalização cerebrais. No entanto, ainda que o tratamento médico possa proporcionar alívio temporário, a maioria das pacientes pode obter alívio sustentado da dor a longo prazo quando combinado com a intervenção cirúrgica. Contudo, devido à sua complexidade, há um debate em andamento sobre como gerenciar de maneira ideal a dor associada à endometriose, mantendo a preservação da fertilidade⁷.

Nesses casos, recomenda-se que o manejo ideal requer: 1) possível preservação de óvulos em pacientes jovens afetadas com e sem endometriomas; 2) supressão médica pré-operatória para

inibir a ovulação e evitar a remoção de cistos funcionais que podem se assemelhar a endometriomas; e 3) supressão hormonal pós-operatória para diminuir a recorrência, mas esse tratamento deve ser modificado de acordo com a gravidade da doença, sintomas e metas de fertilidade⁷.

Especificamente em relação as opções atuais de tratamento médico para a infertilidade associada à endometriose, pode-se concentrá-las em estimular o desenvolvimento folicular e a ovulação ou inibir o crescimento e o desenvolvimento de lesões endometrióticas. As técnicas de reprodução assistida que consistem em superovulação com fertilização in vitro (FIV) ou inseminação intrauterina também representam alternativas eficazes de tratamento que melhoram a fertilidade nessas pacientes. Ainda, há terapias emergentes como o uso de moléculas antioxidantes e células-tronco⁶.

No entanto, não há um padrão ouro nem um estudo definitivo sobre o tratamento e a preservação da fertilidade em mulheres com endometriose. Portanto, a importância desse estudo se justifica por trazer informações e recomendações atuais, baseadas em evidências, sobre as opções de tratamento para essas pacientes e alertando sobre quais os riscos envolvidos.

OBJETIVOS

Primário:

Investigar, na literatura recente (últimos cinco anos), os principais e mais recomendados tratamentos para preservar a fertilidade de mulheres com endometriose.

Secundários:

Descrever a fisiopatologia da endometriose; explicar os principais tipos de endometriose e suas complicações; reunir os principais tratamentos disponíveis para preservar a fertilidade de mulheres com endometriose, com base em evidências coletadas na literatura recente.

MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos científicos, selecionados nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde. A busca de artigos priorizou aqueles de qualidade internacional, portanto, os descritores utilizados para encontrar os artigos foram no idioma inglês, associados ao operador booleano AND: endometriosis AND fertility AND treatment.

Os critérios/filtros de inclusão foram: publicações em português ou inglês; período de 2017 a 2022; texto disponível integralmente (full text); estudos clínicos, relatos de caso ou observacionais (retrospectivos ou prospectivos), revisões sistemáticas ou meta-análises. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão narrativa, mas que foram incluídos na introdução e na discussão, e artigos que não focassem no tratamento da fertilidade em mulheres com endometriose.

RESULTADOS

Após a aplicação dos filtros de inclusão e dos descritores, foram disponibilizados 84

artigos na base de dados Medline/PubMed, apenas um na SciELO e 177 na Biblioteca Virtual em Saúde, totalizando 262. Havia artigos em duplicata, que foram excluídos, restando 89 artigos. Esses foram previamente analisados por seus títulos e resumos, sendo selecionados 11 para utilização nessa revisão integrativa, sendo três estudos clínicos e oito revisões sistemáticas ou meta-análises. Esses artigos encontram-se discriminados por autores e ano de publicação, país de realização do estudo, metodologia utilizada e objetivo, no quadro 1 que se segue.

Quadro 1 – Artigos sobre tratamento de fertilidade em mulheres com endometriose, selecionados para essa revisão integrativa – em ordem cronológica.

Autores e ano de publicação	País	Metodologia	Objetivo
Hudelist et al. ⁸ , 2018	Noruega e Áustria	Estudo clínico prospectivo	Avaliar os resultados cirúrgicos da ressecção segmentar e de disco em relação à fertilidade, sintomas de dor e escore de qualidade de vida de mulheres com endometriose colorretal infiltrativa
Georgiou et al. ⁹ , 2019	Reino Unido, Egito, Espanha, Canadá e Estados Unidos	Revisão sistemática	Determinar a eficácia e a segurança da terapia com GnRH de longo prazo antes da FIV padrão ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em mulheres com endometriose
Shaltout et al. ¹⁰ , 2019	Egito	Estudo clínico randomizado	Avaliar a eficiência do Surgicel® na prevenção da recorrência de endometriomas após seu manejo conservador laparoscópico (cistectomia ou drenagem)
Bafort et al. ¹¹ , 2020	Bélgica e Inglaterra	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia e segurança da cirurgia laparoscópica no tratamento da dor e infertilidade associada à endometriose
Calagna et al. ¹² , 2020	Itália	Revisão sistemática	Resumir as evidências atuais sobre técnicas de preservação da fertilidade para pacientes acometidas por endometriose
Chen et al. ¹³ , 2020	Canadá	Revisão sistemática	Determinar a eficácia das terapias médicas para supressão hormonal antes, depois ou antes e depois da cirurgia para endometriose para melhorar os sintomas dolorosos, reduzir a recorrência da doença e aumentar as taxas de gravidez

Hodgson et al. ¹⁴ , 2020	Austrália e Nova Zelândia	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Comparar a eficácia de diferentes tratamentos para mulheres com infertilidade relacionada à endometriose
Grammatis et al. ¹⁵ , 2021	Reino Unido	Revisão sistemática e meta-análise	Determinar a eficácia e segurança da pentoxifilina no tratamento da endometriose, tendo como desfechos primários a taxa de nascidos vivos e a dor geral
Guo et al. ¹⁶ , 2020	China	Estudo clínico randomizado	Identificar se é possível usar diferentes co-tratamentos de progestágenos com gonadotrofina menopáusic humana (hMG) em mulheres com endometriose avançada, mas ovulação normal durante a FIV
Miller ¹⁷ , 2021	Estados Unidos	Revisão sistemática	Estabelecer um paradigma de tratamento do endometrioma no tratamento de um endometrioma ovariano
Peng et al. ¹⁸ , 2021	China	Revisão sistemática	Identificar, descrever e analisar as evidências atuais disponíveis sobre a didrogesterona para o tratamento da endometriose, tendo como desfechos a mudanças no alívio da dor, taxa de gravidez e a frequência de uso de analgésicos

Os resultados encontrados pelos autores desses estudos do quadro 1 são descritos e discutidos entre si no próximo tópico desse artigo, sendo feitas comparações entre as opiniões e dados disponibilizados por esses pesquisadores.

DISCUSSÃO

Antes e trazer os resultados dos estudos selecionados, é preciso explicar alguns pontos sobre o desenvolvimento da endometriose e sobre seu tratamento. Embora o mecanismo pelo qual a endometriose pode causar dor pélvica já seja melhor compreendido, estando relacionado à interação entre o sistema nervoso periférico e central, uma relação de causa e efeito entre endometriose e infertilidade ainda não foi estabelecida. Foi sugerido que seja multifatorial, por uma combinação de anatomia pélvica distorcida, função peritoneal alterada, alteração do meio imunológico dentro da cavidade peritoneal, reserva ovariana diminuída e receptividade endometrial alterada, causando infertilidade¹⁵.

O tratamento cirúrgico da endometriose visa remover áreas visíveis de endometriose e restaurar a anatomia normal por divisão de aderências. Em casos graves, também é realizada a

destruição das vias nervosas, que se acredita serem responsáveis pelo transporte das fibras de dor da pelve, por meio da ablação do nervo uterino e neurectomia pré-sacral. Contudo, a taxa de recorrência da dor é alta e mais de 60% das mulheres diagnosticadas com endometriose passam por vários procedimentos cirúrgicos¹⁵. Mas, é importante que as pacientes que desejam engravidar não sejam submetidas a cirurgias repetitivas, especialmente as com endometriose ovariana, para preservar os ovários e minimizar os danos à reserva folicular, já que os endometriomas excisados apresentam oócitos firmemente presos à parede do cisto, causando dano à reserva ovariana⁴. Os endometriomas são endométrios ectópicos que crescem dentro do tecido ovariano formando estruturas císticas preenchidas com sangue escuro alterado. Atualmente, são tratados por cistectomia ou drenagem e ablação da parede do cisto¹⁰.

Uma questão importante sobre a fisiopatologia da endometriose é o fato de que o desenvolvimento do tecido endometriótico é dependente do estrogênio produzido principalmente pelos ovários e parcialmente pelo próprio tecido endometriótico, portanto, o manejo tradicional dessa patologia tem se concentrado na supressão ovariana. Esses tratamentos se concentram em interromper o crescimento do endométrio ectópico induzido por estrogênio (com contraceptivos orais, andrógenos e inibidores da aromatase) ou, na falta disso, bloquear a secreção de estrogênio ovariano, com agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)¹⁵.

Para a escolha do tratamento, é importante antes classificar o tipo de endometriose, pois a gravidade da infertilidade é provavelmente atribuível ao estágio da doença, que pode ser classificado em: estágio I/II: mínimo/leve; e estágio III/IV: moderado a grave³. Este sistema atribui valores correspondentes às lesões endometrióticas em relação ao seu tamanho e à presença de material de aderências encontrado nas estruturas ginecológicas⁶. Nos casos mais leves, não se recomenda intervenções laparoscópicas, porém, em mulheres com endometriose mais agressiva (estágio III/IV) associada à infertilidade, a terapia cirúrgica com laparoscopia ou mesmo a laparotomia pode melhorar a fecundidade ao restaurar a anatomia pélvica normal e ajudar a facilitar o transporte do óvulo³.

Nos casos de endometriomas ovarianos, Miller¹⁷ estabeleceu um paradigma de tratamento, através de uma revisão sistemática sobre o tema em 56 artigos. Segundo o autor, recomenda-se a excisão em vez de dessecção para endometriomas ≥ 3 cm causando dor e/ou infertilidade, uso mínimo de energia bipolar no momento da cirurgia ovariana, e risco de infecção grave secundária à ruptura inadvertida de cistos durante a coleta de óvulos. Porém, em relação a cirurgia e tecnologia de reprodução assistida, há controvérsias sobre se a cirurgia deve ser realizada em endometriomas com essa medida. Por outro lado, casos de endometriomas ≥ 5 cm devem ser extirpado antes da tecnologia de reprodução assistida. Além disso, parece que a contagem de folículos antrais e a implantação podem ser aumentadas com a cirurgia.

No estudo clínico randomizado realizado por Shaltout et al.¹⁰, com 200 mulheres com endometriomas ovarianos, as pacientes foram divididas em quatro grupos, onde dois deles fizeram uso de Surgicel® (celulose regenerada oxidada), um agente absorvível tópico que foi introduzido em campos cirúrgicos como uma medida eficaz de hemostasia, especialmente para superfícies exsudativas. Além da compressão mecânica (tipo tampão) nos locais de sangramento, o Surgicel®

atua como uma barreira física que estimula a agregação plaquetária e a coagulação.

Os grupos do estudo foram: grupo D, em que as pacientes foram submetidas a drenagem laparoscópica do endometrioma; grupo C, em que foram submetidas a cistectomia laparoscópica do endometrioma; grupo DS, no qual foram submetidas a drenagem laparoscópica seguida de inserção de Surgicel® dentro da cavidade do cisto; e grupo CS em que as pacientes foram submetidas a cistectomia laparoscópica do endometrioma seguido de inserção de Surgicel® dentro dos tecidos ovarianos remanescentes. Todas as pacientes foram acompanhadas por dois anos. Os resultados constataram que os grupos tratados com Surgicel® apresentaram risco significativamente menor de recorrência em comparação aos grupos não tratados, em especial o grupo CS. A conclusão dos autores foi de que o Surgicel® reduz efetivamente o risco de recorrência de endometriomas e seu uso durante a drenagem laparoscópica é uma alternativa eficaz para cistectomia laparoscópica tradicional, com mínimo comprometimento da reserva ovariana da paciente¹⁰.

Em uma revisão sistemática, Chen et al.¹³ reuniram dados de 26 estudos com 3.457 mulheres com endometriose, cujos resultados indicaram que os dados sobre a eficácia da terapia médica para supressão hormonal ainda são inconclusivos. Nas várias comparações avaliadas sobre o momento da terapia de supressão hormonal em relação ao tratamento cirúrgico, verificou-se que as mulheres que receberam terapia médica pós-cirúrgica, em comparação com as que não receberam nenhuma terapia ou receberam placebo, podem experimentar benefícios em termos de recorrência da doença e taxas de gravidez. No entanto, não há evidências suficientes sobre a terapia de supressão hormonal em outros momentos em relação à cirurgia para mulheres com endometriose.

Bafort et al.¹¹ avaliaram a eficácia e segurança da cirurgia laparoscópica no tratamento da dor e infertilidade associada à endometriose, em uma revisão sistemática de 14 ensaios clínicos randomizados, que incluíram 1.563 mulheres com endometriose. Os resultados demonstraram que existem evidências de qualidade moderada de que a cirurgia laparoscópica aumenta as taxas de gravidez intrauterina viáveis (confirmadas por ultrassonografia), em comparação com a laparoscopia diagnóstica. No entanto, mais pesquisas são necessárias considerando o manejo de diferentes subtipos de endometriose e comparando intervenções laparoscópicas com estilo de vida e intervenções médicas, pois ainda não há evidência suficiente sobre eventos adversos para permitir que quaisquer conclusões sejam tiradas em relação à segurança.

Hodgson et al.¹⁴ reuniram 36 estudos em uma revisão sistemática e 26 estudos em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, relatando 2.245 mulheres com infertilidade relacionada à endometriose. Seus resultados demonstraram que, em comparação com placebo, a laparoscopia cirúrgica isolada ou o uso de agonista de GnRH sozinho foram os tratamentos que resultaram em maiores chances de gravidez. De qualquer forma, os autores alegam que são necessários mais ensaios clínicos randomizados para esclarecer a eficácia relativa dos tratamentos para a infertilidade relacionada à endometriose, idealmente comparando as intervenções mais recentes com as intervenções recomendadas já existentes, como a laparoscopia cirúrgica.

Também em relação a dados sobre resultados cirúrgicos, porém em um ensaio clínico

prospectivo, Hudelist et al.⁸ analisaram 134 pacientes com endometriose colorretal infiltrativa profunda sintomática submetidas a ressecção segmentar (n=102) ou de disco (n=32), e foram avaliadas prospectivamente quanto à redução dos sintomas de dor, resultados de fertilidade e complicações. Não houve diferença significativa em relação à redução dos sintomas de dor, fertilidade e resultados funcionais entre os dois grupos. De todas as 61 mulheres inférteis, 26 (42,6%) engravidaram espontaneamente e 13 (21,3%) por FIV com uma taxa geral de gravidez de 63,4%. Em conclusão, os autores afirmam que tanto a cirurgia conservadora (ressecção de disco) quanto a ressecção segmentar com preservação de nervo e vaso reduzem os sintomas de dor com igual morbidade. Além disso, a fertilidade foi melhorada com ambas as técnicas.

Georgiou et al.⁹ procuraram determinar a eficácia e a segurança da terapia com GnRH de longo prazo (mínimo de 3 meses) versus nenhum pré-tratamento ou outras modalidades de pré-tratamento, como contracepção oral combinada contínua de longo prazo (COC) ou terapia cirúrgica de endometrioma, antes da FIV padrão ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em mulheres com endometriose. Contudo, os dados encontrados foram conflitantes, não fornecendo evidência concretas sobre se a terapia de longo prazo com agonista de GnRH afeta a taxa de nascidos vivos ou de complicações em comparação com a FIV/ICSI padrão. Além disso, não foi possível ter certeza se essa intervenção afeta a taxa de gravidez clínica, taxa de gravidez múltipla, taxa de aborto espontâneo, número médio de oócitos e número médio de embriões.

Peng et al.¹⁸ também realizaram uma revisão sistemática, porém para avaliar a eficácia do tratamento com didrogesterona (um progestativo que atua como um agonista seletivo do receptor de progesterona), que tem demonstrado aliviar os sintomas da endometriose, regredir lesões e melhorar as taxas de gravidez em pacientes com infertilidade. Ela causa atrofia do endométrio ectópico sem suprimir o endométrio normal e simultaneamente inibe o desenvolvimento de novas lesões endometrióticas. Além disso, não inibe a ovulação e a menstruação regular e não induz ganho de peso e edema. Assim, os autores selecionaram 19 estudos envolvendo 1.709 pacientes. Os resultados indicaram que, em comparação com a gestrinona (progesterona sintética), a didrogesterona aliviou a dismenorreia, aumentou a taxa de gravidez e reduziu o risco de certos eventos adversos. Em comparação com GnRH-a, a didrogesterona também reduziu o risco de recorrência da endometriose e níveis elevados de transaminases. Os pesquisadores concluíram que, apesar de a quantidade e a qualidade das evidências avaliando os efeitos da didrogesterona no tratamento da endometriose serem baixas, sugere-se que ela pode ter algumas vantagens sobre a gestrinona, agonistas de GnRH e outras intervenções terapêuticas no tratamento da endometriose, incluindo oferecendo melhora para a fertilidade dessas mulheres.

Outro medicamento que vem despontando como de interesse é a pentoxifilina, uma metil-xantina que atua como inibidor da fosfodiesterase, sendo um dos agentes anti-inflamatórios propostos para o tratamento da endometriose. Grammatis et al.¹⁵ analisaram cinco ensaios clínicos randomizados sobre o uso da pentoxifilina, envolvendo um total de 415 mulheres. No entanto, os autores julgaram a qualidade das evidências desses estudos como muito baixa, o que impediu conclusões acerca de seus efeitos na taxa de gravidez clínica, de aborto espontâneo ou dor geral. Portanto, alegam que ainda não há evidências suficientes para apoiar o uso de pentoxifilina no

manejo de mulheres com endometriose em relação à subfertilidade e aos resultados de alívio da dor.

Em outra revisão sistemática da literatura, Calagna et al.¹² analisaram os resultados de oito artigos, que avaliaram 593 pacientes que se submeteram a tratamentos de preservação de fertilidade, e identificaram que a criopreservação de embrião, oócito e tecido ovariano são métodos eficazes para pacientes com endometriose. De acordo com os autores, tendo por base o risco de falência ovariana prematura relacionada à endometriose, a oferta de técnicas de preservação de fertilidade a essas pacientes tem aumentado significativamente, oferecendo a elas uma melhor oportunidade para manter sua fertilidade.

No estudo de Guo et al.¹⁶, os autores verificaram, por meio de um ensaio clínico randomizado, se é possível usar diferentes co-tratamentos de progestágenos com gonadotrofina menopáusicas humana (hMG) em mulheres com endometriose avançada, mas ovulação normal durante a FIV de hiperestimulação ovariana controlada (COH), e se esses tratamentos podem ser uma escolha alternativa para essas mulheres ao considerar o tratamento de FIV/ICSI. Foi avaliado o resultado de 450 pacientes inférteis com endometriose grave submetidas a FIV/ICSI, que foram randomizados para os seguintes três grupos: acetato de medroxiprogesterona + hMG; didrogesterona + hMG; e progesterona + hMG. A ovulação foi induzida com um agonista do GnRH-a e gonadotrofina coriônica (hCG). Os embriões viáveis foram criopreservados para posterior transferência. De acordo com os resultados, o número de oócitos recuperados foi maior no grupo acetato de medroxiprogesterona + hMG do que nos outros dois grupos. Porém, não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos nos resultados de fertilização e gravidez. Os autores concluíram os três protocolos com diferentes de progestágenos são equivalentes em termos de resultados da gravidez para mulheres com endometriose avançada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre os tratamentos para endometriose que podem auxiliar fertilidade das pacientes, a eficácia da terapia médica para supressão hormonal associada ao tratamento cirúrgico (laparoscopia cirúrgica) ainda é inconclusiva, pois apresenta muita recidiva, portanto, não deve ser a primeira opção. Por outro lado, em casos mais graves, pode ser a única terapia possível. Em relação aos endometriomas ovarianos só há consenso para aqueles ≥ 5 cm, que devem ser extirpados antes da realização de tecnologias de reprodução assistida. Resultados encorajadores foram apresentados para o uso associados de Surgicel® durante a drenagem laparoscópica, pois reduz o risco de recorrência de endometriomas com mínimo comprometimento da reserva ovariana.

Resultados contraditórios foram apresentados em relação ao uso de agonista de GnRH como tratamento, apesar de resultados positivos já terem sido relatados, o que indica a necessidade de mais estudos. Já o medicamento didrogesterona vem despontando como uma opção interessante no tratamento da infertilidade de mulheres com endometriose, porém ainda são necessários estudos com amostras maiores e grupos controle para confirmar as evidências ainda escassas desses resultados preliminares positivos. Outro fármaco de interesse é a pentoxifilina, porém há

poucos estudos e com resultados insuficientes, não havendo evidências para apoiar seu uso de no tratamento da infertilidade de mulheres com endometriose, sendo necessários mais estudos.

Porém, em relação aos tratamentos com técnicas de preservação de fertilidade, parece claro que sejam uma boa opção para essas pacientes. Inclusive, pode-se associar essas técnicas a outro tratamento, preservando óocitos, embriões ou mesmo tecido ovariano, enquanto a paciente faz a terapia indicada ao seu caso, para resolver a endometriose. Ao ficar curada, pode fazer uso do material preservado para engravidar.

De qualquer forma, estudos sobre riscos, benefícios, eficácia e custo-benefício de cada uma dessas técnicas de preservação de fertilidade seriam interessantes, para que se possa delinear diretrizes mais robustas a serem compartilhadas para recomendações desses tratamentos.

Diante dessas conclusões, verifica-se que ainda são precisos mais estudos clínicos randomizados, visto que a grande maioria dos encontrados nessa pesquisa eram revisões sistemáticas, para definir protocolos de tratamento baseados em evidências que possam ser indicados para mulheres com endometriose. Em especial sobre os medicamentos didrogestrona e pentoxifilina, pois seriam opções terapêuticas que evitariam a necessidade de procedimentos invasivos.

REFERÊNCIAS

1. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021 May 27; 184(11):2807-2824.
2. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun; 96(6):659-667.
3. Evans MB, Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Sep; 60(3):497-502.
4. Carneiro MM, Cunha Filho JS, Petta CA, Lino CA, Castro CL, Schor E, et al. Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose. *Femina* 2021; 49(10):615-21.
5. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 25; 12:745548.
6. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciú N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Sep 9; 56(9):460.
7. Nezhat C, Vang N, Tanaka PP, Nezhat C. Optimal Management of Endometriosis and Pain. *Obstet Gynecol*. 2019 Oct; 134(4):834-839.
8. Hudelist G, Aas-Eng MK, Birsan T, Berger F, Sevelde U, Kirchner L, Salama M, Dauser B. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec; 97(12):1438-1446.
9. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM,

- Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Nov 20; 2019(11):CD013240.
10. Shaltout MF, Elsheikhah A, Maged AM, Elsherbini MM, Zaki SS, Dahab S, Elkomy RO. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res.* 2019 Jul 20; 12(1):66.
 11. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 23; 10(10):CD011031.
 12. Calagna G, Della Corte L, Giampaolino P, Maranto M, Perino A. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Nov; 254:218-225.
 13. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 18; 11(11):CD003678.
 14. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020 Feb; 113(2):374-382.e2.
 15. Grammatis AL, Georgiou EX, Becker CM. Pentoxifylline for the treatment of endometriosis-associated pain and infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Aug 25; 8(8):CD007677.
 16. Guo H, Li J, Shen X, Cong Y, Wang Y, Wu L, Li B, Gao H, Ma M, Zhang W, Mao X, Fu Y, Lyu Q, Chai W, Kuang Y. Efficacy of different progestins in women with advanced endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-a single-center non-inferiority randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 20; 11:129.
 17. Miller CE. The endometrioma treatment paradigm when fertility is desired: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar; 28(3):575-586.
 18. Peng C, Huang Y, Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jul; 304(1):231-252.

HERPES ZÓSTER E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS CEREBROVASCULARES

THE RELATIONSHIP BETWEEN HERPES ZOSTER AND CEREBROVASCULAR DISEASE

Júlia B. M. Carvalho ¹; Rodrigo P. de Magalhães ²

¹Aluna de Medicina do UNIFESO; ²Professor do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A Herpes Zóster ocorre após a reativação do vírus da varicela zoster, que fica em latência nos gânglios sensoriais e manifestam-se na pele como lesões vesiculares dolorosas. **Objetivos:** Estabelecer o vínculo entre a Herpes Zoster como complicação para doenças cerebrovasculares, revendo e entendendo seus diferentes aspectos. **Métodos:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, em que foram usados 16 artigos publicados nos últimos 10 anos encontrados no PubMed e na plataforma Scielo, em inglês e português. **Resultados:** Quando ocorre a reativação da Herpes Zóster, há uma propagação desta através das raízes nervosas podendo causar múltiplas complicações. Uma dessas complicações, é a formação de uma vasculopatia com acometimento do nervo trigêmeo e das artérias cerebrais, com consequente trombose, ruptura, isquemia ou hemorragia. Sendo assim, diferentes estudos científicos demonstraram a relação entre a Herpes Zóster e as Doenças Cerebrovasculares. **Conclusão:** Uma forma de evitar a ocorrência da Herpes Zóster é através da administração da vacina contra Herpes Zóster, utilizadas para pacientes acima de 60 anos ou em imunocomprometidos, reduzindo de forma evidente a morbimortalidade. Além de diminuir a incidência e complicações da doença, a vacina previne casos secundários de herpes zóster, como o herpes zóster disseminado. **Descritores:** Varicella; VaricellaZóster; Vacina para VaricellaZóster; Ataque isquêmico transitório

ABSTRACT:

Introduction: Herpes Zoster occurs after the reactivation of the varicella zoster virus, which lies dormant in the sensory ganglia and manifests itself on the skin as painful vesicular lesions. **Objectives:** To establish the link between Herpes Zoster as a complication for cerebrovascular diseases, reviewing and understanding its different aspects. **Methods:** This work consists of a literature review, in which 16 articles published in the last 10 years were used, found in PubMed and in the Scielo platform, in English and Portuguese. **Results:** When Herpes Zoster reactivates, it spreads through the nerve roots and can cause multiple complications. One of these complications is the formation of a vasculopathy with involvement of the trigeminal nerve and cerebral arteries, with

consequent thrombosis, rupture, ischemia or hemorrhage. Therefore, different scientific studies have demonstrated the relationship between Herpes Zoster and Cerebrovascular Diseases. **Conclusion:** One way to prevent the occurrence of Herpes Zoster is through the administration of the vaccine against Zóster, used for patients over 60 years of age or in immunocompromised patients, clearly reducing morbidity and mortality. In addition to reducing the incidence and complications of the disease, the vaccine prevents secondary cases of herpes zoster, such as disseminated herpes zoster. **Keywords:** Varicella, Varicella Zoster, Vaccine to Varicella Zoster, Cerebrovascular diseases

INTRODUÇÃO:

O vírus Varicela Zóster (VZV ou HHV3) desencadeia a doença Varicela ou a doença Herpes Zóster¹. A varicela é a primo-infecção pelo HZV, enquanto a Herpes Zóster é a reativação do vírus que estava em latência nos gânglios sensoriais¹. Manifesta-se na pele como erupções vesiculares dolorosas¹. Quando ocorre a reativação do vírus, há a propagação deste através das raízes nervosas, sempre respeitando um dermatomo, podendo causar múltiplas complicações como neuralgia pós herpética, meningoencefalite, zóster oftálmico, vasculopatia e outras complicações neurológicas^{1,2}.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença é o avanço da idade, sendo mais de dois terços dos casos notificados a partir dos 55 anos³. Além de maior desenvolvimento em pacientes imunossuprimidos, coinfectados pelo vírus HIV, transplantados e pacientes em esquemas com imunoterápicos³.

Deve-se salientar, que existe algumas complicações causadas por essa doença, como por exemplo, a Síndrome de Ramsay- Hunt responsável por causar a tríade com erupções vesiculopustulo-crostosa ao redor do meato acústico externo e pavilhão auricular, paralisia de Bell e lagofthalmia. Outra complicação que o médico deve permanecer atento é o Sinal de Huchison caracterizado por lesões na ponta, lateral ou base do nariz, sendo um preditor para acometimento ocular^{3,4}.

O principal local de acometimento da Herpes Zoster é a região torácica, sendo representada por mais de 50% dos casos, podendo também acometer as regiões oftálmicas, cervicais e lombossacras⁵. O envolvimento da região oftálmica corresponde de 10 a 20 % dos casos e acomete a divisão oftálmica do nervo trigêmeo que fica próximo as artérias cerebrais⁶.

O Acidente Vascular Encefálico pode ocorrer devido a um remodelamento vascular patológico das artérias cerebrais através da vasculopatia induzida pela Herpes Zoster⁸. Dessa forma, é imprescindível prestar atenção nos sintomas do paciente após episódio de HZ, como cefaleia crônica e derrame já que pode estar relacionado a vasculopatia⁹.

A vasculopatia pode ocorrer devido a diversos fatores, como: a mecanismos de formação de autoanticorpos, aumento da circulação de complexos autoimunes e por hiperplasia da íntima endotelial^{8,9}.

Além disso, vários estudos relatam o aumento da incidência de 3 a 4 vezes da Herpes Zoster no acometimento ocular com doenças cerebrovasculares como acidente vasculares

encefálico, além de eventos cardíacos agudos^{9,10}.

Sendo assim, uma forma de prevenir a Zoster seria a realização da vacina contra essa doença para pacientes acima de 60 anos e grupos de riscos. A vacina é feita com vírus vivo atenuado, tendo 14 vezes mais antígenos do que a vacina da varicela^{11,12}.

Segundo Jacyr Pasternak, após a aplicação da vacina, ocorreu menos 50 % de casos de herpes zoster, o que conseqüentemente, diminuiu a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos. Quanto aos efeitos colaterais relatados, está presente a dor no local da aplicação. Caso o paciente já tenha tido Herpes Zoster, é necessário aguardar de 6 a 12 meses para a realização da vacina¹¹⁻¹⁴.

OBJETIVOS:

Primário:

Elucidar o diagnóstico da Herpes Zóster. Estabelecer a relação entre a Herpes Zoster e doenças cerebrovasculares

Secundário:

Compreender as complicações pela Zóster. Evidenciar como ocorre a doença cerebrovascular após um episódio de Herpes Zóster.

MÉTODOS:

Trata-se de revisão bibliográfica, cujo levantamento de referências ocorreu entre os meses de Setembro a Junho de 2021 e 2022. Foram utilizados como fontes de informação livros de referência em acidente vascular encefálico e herpes zoster, documentos de órgãos de saúde brasileiros, Sociedade Brasileira de Dermatologia, trabalho de conclusão de curso especificamente em Medicina e teses de mestrado que abordassem a doença cerebrovascular e Herpes Zoster. Foi realizada busca nos bancos de dados Scielo, MedLine, e Pubmed, livros e órgãos de cardiologia e dermatologia, empregando-se os termos: Herpes Zoster, Varicela Zoster, Doenças Cerebrovasculares, Acidente Vascular Encefálico, Acidente Vascular hemorrágico, Ataque Isquêmico Transitório, Vacina para varicela zóster. Artigos em inglês ou português cujas abordagens contivessem os aspectos mais importantes discutidos neste trabalho foi o critério de inclusão utilizado. Os filtros utilizados foram “textos completos gratuitos” e “artigos publicados nos últimos 10 anos”, havendo um total de 29 resultados, sendo utilizados 11 artigos desses. Além disso, também foram utilizados nesse trabalho quatro artigos encontrados na plataforma Scielo, sendo que quatro desses foram publicados nos anos de 2002, 2005, 2010 e 2011 usados devido à escassez de artigos relevantes para esse trabalho.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram levados em consideração artigos em que correlacionavam ambos os descritores com preferência por aqueles mais atuais e completos. Sendo assim, foram utilizados 16 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O vírus Varicela- Zoster (VZV ou HHV-3) é responsável pelo desenvolvimento da Doença Varicela e da Herpes Zoster. A varicela normalmente acomete crianças, através de contato direto pelas secreções respiratórias de indivíduos contaminados ou até mesmo, mais raramente, em contato com pacientes acometidos pela Herpes Zoster, sendo esta caracterizada por ser primoinfecção do HHV-3¹⁻³.

Após a resolução do quadro clínico da infecção primária, o vírus pode permanecer latente nos gânglios nervosos por toda a vida. Ademais, quando há um processo de comprometimento do sistema imunológico, este descende para os nervos periféricos ou pares cranianos e propaga ao longo dos nervos sensoriais para o dermatomo, levando ao aparecimento de lesões características da Herpes Zóster¹⁻⁴.

O desenvolvimento do HZV é relativamente frequente, uma vez que, a incidência na Europa é de 2,0 a 4,6 casos por 1000 pessoas ao ano, e nos Estados Unidos é de 3,0 a 4,0 casos por 1000 pessoas ao ano. Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil não existem dados consistentes sobre o índice da HZV, já que só ocorre a notificação compulsória quando há caso de internação ou óbito³.

Inicialmente, quando ocorre a reativação do vírus em latência, há a fase prodrômica, antecedendo as lesões cutâneas, em que o paciente refere febre baixa, mal-estar, prurido, parestesia e acentuada dor radicular aguda unilateral devido a necroinflamação do gânglio reativado, sempre respeitando a área do dermatomo do nervo acometido. As erupções surgem de maneira gradual, iniciando com máculas hiperemiadas que evoluem para vesículas eritematosas (FIGURA 1). Em torno de duas a três semanas, evoluem para lesões pustulosas, e caso não ocorra uma infecção secundária, formam-se crostas. Em geral, a resolução do quadro clínico dura até 4 semanas^{3,4}.

Figura 01: Vesículas eritematosas



Lesões vesiculares características da Herpes Zóster, respeitando a área do dermatomo do nervo acometido. (Fonte: acervo pessoal).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da Herpes Zóster é o avanço da idade. Mais de dois terços dos casos, são notificados após 50 anos, aumentando o desenvolvimento de complicações causadas pela doença. Além disso, quando a infecção da varicela ocorre intra útero, ou antes do primeiro ano de vida, há uma chance maior de desenvolvimento da herpes zóster ainda na infância ⁴. Outros fatores de riscos que não devemos descartar são: sexo feminino, raça negra, história familiar positiva para a doença⁴.

A imunidade celular específica é a principal forma de proteger contra o vírus da varicela Zóster⁵. Quando há imunodeficiência, aumenta-se de forma considerável a abertura do quadro de HZV, como em pacientes com HIV, neoplasias, imunossupressão pós transplante e indivíduos em esquema quimioterápico ⁵. Vale salientar que quanto mais idoso o paciente fica, maior a chance do desenvolvimento desta doença, principalmente em indivíduos acima de 55 anos, uma vez que há o declínio da resposta imune mediada pelos linfócitos T ⁵.

No caso da Herpes Zoster em paciente imunocomprometido, os sintomas e as complicações podem durar mais tempo e a apresentação da doença é exacerbada. As lesões possuem formação prolongada são maiores e mais numerosas e podem apresentar uma base hemorrágica. Já a distribuição pode ser atípica, ou seja, são lesões disseminadas semelhantes a varicela. Além disso, esses pacientes são mais propensos ao desenvolvimento de doença mais grave, e HZ recorrentes⁶.

Descrição conceitual da Imunidade Celular x Idade. Adaptado de Arvin, Aging, Immunity, and the Varicella Zoster Virus 2005⁷

Uma das complicações que ocorre na Herpes Zóster é a Síndrome de Ramsay- Hurt caracterizada pelo envolvimento do VII par craniano causando paralisia facial periférica (Paralisia de Bell) com lesões no pavilhão auricular e no canal auditivo gerando sintomas vestibulococleares (FIGURA 02). Outra complicação importante é a presença do sinal de Hutchinson descrito quando há lesões na ponta e asa do nariz sugerindo acometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, gerando risco para o desenvolvimento de amaurose⁸(FIGURA 2)

Figura 02:



Imagem representando a Síndrome de Ramsay-Hurt com presença de vesículas no pavilhão auricular causando paralisia de Bell ⁸

Outra complicação importante é a presença do sinal de Hutchinson descrito quando há lesões na ponta e asa do nariz sugerindo acometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, gerando risco para o desenvolvimento de amaurose⁸(FIGURA 3) . Segundo Nathaniel Erskine⁹, um a cada cinco indivíduos possuem o vírus da varicela zóster em latência, tendo a probabilidade

de 10 a 20% de desenvolvimento do herpes zóster oftálmico⁹.

Figura 03:



Lesões na ponta e asa do nariz sugerindo acometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo (Fonte: Springer Science + Business Media)

As regiões que são mais acometidas pela Herpes Zóster são principalmente torácica (53%), seguida de nervo trigêmeo (10-20%), cervical (15%) e lombossacra (15%)⁹.

Estudos relatam uma relação entre a Herpes Zóster e os Acidentes Vasculares Cerebrais, principalmente, quando há envolvimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo, uma vez que apontam um remodelamento das artérias cerebrais através da vasculopatia induzida pelo vírus da varicela zóster^{9,10}.

A vasculopatia pode ocorrer devido a mecanismos de formação de anticorpos autoimunes que facilitam a trombose, como a anticardiolipina IgM e IgG; aumento da circulação de complexos autoimunes, e por fim, a hiperplasia da íntima endotelial, ruptura da lâmina interna e a atenuação das células musculares lisas na camada medial da túnica do vaso^{9,10}.

O vírus segue do nervo trigêmeo para as fibras aferentes próximas à artéria carótida e seus ramos⁹. Quando o vírus se aloja dentro das pequenas e grandes artérias intracranianas ou extracranianas, há um potencial de gerar inflamação, além do remodelamento vascular patológico, podendo levar à trombose e consequente ruptura, culminando em isquemia ou hemorragia⁹. Sendo assim, o vírus da varicela Zóster pode culminar em acidente vascular encefálico e aneurismas que enfraquecem as paredes das artérias cerebrais⁹.

A patogênese do acidente vascular encefálico e do ataque isquêmico transitório quando não tem relação com o nervo trigêmeo, é explicada através de um aumento do tônus simpático, pressão arterial e reações emocionais diversas; estado imunológico do paciente, tendo como consequência uma vulnerabilidade e fatores predisponentes, como uma placa aterosclerótica pré existente, para assim, ter o surgimento de eventos cardiovasculares, além de uma inflamação sistêmica e alterações hemodinâmicas⁹.

Além disso, os pacientes que tiveram episódios de HZ e desenvolveram AVE, exibiram alterações na imagem cerebral e nos angiogramas, apresentando vasculite e absorção linfocítica

no cérebro infartado ⁹.

Ao analisar três estudos que abordam a relação entre a herpes zoster e as doenças cerebrovasculares ficou evidente a concordância entre ambas. Segundo Wu et al.⁹, ao revisar quinze estudos epidemiológicos e seis relatórios de metanálise, afirmou que indivíduos que apresentaram episódios de herpes zoster tiveram um aumento de 1,3 a 4 vezes no risco de desenvolver doenças cerebrovasculares⁹. De acordo com Langan et al.¹⁰, a análise de 6.584 pacientes indicou que os indivíduos que tiveram zoster oftálmico apresentaram 3 vezes mais chance de desenvolver acidente vascular encefálico em um período de cinco a doze semanas após a doença¹⁰. Outro estudo é o de Bandeira et al.¹¹ que comparou 658 pacientes e concluiu que houve um aumento de 4,52 vezes de o paciente desenvolver um derrame ¹¹.

Deve-se ficar atento a alguns sintomas do paciente após episódio recente de HZ, como cefaleia crônica, e derrame de origem indeterminada, especialmente em pacientes imunocomprometidos, já que as vasculopatias do vírus da Varicela Zoster tendem a se desenvolver dentro de 6 semanas a 2 anos após o episódio da Herpes Zóster¹¹.

Uma forma de reduzir a morbimortalidade da Herpes Zóster seria através de estratégias de tratamento e prevenção. O tratamento do HZ agudo é feito com antivirais iniciados até 72 horas após o início da erupção cutânea e para o manejo da dor realizam-se analgésicos simples e, caso necessário, medicamentos para dor neuropática ¹².

A forma mais eficaz de prevenção contra a Herpes Zoster é através da vacinação ^{13,14}. A vacina contra Herpes Zóster é feita com concentração 14 vezes superior à vacina da varicela com presença de carga de vírus vivo atenuado da Varicela Zóster, sendo necessário lembrar que a vacina contra a varicela não é eficiente para prevenir o herpes zóster, na formulação usada para crianças ¹³. Além de diminuir a incidência e complicações da doença, a vacina previne casos secundários de HZV, como o herpes zóster disseminado ¹³. A imunidade celular específica contra o vírus da varicela previne a reativação do vírus que está em modo latente. Essa imunidade diminui progressivamente com a idade, sendo a vacina da Herpes Zóster responsável por conferir uma proteção maior e restaurar a imunidade celular do paciente ¹⁴.

De acordo com Jacyr Pasternak ¹⁴, após a realização da vacina, houve 50% menos casos de herpes zóster, diminuindo então, a chance da ocorrência de doenças cerebrovasculares ¹⁴.

A vacina possui poucos efeitos colaterais, tendo sido relatado principalmente dor no local da aplicação, particularmente em pacientes que já tiveram queratite e uveíte por herpes zoster ¹⁴⁻¹⁶. É indicada em pacientes acima de 60 anos e grupo de riscos visto a imunidade comprometida ¹⁴⁻¹⁶. Nos pacientes que já tiveram HZ é necessário aguardar 6 a 12 meses após o quadro para a aplicação da vacina ¹⁶. O esquema é dose única e a contraindicação é para pacientes imunodeprimidos graves, como HIV e tuberculose ¹⁶.

CONCLUSÃO:

Essa revisão sistemática indicou que existe relação entre a Herpes Zóster e as Doenças Cerebrovasculares. A doença Herpes Zóster se desenvolve a partir da reativação do vírus que

estava em latência nos gânglios sensoriais, passando por algumas fases como a prodrômica que é caracterizada por febre baixa e mal estar com acentuada dor radicular aguda, evoluindo com o aparecimento de erupções vesiculares, seguindo sempre o trajeto do nervo e evoluindo para pápula, pústula e crosta. O vírus da varicela zóster, após a infecção pela doença, leva a um remodelamento vascular das artérias cerebrais, e uma série de mecanismos como espessamento da camada íntima endotelial e formação de anticorpos que facilitam o surgimento de trombos nas artérias, podendo gerar isquemia quando ocluído, e hemorragia quando houver uma ruptura. Além disso, deve-se ficar atento com as complicações que a Herpes Zóster pode causar, como a Síndrome de Ramsay-Hunt caracterizada pelo acometimento do gânglio geniculado do nervo facial e sinal de Hutchison como forte preditor de acometimento ocular. Contudo, existe a opção da vacina Zostavax sendo feita com uma concentração 14 vezes superior à vacina da varicela e é utilizada em pacientes idosos acima de 60 anos e possuem poucos efeitos colaterais. Sendo assim, estudos demonstram a diminuição da incidência da doença após a vacinação contra a Herpes Zoster, reduzindo em 50% a morbimortalidade dos idosos que administraram a vacina.

REFERÊNCIAS:

1. Ribeiro AET, et al. “Diagnósticos Diferenciais de Dermatoviroses Vesiculares Em Adultos.” *Acta Méd. (Porto Alegre)* , 2012, pp. [5][5], pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-881597. Acesso em 1 de junho de 2022.
2. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 5ª ed. atualizada e revisada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
3. Penna GO, Teixeira MG (Eds.). 2002. *Dermatologia na Atenção Básica de Saúde*. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Dermatologia na Atenção Básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde*.- 1ª edição. - Brasília: Ministério da Saúde, *Cadernos de Atenção Básica N° 9 Série A - Normas de Manuais Técnicos*; n° 174, 142 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafinal9.pdf>
4. Coelho PAB, Coelho PB, Carvalho NC, Duncan MS. Diagnóstico e manejo do herpes-zóster pelo médico de família e comunidade. *Rev Bras Med Fam Comunidade* [Internet]. 28º de agosto de 2014 [citado 1º de junho de 2022];9(32):279-85. Disponível em: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/994>
5. Portella AVT, et al. Neuralgia pós-herpética em área anatômica pouco usual: relato de caso. *Revista Dor* [online]. 2012, v. 13, n. 2 [Acessado 1 Junho 2022] ,pp. 187-190. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1806-00132012000200017>>. Epub 28 Jun 2012. ISSN 2317-6393. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132012000200017>
6. Kennedy P, Gershon A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018 Nov 2;10(11):609. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400213/>
7. Arvin A. Aging, Immunity, and the Varicella–Zoster Virus. *New England Journal of Medicine*. 2005 Jun 2;352(22):2266–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930416/>

8. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. Gershburt E, editor. PLOS ONE. 2017 Jul 27;12(7):e0181565. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28749981/>
9. Wu PH, Chuang YS, Lin YT (2019). Does Herpes Zoster Increase the Risk of Stroke and Myocardial Infarction? A Comprehensive Review. *Journal of clinical medicine*, 8(4), 547. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm8040547>
10. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL (2014). Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(11), 1497–1503. Disponível: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu098>
11. Bandeira F, et al. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [online]. 2016, v. 79, n. 02 [Accessed 1 June 2022], pp. 126-129. Available from: <<https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160038>>. ISSN 1678-2925. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160038>.
12. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplège A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC medicine*, 8, 37. Disponível: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-37>
13. Mick G. Vaccination: a new option to reduce the burden of herpes zoster. *Expert review of vaccines*, 9(3 Suppl), 31–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/erv.10.32>
14. Pasternak J. Vacina contra herpes-zóster. *einstein* (São Paulo). 2013;11(1):133-4. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000100026>
15. Oselka G, et al. Geriatria Guia de Vacinação [Internet]. 2016. Available from: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/Guia-Geriatria-SBIm-SBGG-3a-ed-2016-2017-160525-web.pdf>
16. Neto, CTZ, Junior RM, Toniolo J. “Herpes Zóster E Imunização.” *Revista Imunizações (Revista)*, 2019, 19 ; 20 ; 21. Disponível em: Neto, Carolina Toniolo Zenatti ; Roberto Muniz Junior ; João Toniolo. “Herpes Zóster E Imunização.” *Revista Imunizações (Revista)*, 2019, 19 ; 20 ; 21. 16

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: RELATO DE CASO

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: A CASE REPORT

Clara A. M. C. Ramos¹; Rodrigo P. de Magalhães²

¹Acadêmica do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A Artrite Idiopática Juvenil é uma doença inflamatória crônica, cuja principal manifestação é a artrite. A causa exata ainda não é conhecida, seu diagnóstico é clínico e baseia-se na presença de artrite em uma ou mais articulações com duração igual ou maior a 6 semanas. Os 3 tipos mais comuns são os: oligoarticular, poliarticular e sistêmico. **Objetivos:** Realizar relato de caso e revisão e sobre a Artrite Idiopática Juvenil, descrevendo as consultas e evolução do paciente em tratamento no Ambulatório, correlacionando o caso com a literatura. **Métodos:** Trata-se de revisão de literatura a partir de relato de caso. O projeto foi aprovado na Plataforma Brasil antes da análise de prontuário. A pesquisa ocorreu nas bases de dados SciELO, Pubmed e Google Scholar. **Relato de caso:** Paciente masculino, 12 anos, solteiro, pardo, natural e residindo em Teresópolis, sem comorbidades. A avaliação clínica e laboratorial evidenciou quadro de artrite idiopática juvenil na forma poliarticular. Foram afastadas complicações, como uveíte anterior. Durante acompanhamento ambulatorial houve regressão progressiva do quadro clínico após uso de Etanercepte. **Discussão:** A forma poliarticular com fator reumatóide negativo corresponde há 30% dos casos da doença, ela é o subtipo encontrado no paciente, onde tem como a característica acometer 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses da doença. **Conclusão:** Mesmo não possuindo cura, a Artrite Idiopática Juvenil tem encontrado um bom prognóstico já que os novos medicamentos têm sido bem vistos e mostrados resultados satisfatórios para tal. **Descritores:** artrite idiopática juvenil, diagnóstico, etanercepte.

ABSTRACT:

Introduction: Juvenile Idiopathic Arthritis is a chronic inflammatory disease; its main manifestation is arthritis. The exact cause is still not known, its diagnosis is clinical and is based on the presence of arthritis in one or more joints lasting 6 weeks or longer. The three most common types are oligoarticular, polyarticular, and systemic. **Objectives:** To perform a case report and review about Juvenile Idiopathic Arthritis, describing the consultations and the evolution of the patient being treated at the HCTCO Outpatient Clinic, correlating the case with the literature. **Methods:** This is a literature review based on a case report. The project was approved at Plataforma

Brazil before the medical record analysis. The search occurred in SciELO, Pubmed and Google Scholar databases. Case report: An 12-year-old male patient, single, brown, born and living in Teresópolis, with no comorbidities, allergies or previous surgeries. The clinical and laboratory evaluation revealed a polyarticular form of juvenile idiopathic arthritis. Complications such as anterior uveitis were ruled out. During outpatient follow-up there was progressive regression of the clinical picture after the use of Embrel. Discussion: The polyarticular form with negative rheumatoid factor corresponds to 30% of the cases of the disease; it is the subtype found in the patient, where the characteristic is that it affects 5 or more joints in the first 6 months of the disease. **Conclusion:** Even though there is no cure, Juvenile Idiopathic Arthritis has found a good prognosis as new drugs have been well regarded and shown satisfactory results for it. **Keywords:** arthritis, diagnostic, etanercept.

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a Artropatia crônica mais frequente na população infantil. Ela se caracteriza por inflamação das articulações e comprometimento de outros órgãos.¹ Atualmente não é reconhecida como uma única doença, mas sim como um termo que engloba um grupo clinicamente heterogêneo todas as formas de artrite crônica que se iniciam antes dos 16 anos de idade, em uma duração maior de seis semanas e de causa desconhecida.²

A AIJ é a doença reumática crônica mais comum em crianças. Não existem estudos epidemiológicos no Brasil, porém estima-se que seja tão frequente como na Europa e Estados Unidos, onde os dados mostram uma incidência entre 2 a 20/100.000 casos/ano e prevalência em torno de 16 a 150/100.000. Uma distribuição bimodal indica que há um pico em crianças com menos de cinco anos, sendo que o gênero feminino se mostrou mais acometido que o masculino.³ Estudos também indicam uma probabilidade maior da doença em irmãos e parentes de primeiro grau que possuem alguma outra doença reumatológica; indivíduos com AIJ que possuem irmãos pode-se chegar a uma prevalência de até 30 vezes maior do que na população geral, o que demonstra que o fator genético nessa doença é um fator importante para o estudo.⁴

Em 1997 uma nova forma de classificação foi proposta pela Liga Internacional de Associações para a Reumatologia (International League of Associations for Rheumatology - ILAR), a qual a Artrite Idiopática Juvenil se divide em sete principais subtipos cujo tratamento e prognóstico variam de acordo com os seus diferentes fenótipos. Os subtipos são: Sistêmica, Oligoarticular, Poliarticular Fator reumatóide (FR) positivo, Poliarticular FR negativo, Artrite Psoriásica, Artrite Relacionada a Entesite (ARE) e forma indiferenciada.⁵

Dentre as manifestações clínicas os indivíduos podem presenciar variáveis sintomas, sendo como principais características clínicas o edema persistente de uma ou mais articulações, limitação de movimentos e dor. Dentre as manifestações extra-articulares observadas são: entesite, doença inflamatória intestinal associada à Artropatia, uveíte anterior aguda sintomática com hiperemia, fotofobia e dor recorrente, em geral, unilateral.⁶ Seu diagnóstico é essencialmente clínico e de exclusão, uma vez que não existem sinais, sintomas ou exames laboratoriais exclusivos desta

entidade.⁷ Segundo Lurati et al, a idade média do diagnóstico é de 6,5 anos.⁸

Apesar de não existirem exames laboratoriais exclusivos, alguns parâmetros são usados para determinação da quantidade de inflamação, eficácia do tratamento e prognóstico, como: PCR (Proteína C reativa), dosagem de Imunoglobulinas, FR (Fator Reumatóide), contagem de células no sangue, VHS (Velocidade de Hemossedimentação), ANAs (Anticorpo Anti-núcleo) Peptídeos citrulinados anti-cíclicos, anticorpos.⁹ O Fator Reumatóide (FR), detecta auto-anticorpos e se positivo e alta concentração indica o subtipo da AIJ; Anticorpos antinucleares (ANA) frequentes em pacientes com AIJ Oligoarticular.⁶ Já o Fator antinuclear (FAN) ajuda na avaliação do risco de uveíte.³ HLA-B27 positivo em cerca de 80% de paciente que junto possuem associação com entesite.⁶

O tratamento do paciente deve ser individualizado sendo proposto conforme a necessidade de cada um. As decisões precisam ser compartilhadas entre o médico o paciente e seu responsável.¹⁰ O objetivo do tratamento para com o paciente é aliviar a dor, fadiga e a rigidez, além de prevenir danos nas articulações e nos ossos. Houve um avanço considerável no tratamento da AIJ nos últimos dez anos, com introdução de medicamentos conhecidos como agentes biológicos, embora o tratamento deva ser individualizado para cada criança. Sua base está na inibição da inflamação sistêmica e articular e em procedimentos de reabilitação em que irá preservar a função articular contribuindo e prevenindo deformidades.⁶

A Artrite Idiopática Juvenil se não tratada em suas primeiras manifestações pode comprometer seriamente o desenvolvimento muscular, resultando em condições de uma limitação das funções do paciente. O diagnóstico precoce e a condução do tratamento adequado são essenciais para o rápido controle da inflamação permitindo uma boa qualidade de vida e prevenção de sequelas.

OBJETIVOS

Primário:

Realizar revisão e atualização de Artrite Idiopática Juvenil.

Secundário:

- Descrever a evolução clínica, laboratorial de um paciente diagnosticado com Artrite Idiopática Juvenil no Centro Médico Unifeso - Ambulatório na cidade de Teresópolis/RJ cujo seu subtipo é Poliarticular, mostrando os pontos importante sobre essa doença como a importância de seu diagnóstico precoce e seu tratamento adequado.
- Correlacionar os achados observados no caso em apreço com os dados descritos na literatura.

MÉTODOS

Este constitui-se em uma revisão de literatura a partir de um relato de caso diagnosticado no Centro Médico UNIFESO – Ambulatório. Para a sua construção, foi realizada submissão do projeto à Plataforma Brasil, com aprovação pelo Comitê de ética em Pesquisa da Unifeso. Após as

devidas aprovações, foi efetuada análise do prontuário do paciente, entrevista, registro fotográfico, comparação com evolução clínica e laboratorial com dados da literatura. Foram utilizados como referências para elaboração deste trabalho artigos anexados no PubMed, EBSCO, Scielo, sendo empregados e comparação de sua evolução clínica, laboratorial e radiológica com os dados acumulados na literatura sobre o tema. Foram utilizados como referências para elaboração deste trabalho artigos anexados no PubMed, EBSCO, Scielo, sendo empregados para a pesquisa os seguintes termos (nos idiomas: português e inglês): artrite idiopática juvenil, artrite reumatóide juvenil, artrite em crianças. Foram coletados os dados dos prontuários de setembro de 2020 até julho de 2022.

Os critérios de inclusão inicialmente adotados foram: artigos em inglês, português, publicados a partir de 2002 até os dias atuais, cujas abordagens contivessem pelo menos algum dos aspectos discutidos ao longo deste trabalho. Foram excluídos artigos fora deste intervalo de tempo, bem como aqueles que, após a leitura do título e resumo, percebeu-se não tratarem da temática pretendida para este trabalho.

RELATO DE CASO

Paciente, D.S.O, sexo masculino, pardo, 12 anos, brasileiro, natural de Teresópolis, procurou ajuda médica em consultório particular de Ortopedia junto com sua mãe adotiva em setembro de 2020. A mãe relata que o médico assistente sugeriu procurar acompanhamento com Reumatologista, descreve que o paciente apresenta inchaço no joelho esquerdo há 1 mês, e que evoluiu para o joelho direito, e que em janeiro também havia apresentado dor em dedo do pé direito com evolução contralateral.

Paciente com histórico de amigdalites de repetição, com última “crise” há 15 dias, feito uso de Amoxicilina por 10 dias.

Reside com a mãe adotiva e os avós, possui um gato em casa (vacinado), não tem contato com tabagismo, nega histórico de contactantes com BK (Bacilo de Koch). Está no ensino fundamental.

Sua mãe adotiva relata não ter informações sobre o pai biológico, não ter informações a respeito do nascimento, porém informa que a mãe biológica tem história de “reumatismo”.

Nega alergia medicamentosa, nega doenças crônicas, história de dores nas pernas há 3 anos.

Na primeira consulta encontrava-se em bom estado geral, exame cardiovascular evidenciando ritmo cardíaco regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros, pulsos amplos e simétricos; respiratório com murmúrio vesicular universalmente audíveis, sem sinais de esforço respiratório; abdome: atípico, flácido, peristáltico, indolor, sem massas ou visceromegalias; pele íntegra, sem lesões; osteoarticular: inchaço em ambos os joelhos, com calor e dor, dor em base do 3º pododáctilo do pé esquerdo.

Apresentava exames laboratoriais de agosto com: Fator Reumatóide negativo, Waaler-Rose negativo, ASO negativo, PCR 10,72. Em um primeiro momento prescrito Antiinflamatório

não esteroidal (AINE) e encaminhado para o Ambulatório UNIFESO.

Após um mês paciente retorna ao Ambulatório ainda queixando-se de dores articulares com prurido nos olhos com certa recorrência. Ao exame de imagem a radiografia apresentava-se tórax normal, pés e joelhos com discreta osteopenia. Ao exame laboratorial (tabela 1) mostrava-se com VHS e PCR elevados, sorologias (FAN, FR, PPD) negativos. Ao exame oftalmológico sem sinais de uveíte (tabela 2). De acordo com a apresentação clínica e resultado dos exames complementares, foi interrogado um possível diagnóstico de Artrite Idiopática Juvenil. Nesse retorno foi prescrito Metotrexato 0,5ml/SC/1x/semana, Ácido Fólico 5mg VO/3x/semana, Dipirona em caso de dor.

Em 06.01.2021 paciente retorna com artrite em 2º e 4º interfalangeana distal da mão direita, 4º metacarpofalangeanas da mão esquerda, ambos os joelhos, tornozelo direito, cotovelo esquerdo. Ajustado a dose de Metotrexato para 15mg/1x/semana, mantendo ácido fólico e prescrito Prednisolona 1mg/kg por 7 dias.

Na 6º consulta, paciente relata uma melhora ao uso de Prednisolona, porém após uma semana de término apresentou quadro de odinofagia evoluindo para piora novamente das dores, relata uso de Dipirona para alívio. Ao exame: aumento de volume e calor em cotovelo esquerdo, aumento de volume com calor, dor e limitação de movimento em ambos joelhos. Na prescrição: continuação do Metotrexato + Ácido Fólico, nova dose de Prednisolona por 7 dias, encaminhamento para a Fisioterapia.

Após um mês o paciente novamente abriu um caso de odinofagia, sendo prescrito Penicilina Benzatina 1.200.000 UI IM, mantendo o restante das medicações. Ao exame uma melhora evolutiva considerável do aumento de volume de ambos os joelhos.

No retorno ao Ambulatório após mais de dois meses, paciente encontrava-se com calor, aumento de volume e dor em cotovelo esquerdo, em ambos joelhos, tornozelo direito e em 5º pododáctilo do pé direito. Manteve Metotrexato, Prednisolona por 7 dias, solicitação de exames laboratoriais, Sulfato Ferroso 3mg/kg/dia.

Em 28.07.2021 no exame físico apresentava-se com aumento de volume, calor, limitação de movimento e dor em: cotovelo esquerdo, ambos os joelhos, tornozelo direito, hálux direito, 2º e 5º dedos no pé direito, base do hálux esquerdo. Prescrito uso de Prednisolona 2mg/kg/dia por 15 dias e após, manter 1mg/kg/dia até o retorno. Solicitação de exames laboratoriais. Avaliação de início de imunobiológico.

Seu retorno após 2 meses evidenciou no exame novamente aumento de volume com calor e dor à mobilização com limitação de movimento em ambos joelhos, tornozelo esquerdo, hálux esquerdo, deformidade sem dor em 5º pododáctilo do pé direito. Manteve-se com medicação (Metotrexato + Ácido Fólico), encaminhamento para a Fisioterapia. Fornecido laudo e pedidos de exame para início de Etanercepte. Retorno em 03.11.2021 para injeção intrarticular com Triancinolona.

Consulta em 17.11.2021 apresentava artrite em ambos joelhos, tornozelos, hálux direito, 5º pododáctilo direito. Prescrito Prednisolona 20mg por 15 dias seguido de 10mg até o retorno. Fornecido pedido de laboratório e seguia aguardando liberação jurídica para o início do Etanercepte.

Após 1 mês, paciente refere que houve retorno das dores quando suspenso Prednisolona,

manteve padrão inflamatório. Mantida as medicações. Retornou com Corticoterapia até liberação do Etanercepte e foi encaminhado para Oftalmologista.

No primeiro mês de 2022 o paciente teve uma melhora das dores muito considerável após o retorno de uso de Prednisolona. Ao exame paciente seguia sem dores ou outros sinais de artrite ativa no momento, mantendo os joelhos em semi-flexo. Iniciado a redução de Corticoide, cálcio 500mg, vitamina D 7000/semana, solicitado exames laboratoriais. Ainda no aguardo no Etanercepte.

Em fevereiro, o paciente retorna com a mesma melhora após Prednisolona, sem queixas no momento. Ao exame encontra-se com dor em Metacarpofalangeana no 4º dedo da mão esquerda, joelhos com aumento discreto de volume e calor, sem dor. Ainda no aguardo do Etanercepte, mantendo as mesmas medicações (Corticoide e Metotrexato), e novamente solicitado exames de laboratório.

No mês de maio, o paciente continuava com a melhora após Prednisolona, sem queixas no momento. Ao exame mostrava-se sem dores ou limitações, porém com aumento de volume em ambos joelhos bilateralmente (direito maior que esquerdo), sem dor. Etanercepte iniciado naquela semana, ainda mantendo Metotrexato e corticoide. Solicitado laboratório após o uso do

Tabela 1. Exames laboratoriais durante o período das consultas ambulatoriais de 2020, 2021 e 2022.

Data	16.11.20	21.01.21	02.03.21	05.05.21	11.06.21	12.07.21	19.08.21	16.02.22	15.05.22
Hemácias (x10 ⁶ /u)	4,54	4,6	5,06	4,5	4,54	4,64	4,99	5,45	4,82
Hemoglobina (g/dl)	10,6	10,6	11,9	10,6	10,9	10,8	12	13,4	12,7
Hematócrito (%)	31,2	31,3	35,3	31,1	32,1	31,8	36,8	42	38,8
VCM	68,7	68	69,8	69,1	70,7	-	-	-	-
HCM	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-
RDW	14,7	16,5	17,7	14,8	15,8	-	-	-	-
Leucócitos	6.100 (0/2/0/0/0/58/33/7)	6000 (0/1/0/0/0/53/32/14)	5.500 (0/2/0/0/0/58/33/7)	8600 (0/2/0/0/0/53/38/7)	5.900 (0/3/0/0/0/60/30/7)	7000 (0/2/0/0/0/65/28/5)	12.100 (0/1/0/0/0/48/47/4)	3400 (0/1/0/0/0/51/46/2)	5.000 (0/1/0/0/0/36/55/8)
Plaquetas	271.000	289.000	207.000	214.000	345.000	321.000	148.000	269.000	243.000
VHS	76	150	45	120	7	63	11	12	4
PCR	37,2	61	14	31,1	37,9	63,18	8,23	14,5	7,9
Ureia	20	15	17	14	11	12	15	16	11
Creatinina	0,5	0,4	0,5	0,6	0,6	0,4	0,5	0,5	0,4
Bilirrubina total (mg/dl)	0,8	0,33	-	0,4	0,4	0,45	0,37	-	-
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,5	0,2	-	0,2	0,2	0,13	0,19	-	-
Bilirrubina indireta (mg/dl)	0,3	0,13	-	0,2	0,2	0,32	0,18	-	-
TGO	23	50	-	21	26	26	40	28	30
TGP	15	58	-	19	18	16	29	17	15

Fosfatase Alcalina	178	207	-	146	120	166	126	192	252
GGT	31	93	-	22	28	28	46	33	27
HLA-B27	Negativo	-	-	-	-	-	-	-	
EAS	-	PTN +	-	“Traços” de PTN	Normal	Normal	Normal	“Traços” de PTN	“Traços” de PTN
SPOT	-	Normal	-	-	-	-	-	-	
SÓDIO	-	142	-	-	-	-	-	145	
POTÁSSIO	-	4,0	-	-	-	-	-	3,5	
FAN						Negativo	-	-	

Etanercepte.

Após começar o uso do Etanercepte, o paciente retornou ao Ambulatório para consulta no mês de junho. Com o uso do medicamento apresentou uma grande melhora das dores, não tendo nenhuma queixa. Seus exames laboratoriais (mostrado na tabela 1) mostraram uma grande melhora nos marcadores inflamatórios (VHS, PCR). Ao exame físico nenhuma alteração, sem dores ou limitações. Para a conduta então foi feita o desmame progressivo do corticoide (5mg em dias alternados), mantendo o restante.

Os principais exames laboratoriais estão dispostos na tabela 1.

Consultas com o oftalmologista na tabela 2.

Tabela 2. Resultado das consultas com o oftalmologista.

DATA	01.06.2021	24.02.2022
OFTALMOLOGISTA	Miopia; sem uveíte	Miopia com indicação de correção de óculos; sem uveíte.



Figura 1 e 2. Paciente em novembro de 2021 em uma das consultas. Sendo evidenciado artrite em ambos os joelhos e em hálux direito.

DISCUSSÃO

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a principal doença reumatológica em pediatria, sendo importante na causa de restrição física tanto em curto quanto ao longo prazo. Ela envolve tanto estruturas articulares como extra-articulares. A duração da artrite precisa de uma duração de pelo menos seis semanas, antes dos 16 anos de idade.¹⁰ Quando seu quadro clínico não tem articulações com artrite ativa, VHS ou Proteína C-Reativa normais é considerada uma doença inativa.¹¹

O paciente em questão é portador da forma poliarticular com FR negativo. Este subtipo tem como característica acometer 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses da doença. A forma poliarticular com FR- corresponde há 30% dos casos da doença. Sua distribuição é vista como bimodal, ou seja, há dois picos de idade, a poliarticular de fator reumatóide negativo é mais comum com 1 a 4 anos.¹¹

Em média, há um atraso no diagnóstico ao início dos sintomas de 1-1,4 anos.¹¹ O que mostra que o paciente em questão teve um diagnóstico precoce, já que ele procurou ajuda a um Reumatologista e deve seu diagnóstico em meses.

Em um primeiro momento, na consulta com o paciente foi prescrito AINEs e agendado um novo encontro após 1 mês. Sabe-se que os Antiinflamatórios não-esteroidais são a terapia de primeira linha para AIJ, sendo observado durante um mês o seu efeito.¹²

Podemos citar como droga de segunda linha para AIJ as Drogas Modificadas de Doença Reumáticas (DMARDs), como por exemplo o Metotrexato (utilizado no paciente após 1 mês com uso de AINEs sem sucesso). O Metotrexato (MTX) composto com aminoptertina, um antagonista específico do ácido fólico e inibidor da Dihidrofolato redutase, possui tem uma eficiência com início relativamente rápido da ação, o que o torna um DMARD amplamente usado. A principal razão do abandono desse tratamento são seus efeitos colaterais, como vômitos náuseas, elevação de enzimas hepáticas.¹³

Atualmente Inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF – citocina pró inflamatória) parecem promissores para o uso terapêutico da AIJ. Encontra-se no líquido sinovial de crianças com AIJ aumento de TNF, sendo o grau de atividade referente ao grau de infiltração inflamatória.¹²

Um exemplo de medicação é o Etanercepte (análogo do receptor do fator de necrose tumoral), sendo uma proteína de fusão geneticamente modificada, possuindo duas cadeias idênticas do monômero p75 do receptor de TNF humano, ele é o único aprovado pela Food and Drugs Administration seu mecanismo corresponde ao impedimento da interação entre o TNF e as células pelos receptores solúveis combinados na porção da imunoglobulina G.^{12,14} Ao uso do Etanercepte, o paciente já relatou uma melhora nos seus sintomas, no laboratório houve uma mudança significativa nos marcadores inflamatórios.

Para chegarmos na conclusão de que o paciente está em remissão da doença temos que saber os critérios para tal. Inclui no critério duas formas: a com medicação e a sem medicação. No caso do paciente o critério é o com medicação, sendo definido como: quando apresenta 6 meses contínuos de inatividade.¹⁵

CONCLUSÃO

Apesar de ser uma doença ainda não totalmente conhecida, e que provavelmente seus critérios ainda possam ser modificados, o prognóstico da Artrite Idiopática Juvenil melhorou significativamente ao longo dos anos, porém dependendo da sua forma clínica + diagnóstico precoce + tratamento precoce/adequado.

Sabe-se que a Artrite Idiopática Juvenil é a doença reumática crônica mais comum em crianças fazendo com que seu tratamento seja multiprofissional, englobando não somente o medicamentoso.

É necessária uma educação frente ao paciente e seus familiares, detectando as necessidades individuais, alcançando uma compreensão da doença e assim também um aumento na aderência ao tratamento, fazendo com que seja uma decisão compartilhada entre o médico e a família. Os pais

devem ficar atentos quanto ao impacto que essa doença pode gerar na vida da criança, observando modificações no comportamento, diminuição da capacidade física.

Mesmo não havendo cura definitiva o tratamento melhorou muito com os novos medicamentos, a inclusão dos imunobiológicos representa um avanço garantindo ao paciente uma qualidade de vida e liberdade de movimentos nunca antes alcançadas.

REFERÊNCIAS

1. Roberto AM, Terreri MTRA, Len C, Muccioli C, Hilário MOE. Uveíte na Artrite Idiopática Juvenil. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2002 Feb [cited 2021 Jun 14];78(1). Available from: <https://www.sicelo.br/j/jped/a/Y8pZv4ffFW5xq5VTXstnBt/?lang=pt>
2. Adriano LS, Fonteles MMF, Azevedo MFM, Beserra MPP, Romero NR. Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com artrite idiopática juvenil por meio de questionários. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. 2017 Jan [cited 2022 Jan 12];57(1):23–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QTyzQ8yhbBKgQyznjSC9nFD/?format=pdf&lang=pt>
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil [Clinical Protocol and therapeutic guidelines for juvenile idiopathic Arthritis] 2021 Ago;653(1):15-16.
4. Robazzi TCMV, Rios G, Castro C. Dois pares de irmãos com artrite idiopática juvenil (AIJ): relato de casos. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Jan 12];55(1):75–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/C7rDPDBvH37MMzJGcSwRWqw/?lang=pt>
5. Maliki AD, Sztajn bok FR. Artrite Idiopática Juvenil: Atualização. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto* [Internet]. 2016 Jun 19 [cited 2021 Jun 14];15(2). Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/28239>
6. The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. *Printo* 2016;2(1):3-4
7. Amorim C, Drummond D, Melo I, Silva C, Melo L. Artrite Idiopática Juvenil Relacionada à Entesite: Uma Revisão De Literatura. *Revista Uningá* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 14];56(4):21–37. Available from: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2955>
8. Lurati A, Salmaso A, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Accuracy of Wallace Criteria for Clinical Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: a Cohort Study of 761 Consecutive Cases. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2022 Jan 12];36(7):1532–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487265/>
9. Rita A, Soares S, Fernando Pessoa U. Artrite Idiopática Juvenil: da etiologia ao tratamento [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5091/1/PPG_23508.pdf
10. Almeida RG. Classificação e evolução clínica dos pacientes com Artrite Idiopática Juvenil em um serviço de referência do Rio de Janeiro [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Fernanda Figueira; Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
11. Queiroga A, Guerra S, Saeger G, De Albuquerque C. Artrite idiopática juvenil: relato de caso Juvenile idiopathic arthritis: a case report [Internet]. [cited 2022 Jun 9]. Available from: <http://www.ccm.ufpb.br/ccm/contents/documentos/biblioteca-1/tccs/tccs-2013/tcc-guilherme->

saeger-cavalcanti-de-albuquerque.pdf

12. Martin P, Medeiros AC, Goldenstein-Schainberg C. O papel dos inibidores do fator de necrose tumoral no tratamento da artrite idiopática juvenil. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Jun 8];46(2):126–33. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/D7pPVQRYPxxWmL3S5khfrmp/?lang=pt&format=html>
13. Aguiar ADF. Associação do polimorfismo no gene codificador da enzima mthfr com a artrite idiopática juvenil [Dissertação]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia Faculdade de Medicina Pós-Graduação em Ciências da Saúde; 2013.
14. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2000 Mar 16 [cited 2022 Jun 9];342(11):763–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200003163421103>
15. Fernandes TAP, Corrente JE, Magalhães CS. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2007 Mar 21 [cited 2022 Jun 9];0(0). Available from: <https://www.scielo.br/j/jped/a/psYHTRcvzBw9gnHH7P397LH/?format=pdf&lang=pt>

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO NA GESTAÇÃO: IMPACTO NOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS E NEONATAIS

*ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREGNANCY: IMPACT ON
OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES*

Leandra M. Souza¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: A Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF) é uma doença autoimune caracterizada por eventos trombóticos com repercussão direta na gestação, estando diretamente relacionada com casos de aborto recorrente, pré-eclâmpsia, prematuridade e crescimento uterino restrito, o que torna de extrema relevância a análise dos impactos dessa doença nos resultados obstétricos e neonatais. **Objetivo:** Estudar o manejo da SAF na gestação. **Métodos:** Revisão integrativa a partir da pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) sendo feita a estratégia de busca: (Antiphospholipid Syndrome”[Majr]) AND “Pregnancy”[Mesh]), incluindo artigos publicados a partir de 2017. A pesquisa finalizou com 18 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, já incluindo 6 artigos que foram utilizados para enriquecer a introdução. **Resultados:** Os principais resultados identificados na pesquisa foram: aumento da taxa de natalidade quando utilizado aspirina em baixa dose associada à heparina. Em relação aos desfechos gestacionais observou-se principalmente redução de pré-eclâmpsia, parto prematuro, morte fetal e neonatal quando se utilizou a terapia combinada em relação à monoterapia. **Conclusões:** Vários estudos mostram as vantagens do uso da aspirina e heparina em associação, porém são necessários mais estudos em relação à indicação, dose e época do início do tratamento além de analisar o efeito de outras medicações, como corticoides e imunoglobulinas. **Descritores:** Síndrome Antifosfolipídeo; Gestação

ABSTRACT:

Introduction: Antiphospholipid antibody syndrome is an autoimmune disease characterized by thrombotic events with direct repercussions during pregnancy, being directly related to cases of recurrent miscarriage, preeclampsia, prematurity and restricted uterine growth. This makes the analysis of the impacts of this disease on obstetric and neonatal outcomes extremely relevant. **Objective:** To study the management of SAF during pregnancy. **Methods:** Integrative review

based on a search in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) using the search strategy: (Antiphospholipid Syndrome"[Majr]) AND "Pregnancy"[Mesh]), including articles published to from 2017. The research ended with 18 original articles selected from the search in databases, including 6 articles that were used to enrich the introduction. Results: The main results identified in the research were: increase in the rate birth rate when low-dose aspirin associated with heparin was used. Regarding gestational outcomes, a reduction in preeclampsia, preterm birth, fetal and neonatal death was observed when combined therapy was used compared to monotherapy. **Conclusions:** Several studies show the advantages of using aspirin and heparin in association, but more studies are needed regarding the indication, dose and time of treatment initiation, in addition to analyzing the effect of other medications, such as corticosteroids and immunoglobulins. **Keywords:** Antiphospholipid Syndrome; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolipideo (SAF) é considerada uma doença autoimune sistêmica e pró-trombótica, sendo citada pela primeira vez em 1983. Embora seja uma doença considerada rara com prevalência de 0,05% na população geral, é 3,5 vezes mais prevalente nas mulheres do que em homens,¹⁷ principalmente quando associada a outras doenças autoimunes. Ocorre geralmente em indivíduos jovens e adultos de meia-idade sendo rara em crianças.⁷ É uma síndrome caracteriza pela presença de anticorpos antifosfolipideos (aPLs), sendo responsável por eventos trombóticos e complicações durante a gravidez como episódios de abortos recorrentes, pré-eclâmpsia e parto prematuro além de mortalidade neonatal. A SAF pode ocorrer de forma isolada ou em associação com outras doenças autoimunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)^{1,2}. Essa associação de SAF com LES está associado com piores resultados tanto maternos quanto fetais.¹¹

Os anticorpos antifosfolipideos são heterogêneos e incluem o anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-b2-glicoproteína-I. Esses anticorpos são dirigidos contra complexos fosfolipideo-proteína sendo seus alvos principais as plaquetas e células.⁴ A presença do anticoagulante lúpico é detectada através de teste de coagulação baseados em coágulos, enquanto os anticorpos anticardiolipina e anti-b-glicoproteína I são identificados através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA).⁵ Apesar da presença desses anticorpos serem o fator de risco mais importante relacionado aos eventos trombóticos, a presença de infecção, cirurgia e/ou estado inflamatório geralmente também são necessários para a progressão da síndrome principalmente no caso da Síndrome antifosfolipidica catastrófica.⁶

A SAF é uma das trombofilias adquiridas mais comuns e está associada tanto a trombose venosa quanto arterial, sendo as veias profundas das extremidades dos membros inferiores e a circulação arterial do cérebro os locais mais afetados. Pode ainda ocorrer em locais menos comuns como nas veias hepáticas, veias viscerais ou circulação venosa cerebral. Ainda assim, pequeno número de pacientes (<1%) pode desenvolver a síndrome antifosfolipidica catastrófica, que é definida pela presença de trombose em pequenos vasos em três ou mais órgãos, levando

ao infarto desses, em menos de uma semana na presença de anticorpos antifosfolipídeos, com confirmação histopatológica de trombose de pequenos vasos na ausência de inflamação.^{2,3} Além dos eventos trombóticos, a SAF obstétrica está relacionada com placentação defeituosa, ativação do complemento, hipercoagulabilidade e alteração na remodelação dos vasos uterinos.

A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo é uma doença que traz muitos desafios principalmente aos obstetras. No passado, as mulheres com SAF eram aconselhadas a não engravidar devido à alta taxa de morbidade obstétrica, porém nos últimos anos com melhor entendimento da doença e de seu manejo as mulheres com SAF passaram a considerar a possibilidade de ter filhos.¹³ Isso porque sem o tratamento, apenas 25% das mulheres com SAF conseguem dar à luz um recém-nascido saudável. Porém com uso da aspirina em baixas doses e heparina esse número passou para 70%.

OBJETIVOS

Primário:

Estudar o manejo da SAF na gestação.

Secundário:

Avaliar as repercussões da SAF nos resultados obstétricos e neonatais

MÉTODOS

Para produzir esta revisão integrativa foi realizada ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), sendo usada a seguinte estratégia de busca: (Antiphospholipid Syndrome"[Majr]) AND "Pregnancy"[Mesh]). A pesquisa foi finalizada em abril de 2022 e incluiu artigos publicados a partir de 2017. Foram selecionados artigos que tivessem como foco no manejo de gestantes com diagnóstico de SAF além dos desfechos maternos e fetais relacionados a SAF. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não originais (pontos de vista ou debates), revisão de literatura, os que não estavam nas linguagens selecionadas (português, inglês, espanhol e francês), além daqueles que tratavam de temas específicos fora do foco do estudo: diagnóstico; associação da SAF com lúpus e esclerose sistêmica.

No Pubmed foram encontrados 31 artigos e após a leitura dos títulos e resumos, restaram 19 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 7 artigos de acordo com os critérios informados. Além disso, foram incluídos mais 6 artigos para enriquecer a introdução assim, a pesquisa finalizou com 18 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados.

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observadas os resultados dos tratamentos as SAF na gestação com diferentes fármacos, além das repercussões gestacionais e neonatais.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 12 estudos (10 metanálises e 2 ensaios clínicos) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão integrativa. (Tabela 1)

Tabela 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos e resultados encontrados

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Tian Y et al., 2021	Metanálise	477 gestantes	Avaliar a eficácia do tratamento adicional com HCQ em gestantes com Ac antifolopídeos positivo ou SAF	A taxa de NV foi significativamente aumentada. Adicionalmente, a perda gestacional foi associada ao uso adicional de HCQ. No entanto, HCQ não teve associação significativa com PP e restrição de crescimento fetal.
Shi et al., 2021	Metanálise	2101 gestantes	Avaliar se a aspirina combinada com HBPM pode melhorar a taxa de nascidos vivos na SAF e sua correlação com o D-dímero.	A taxa de NV em gestantes com SAF foi maior quando administrado aspirina + HBPM do que com aspirina sozinha ($p < 0,001$; OR=1,29, IC 95% (1,22-1,35)). A dosagem de D-dímero no plasma previu a taxa de NV, que foi maior abaixo da linha de base do que acima dela ($p < 0,001$; OR=1,16 IC 95% (1,09-1,23)).
Guerby et al., 2020	Metanálise	1916 gestantes	Avaliar o uso de HBPM e HNF em qualquer dose, associada ou não à aspirina, na prevenção de resultados obstétricos adversos em grávidas com SAF	A heparina, associada ou não a aspirina, aumentou a taxa de NV além de diminuição significativa de ocorrência pré-eclâmpsia.
Yang et al., 2020	Metanálise	4.957 gestantes	Comparar e classificar as intervenções farmacológicas atualmente disponíveis para a prevenção de AR em mulheres com SAF.	HBPM isoladamente, aspirina+HBPM ou heparina HNF, aspirina+HBPM+IGIV, aspirina+HBPM+IGIV + prednisona foram intervenções farmacológicas eficazes para aumentar a taxa de NV. Já a aspirina sozinha foi associada a > risco de PP e < peso ao nascer do que aspirina+HBPM.
Bao et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	1096 gestantes	Examinar se o nível de dímero D no plasma pode orientar o tratamento anticoagulante na perda gestacional recorrente associada à SAF	Para ♀ SAF com nível de D-dímero elevado, taxas de NV mais elevadas foram alcançadas no grupo em uso de aspirina em baixa dose+HBPM em comparação com uso somente de aspirina. Não houve diferença significativa entre os 2 grupos com D-dímero normal.

Urban et al., 2020	Metanálise	395 gestantes	Avaliar o tratamento farmacológico para a prevenção de restrição de crescimento fetal na SAF.	Nenhuma diferença entre os tratamentos surgiu em termos de prevenção de restrição de crescimento fetal. Houve aumento de risco de morte fetal ou neonatal para monoterapia com aspirina em dose baixa em comparação quando associada à heparina, e para nenhum tratamento em comparação com aspirina em dose baixa associada a corticosteróides.
Frishmana et al, 2020	Metanálise	771 gestantes	Identificar a eficácia da HCQ para prevenir a morbidade obstétrica relacionada a anticorpos antifosfolípidos.	A taxa de qualquer complicação na gravidez no grupo exposto à HCQ variou entre 66-93%. A utilização de HCQ não foi associada a aumento da taxa de NV (OR 1,33; IC95% 0,62-2,86]. Houve heterogeneidade na análise (I ² =53%).
Eid et al., 019	Ensaio clínico randomizado	94 gestantes	Avaliar o efeito de diferentes momentos de início da administração de HBPM sobre os resultados da gravidez em mulheres com SAF.	A taxa de aborto espontâneo no 1º trimestre foi significativamente menor no grupo que iniciou a HBPM precoce do que no tardio. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de aborto no 2º trimestre, IG no aborto, taxa de perda fetal e de NV.
Liu et al, 2019	Metanálise	1910 mulheres	Comparar a eficácia de algumas intervenções de tratamento: aspirina de baixa dose, aspirina + HBPM ou HNF na prevenção de complicações durante a gravidez e abortos para mulheres com PGR e APS	Aspirina sozinha teve menor taxa de NV em comparação com HBPM / HNF + aspirina. Além disso, a aspirina sozinha resultou em menor peso ao nascer em comparação a outra associação.
Walter et al, 2021	Metanálise	4683 mulheres com SAF	Identificar e avaliar a magnitude do efeito dos preditores de desfechos gestacionais em mulheres com SAF	Trombose prévia, categoria laboratorial I, tripla positividade e positividade do anticoagulante lúpico como os preditores mais importantes de desfechos adversos da gravidez.
Liu et al, 2019	Metanálise	760 com SAF e 212.184 grupo controle	Resultados da gravidez em pacientes com SAF versus um grupo controle.	Hipertensão induzida pela gravidez, risco de perda fetal, trombose, aborto, PP foram > em ♀ com SAF. No entanto, DPP e EP foram semelhantes. Além disso, risco de mortalidade neonatal, bebês PIG, bebês prematuros e bebês que foram admitidos na UTI neonatal também foram maiores em ♀ com SAF.

Bundhun et al, 2018	Metanálise	941 gestantes	Comparar trombose arterial/venosa, perda fetal e natimorto em gestantes com LES e SAF	SAF foi associada com trombose arterial/venosa, perda fetal e natimorto em comparação com LES. SAF foi associada a risco significativamente maior de perda fetal (RR: 4.49, 95% CI: 2.09–9.64; P=0.0001).
---------------------	------------	---------------	---	---

HCG=hidroxicloroquina; Ac.: anticorpos; SAF= síndrome do anticorpo antifosfolípideo; NV= nascidos vivos; HBPM= heparina de baixo peso molecular; HNF= heparina não fracionada; AR= aborto recorrente; IGIV= imunoglobulina intravenosa; PP= parto prematuro; APS: anticorpo antifosfatidilserina; PGR: perda gestacional recorrente; DPP= descolamento prematuro de placenta; EP= embolia pulmonar; PIG= pequeno para idade gestacional; UTI= unidade de terapia intensiva; LES = lúpus eritematoso sistêmico.

Os resultados dos estudos selecionados demonstram que em relação à gestante os principais desfechos identificados na pesquisa foram: aumento de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e de mortalidade materna. Em relação aos resultados perinatais observou-se principalmente o aumento da incidência de partos prematuros e da natimortalidade.

Influência do tratamento farmacológico na taxa de NV

Com relação à taxa de nascidos vivos (NV), Tian et al.⁸ descreveram que entre as 477 gestantes (258 com diagnóstico de SAF ou perda gestacional recorrente e 219 gestações controles), o número de NV foi 3 vezes maior com uso adicional de hidroxicloroquina ao tratamento convencional, enquanto Frisman et al.¹⁴ relataram que a utilização da hidroxicloroquina não foi associada ao aumento de NV. Shi et al.⁹ também descreveram aumento de 29% na taxa de NV na associação da aspirina com a heparina não fracionada do que com o uso isolado da aspirina. Liu et al.¹⁶ também relacionaram aumento da taxa de NV com a combinação de aspirina com a HBPM. Guerby et al.¹⁰ descreveram aumento da taxa de natalidade devido ao uso de heparina. Yang et al.¹¹ também relacionaram aumento da taxa de NV ao tratamento farmacológico. No ensaio clínico randomizado de Bao et al.¹² entre as mulheres com diagnóstico de SAF e D-dímero elevado, a taxa de NV foi maior naquelas que utilizaram a aspirina em dose baixa associada à HBPM do que aquelas que fizeram a monoterapia com aspirina. Já Eid et al.¹⁵ ao avaliarem os diferentes momentos da introdução de HBPM demonstraram não haver diferença significativa na taxa de NV.

Desfechos gestacionais

Em relação aos desfechos gestacionais em paciente com SAF, Guerby et al.¹⁰ descreveram que o uso da heparina associada ou não com aspirina reduziu a taxa de pré-eclâmpsia. Na metanálise de Yang et al.¹¹ foi observado que a monoterapia com aspirina está associada com aumento do risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer em comparação a terapia combinada. Urban et al.¹³ mostraram que houve aumento do risco de morte fetal e neonatal com a monoterapia. Liu et al.¹ descreveram que a aspirina sozinha está relacionada com menor peso ao nascer do que quando associada ao uso heparina. Já Tian et al.⁸ descreveram que o uso de hidroxicloroquina não teve associação com redução de parto prematuro e restrição de crescimento fetal.

Yang et al.¹¹ descreveram diversos tipos de tratamentos como possíveis intervenções que aumentam a taxa de nascidos vivos, porém associaram o uso da aspirina em monoterapia com aumento de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Urban et al.¹³ ao avaliarem o tratamento

farmacológico na prevenção de restrição de crescimento fetal não encontraram diferença, porém a monoterapia com aspirina em baixa dose foi associada a maior risco de morte fetal e neonatal. Eid et al.¹⁵ relataram que uso de HBPM de forma precoce reduz a taxa de abortos espontâneos no 1º trimestre.

Já Walter et al.¹⁷ ao analisarem os preditores de resultado de gravidez em mulheres com SAF relatam que mulheres com história prévia de trombose e a tripla positividade (positivo para os três anticorpos) apresentaram maior risco de complicações obstétricas como perda fetal, pré-eclâmpsia e insuficiência placentária.

Enquanto Bundhun et al.¹⁸ ao compararem os desfechos gestacionais de mulheres com Lupus em relação as mulheres com SAF descreve que a última está mais associada a eventos trombóticos, perda fetal e natimortos em comparação ao LES.

DISCUSSÃO:

Os resultados encontrados permitem analisar aspectos importantes do manejo da SAF em gestantes, principalmente no que diz respeito ao aumento da taxa de nascidos vivos e de complicações obstétricas e fetais/neonatais.

A SAF é uma doença grave que está relacionada com complicações como aborto recorrente, eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e morte neonatal,⁸ sendo os eventos trombóticos os maiores responsáveis pelas mortes tanto das mães quanto dos fetos.⁹ O tratamento da SAF hoje consiste na utilização de antitrombóticos e antiagregantes, sendo a aspirina a medicação mais utilizada,¹⁰⁻¹² porém ainda não se mostra como consenso o uso isolado da aspirina ou a combinação dessa com a heparina para o tratamento da SAF durante a gestação.

Diversos estudos correlacionaram o tratamento para SAF durante a gravidez com aumento ou redução da taxa de NV. Guerby et al. descreveram que o uso de heparina, associado ou não ao uso de aspirina, aumentou a taxa de NV, porém não reduziu a taxa de partos prematuros, CIUR e trombose. O efeito da heparina consiste tanto em ação anticoagulante quanto anti-inflamatória prevenindo trombose na vasculatura placentária, a deposição de anticorpos anti-beta-2- glicoproteína I nos fosfolípidios trofoblásticos, redução da apoptose trofoblástica e ação imunomoduladora.^{4,8} Com a associação da aspirina em baixas doses com a HBPM, a maioria das perdas gestacionais em mulheres com anticorpos antifosfolípidios podem ser evitadas.⁹

Tanto a aspirina em baixa dose quanto a heparina (HBPM ou HNF) são fármacos seguros para o feto e vem sendo utilizadas para reduzir tanto a taxa de abortos no 1º trimestre quanto as complicações durante toda a gestação, assim como aumentar a taxa de nascidos vivos, essa podendo chegar a 70-80%. Assim, mesmo com o tratamento convencional aproximadamente 20-30% das mulheres ainda apresentam perdas gestacionais, daí a necessidade de novos estudos com drogas que podem ser adicionais ao tratamento de primeira linha.¹¹ Pode-se, então, considerar aumentar a dose de heparina para dose terapêutica ou adicionar hidroxicroquina ou corticoides em dose baixa e novos estudos vem analisando o uso de imunoglobulinas intravenosas.¹³

Com isso, outros medicamentos vêm sendo estudados como o caso da hidroxicroquina,

imunoglobulina intravenosa e a associação da aspirina com prednisona, porém esses são fármacos que não são utilizados como tratamento de primeira linha e seu uso é aceito em caso de falha no tratamento com aspirina ou aspirina mais heparina. Apesar de poder aumentar a taxa de NV quando associada à heparina e aspirina, a prednisona, foi associada a mais casos de diabetes e hipertensão gestacional além de parto prematuro. Outro fator importante a se considerar sobre a prednisona é que seu uso em associação com a heparina aumenta a perda de cálcio e assim aumenta o risco de osteoporose.¹²

O uso adicional da hidroxicloroquina, pode aumentar a taxa de nascidos vivos, porém mostrou não reduzir complicações como a restrição de crescimento fetal. Pode ainda ter um efeito secundário na redução do risco de trombose. A HCQ é um antimalárico com propriedades anti-inflamatórias e efeitos imunomoduladores e segundo a Liga Europeia Contra Reumatismo (EULAR) a hidroxicloroquina pode ser utilizada em todas as fases da gravidez e ainda na amamentação.^{8,14}

Outro fator discutível é quando iniciar o tratamento e a dose. Yang et al descreveram o uso de aspirina em baixa dose (50-100 mg/dia) iniciada antes da concepção e a implementação da HNF (7.500-10.000 U/dia) após a confirmação da gravidez. Além disso, como existe maior risco de trombose no terceiro trimestre e no pós-parto, pode-se fazer o uso da medicação por toda a gestação, interromper antes do parto e reiniciar algumas semanas após o parto para minimizar o risco.^{11,12} Eid et al. descreveram que o início da terapia com heparina quanto mais precoce, assim que o teste de gravidez for positivo, reduz o risco de perda gestacional precoce, porém isso não reduz as complicações obstétricas tardias.¹⁵

Quanto aos desfechos gestacionais, o uso de heparina combinada com a aspirina ou isolada reduziu significativamente a taxa de pré-eclâmpsia. Não foi observada diferença no uso de HBPM ou HNF na prevenção das complicações obstétricas, mas como a HBPM é mais fácil de ser administrada, na maioria das vezes é a de escolha.^{11,12,15} Além disso, a HBPM tem menor risco de causar trombocitopenia e osteopenia induzidas por heparina.¹⁵

O uso de heparina associada ou não com aspirina mostrou não reduzir a taxa de parto prematuro ao mesmo tempo que aumenta a taxa de NV, isso pode refletir em aumento de partos prematuros ao invés de perda fetal.¹¹ Já Yang et al. descreveram número de partos prematuros 3 vezes maior quando utilizado apenas aspirina do que em associação com HBPM.¹²

Em relação a preditores de resultados adversos na gestação, Walter et al. relataram que mulheres com história prévia de trombose, categoria laboratorial I, positividade do anticoagulante lúpico e tripla positividade apresentam maior risco de complicações durante a gestação.^{16,17} A dosagem de D-dímero também vem sendo relacionada com a previsão de complicações na gravidez em pacientes tratadas com HBPM, além de permitir que a dose da heparina seja aumentada para melhor efetividade do tratamento.⁹ Em mulheres com D-dímero elevado antes da gravidez, a taxa de NV foi maior nas que receberam o tratamento com aspirina em dose baixa associado à HBPM do que com aspirina sozinha. Já nas mulheres que apresentaram D-dímero normal, a taxa de nascidos vivos foi semelhante independentemente do tratamento utilizado.¹²

CONCLUSÕES

O presente estudo descreve as principais evidências sobre o tratamento de gestantes com SAF e suas repercussões tanto no aumento na taxa de nascidos vivos quanto nos desfechos maternos e fetais. Apesar de já estar claro a importância do uso da aspirina e heparina, ainda são necessários novos estudos para analisar tanto quando começar o tratamento e a dose ideal quanto para avaliar outras opções de medicamentos, principalmente para as mulheres refratárias ao tratamento de primeira linha.

REFERÊNCIAS

1. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733. doi:10.1097/MD.00000000000015733.
2. Rodrigues VO, Soligo AGES, Pannain GD. Antiphospholipid antibody syndrome and infertility. síndrome anticorpo antifosfolípide e infertilidade. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(10):621-7. doi:10.1055/s-0039-1697982.
3. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;31(6):406-17. doi:10.1016/j.blre.2017.07.006.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346(10):752-63. doi:10.1056/NEJMra002974
5. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(9):1092-6. doi:10.5858/2010-0325-RSR.1
6. Lopes MRU, Danowski A, Funke A, Rêgo J, Levy R, Andrade DCO. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63(11):994-9. doi:10.1590/1806-9282.63.11.994
7. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27. doi:10.1002/art.10187
8. Tian Y, Xu J, Chen D, Yang C, Peng B. The additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(8):102121. doi:10.1016/j.jogoh.2021.102121
9. Shi T, Gu ZD, Diao QZ. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d-dimer levels. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(25):e26264. doi:10.1097/MD.00000000000026264
10. Guerby P, Fillion A, O'Connor S, Bujold E. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(2):101974. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101974
11. Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women

- with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*. 2021;30(1):70-9. doi:10.1177/0961203320967097
12. Bao SH, Sheng SL, Liao H, Zhou Q, Frempong ST, Tu WY. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6):10.1111/aji.12770. doi:10.1111/aji.12770
 13. Urban ML, Bettioli A, Mattioli I, et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1357-67. doi:10.1007/s11739-020-02609-4
 14. Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(5):351-8. doi:10.1097/GCO.0000000000000649
 15. Eid MI, Abdelhafez MS, El-Refaie W, et al. Timing of initiation of low-molecular-weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Int J Womens Health*. 2019;11:41-7. doi:10.2147/IJWH.S193293
 16. Liu X, Qiu Y, Yu ED, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(4):e13219. doi:10.1111/aji.13219
 17. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102901. doi:10.1016/j.autrev.2021.102901
 18. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):212. doi:10.1186/s12884-018-1850-x.

O IMPACTO DO USO DE AGENTES ANTI-TNF NA SAÚDE DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

*THE IMPACT OF THE USE OF ANTI-TNF AGENTS ON THE HEALTH
OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS*

Milla R. V. Pinheiro¹; Rodrigo P. de Magalhães²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO. ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: As espondiloartrites (EpA) representam um grupo de doenças distintas entre si, porém com aspectos semelhantes como associação genética com o HLA-B27, manifestações extra-articulares e acometimento das articulações sacroilíacas. Neste grupo, encontra-se a espondilite anquilosante (EA), doença reumatológica crônica, de caráter inflamatório e evolutivo, que compromete de forma progressiva a qualidade de vida do paciente. A EA não tem cura e o tratamento proposto visa diminuir a progressão do quadro através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Os agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são os medicamentos biológicos recomendados aos pacientes que permanecem com alta atividade da doença mesmo após o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, representando uma boa opção terapêutica para o controle da atividade da doença. **Objetivo:** Analisar o impacto das drogas anti-TNF na saúde dos pacientes com Espondilite Anquilosante, buscando identificar quais medicações obtiveram os melhores resultados e os quais os principais benefícios gerados por elas. **Método:** É uma pesquisa de revisão bibliográfica, em que foram utilizadas as bases de dados Scielo e PUBMED. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol. **Resultados:** Foi apontado que o uso de anti-TNF alfa na Espondilite Anquilosante produz benefícios relevantes como redução da atividade da doença, melhora da função física e da dor, além da melhora da função microvascular e cardiorrespiratória. **Conclusão:** O tratamento realizado com agentes anti-TNF alfa, principalmente na forma ativa e grave da Espondilite Anquilosante, foi capaz de produzir benefícios relevantes na saúde dos pacientes incluindo a redução da atividade da doença, melhora da função física, diminuição do risco de incapacidade futura, interrupção da perda óssea, melhora da função microvascular e da qualidade de vida. **Descritores:** espondilite anquilosante; fator de necrose tumoral alfa; terapia biológica; inibidores do fator de necrose tumoral

ABSTRACT:

Introduction: As spondyloarthritis (SpA) they represent a group of diseases among themselves, with aspects similar to the genetic associations with HLA-B27, the extra-articular manifestations and involvement of the sacroiliac joints. In this group, there is ankylosing spondylitis (AS), a rheumatologic disease, with an inflammatory and evolutionary character, which compromises the patient's chronic quality of life. AS is curable and the proposed framework does not aim to reduce the course of treatment through pharmacological and non-pharmacological measures. Tumor necrosis factor (anti-TNF) blocking agents are the biological drugs recommended for patients who remain with high disease activity after the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, a good therapeutic option for controlling disease activity. **Objective:** To analyze the impact of anti-TNF drugs on the health of patients with Ankylosing Spondylitis, identify which drugs had the best results and what are the main effects generated by the therapy in the patient's body. **Method:** It is a bibliographic review research, in which Scielo and PUBMED databases were used. Articles in Portuguese, Spanish and English were selected. **Results:** It was pointed out that the use of anti-TNF alpha in Ankylosing Spondylitis produces relevant benefits such as reducing disease activity, physical function and pain, in addition to improving microvascular and cardiorespiratory function. **Conclusion:** The treatment performed with anti-TNF alpha reduction, mainly in the form of activation and severe risk of Ankylosing Spondylitis, was able to produce relevant benefits in the health of patients, including the reduction of activity activity, improvement of physical function, increase of disability, interruption of bone loss, future improvement of microvascular function and quality of life. **Keywords:** spondylitis ankylosing; tumor necrosis factor-alpha; biological therapy; tumor necrosis factor inhibitors

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) representam um grupo de doenças distintas entre si, porém com aspectos semelhantes, destacando-se entre eles o acometimento de êntese, associação genética com o HLA-B27, manifestações extra-articulares e acometimento das articulações sacroilíacas. Acredita-se que o surgimento das espondiloartrites esteja ligado a fatores do sistema imunológico associado a interação com bactérias do trato gastrointestinal, geniturinário e pele. Além disso, outro fator importante é o estresse mecânico gerado sobre a êntese causando pequenos traumas e inflamação, além da neoformação óssea independente.¹ Neste grupo de doenças foram incluídas a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a artrite reativa, a artrite associada às doenças inflamatórias intestinais (também conhecida como artrite enteropática) e as espondiloartrites indiferenciadas.²

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumatológica crônica, inflamatória, com etiologia pouco conhecida e caráter evolutivo, comprometendo de forma progressiva o cotidiano do paciente e sua qualidade de vida.³ A idade de início no adulto costuma ser entre a segunda e a quarta década de vida, tendo preferência pelo sexo masculino, caucasianos e portadores de HLA-B27 positivo. De maneira habitual atinge a coluna vertebral evoluindo progressivamente

com rigidez e limitação funcional do esqueleto axial. Inicialmente o paciente apresenta lombalgia de caráter inflamatório que piora com o repouso e melhora ao movimento e rigidez matinal prolongada. Durante sua evolução ascendente, acomete de forma progressiva a coluna dorsal e cervical, gerando a chamada “postura do esquiador” - retificação da lordose lombar, acentuação da cifose dorsal e retificação da lordose cervical com projeção da cabeça para frente. Na periferia, o acometimento articular manifesta-se através da oligoartrite que acomete as grandes articulações dos membros inferiores e das entesopatias, definidas pela inflamação na inserção dos tendões e/ou ligamentos nos ossos. A uveíte anterior é a inflamação extra-articular mais comum na EA, manifestando-se de forma aguda, unilateral e recorrente, principalmente nos pacientes com HLA-B27 positivo.⁴

Devido ao comprometimento progressivo da mobilidade e capacidade funcional, esses indivíduos costumam apresentar perda de produtividade no trabalho, normalmente associada a limitação física, dor crônica, redução da qualidade de vida e perda da autoestima, além dos aspectos emocionais como ansiedade e depressão.⁵

O diagnóstico da EA é feito através de exame clínico e de imagem, porém, os exames laboratoriais, como testes da velocidade de sedimentação das hemácias e proteína C reativa podem contribuir para indicar em qual estágio a doença se encontra.⁶

A EA não tem cura e o tratamento proposto visa diminuir a progressão do quadro por meio de medidas farmacológicas e não farmacológicas. O tratamento farmacológico tem como finalidade a redução do processo inflamatório e deve ser associado ao tratamento nutricional com o objetivo de potencializar seus efeitos e minimizar as consequências extra esqueléticas da doença, enquanto a fisioterapia contribui em atenuar seus efeitos progressivos.⁶

Nos pacientes que, mesmo com a primeira linha de escolha no tratamento (anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) permanecem com elevada atividade da doença, os agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são as drogas recomendadas.⁷ Estes se mostraram eficazes na redução do componente inflamatório da doença, na melhora da mobilidade e na função da coluna vertebral, reduzindo a inflamação articular periférica, entesite e dactilite e agindo no controle dos sintomas da uveíte.⁸ Portanto, ressalta-se que o uso de terapia biológica modificou fortemente o tratamento da EA.⁷

OBJETIVOS

Primário:

Analisar o impacto do uso de agentes anti-TNF alfa na saúde de pacientes com espondilite anquilosante.

Secundários:

- Avaliar a evolução dos sintomas causado pela doença após o início do tratamento.
- Apontar quais os principais sinais e sintomas sofreram maior impacto com a introdução da medicação.
- Identificar os benefícios gerados pelo uso da medicação.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica com base no banco de dados eletrônicos PubMed e Scielo foi realizada entre junho de 2021 e julho de 2022, utilizando os seguintes termos MeSH: “Espondilite Anquilosante” OU “Spondylitis Ankylosing” OU “Fator de necrose tumoral” OU “Tumor necrosis factor-alpha” OU “Terapia biológica” OU “Biological therapy” OU “Inibidor do fator de necrose tumoral” OU “Tumor necrosis factor inhibitors”. A revisão tem como principal propósito selecionar as evidências mais recentes sobre os objetivos apontados. Foram selecionados os artigos nos idiomas português, inglês e espanhol e com data de publicação de 2007 a 2022. Foi realizada uma análise na bibliografia dos artigos encontrados para localizar outros estudos relevantes.

RESULTADOS

O uso de anti-TNF alfa nos pacientes com espondilite anquilosante em sua forma grave e ativa produz benefícios relevantes, incluindo a redução da atividade da doença e melhora da função física.⁹ Uma revisão sistemática da revista Cochrane sobre a resposta ao uso dos inibidores de TNF Infiximabe, Golimumabe, Etanercept e Adalimumabe demonstrou que pacientes com EA que usaram uma das drogas por até 24 semanas puderam obter melhora da dor, da função e de outros sintomas da doença, além do aumento da chance de remissão parcial dos sintomas e ligeira melhora do processo inflamatório da coluna vertebral.¹⁰

Em relação a produtividade e não incapacidade nos pacientes com a doença, um estudo realizado com 2.274 pacientes que nunca haviam usado a medicação demonstrou que, após 3 meses de uso do anti-TNF, 77,4% alcançaram no escore que avalia e acompanha clinicamente a atividade da EA (Índice de Atividade de Doença da Espondilite Anquilosante de Bath - BASDAI) um valor menor que 4, diminuindo o risco de incapacidade futura em aproximadamente 2,5 vezes.¹¹ Da mesma forma, um estudo realizado em 2020 demonstrou que a inibição do TNF-alfa foi altamente eficaz nos pacientes com EA, com redução significativa do BASDAI e da Proteína C Reativa (PCR) aos 3, 6 e 12 meses de uso da medicação, não sendo necessária nenhuma mudança da terapia biológica durante esse período. O estudo também demonstrou que o tratamento com anti-TNF (etanercepte e certolizumabe-pegol) durante um ano interrompeu a perda óssea generalizada em toda a coorte, porém não evidenciou haver diferença significativa na média da densidade mineral óssea vertebral e do colo do fêmur nesses pacientes.¹² O uso de anti-TNFs parece ser capaz de retardar a progressão radiográfica nos pacientes ainda com doença em fase inicial e em maior tempo de uso do medicamento, não demonstrando benefício nos estágios mais avançados, quando os sindesmófitos já estão presentes.¹⁰ Uma meta-análise realizada com 568 pacientes com EA demonstrou que a densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar aumentou 5,1% ($p = 0,00001$) após 1 ano de tratamento e em 8,6% ($p < 0,00001$) após 2 anos de tratamento com a medicação. Também foram encontradas melhoras significativas na DMO total do quadril após um e dois anos de uso de anti-TNF, porém, a DMO do colo do fêmur permaneceu estável após 1 ano de tratamento ($p=0,34$).¹³

Tendo como objetivo investigar possíveis efeitos da terapia anti-TNF alfa na aptidão

cardiorrespiratória e capacidade funcional física nos pacientes com EA, um estudo realizado em 2018 demonstrou melhora acentuada e rápida na capacidade de exercício, índices funcionais e qualidade de vida dos pacientes após o quarto mês de uso da medicação.¹⁴

Pacientes com EA apresentam elevada morbimortalidade cardiovascular. Levando-se em consideração que, nesses pacientes, a disfunção microvascular pode apresentar-se implícita ao risco cardiovascular, estudos demonstraram que após 3 meses de uso de anti-TNF ocorreu melhora da função microvascular em relação ao fluxo basal, parâmetros pós-oclusivos e edema capilar, concluindo que o tratamento com essa droga pode restaurar a função microcirculatória e o edema capilar, porém não é capaz de modificar os parâmetros estruturais microvasculares. Além disso, corroborando com outros estudos, verificou-se que o tratamento com o inibidor de TNF-alfa foi capaz de reduzir de forma efetiva a atividade da doença EA, levando-se em conta a redução dos valores de BASDAI, os níveis de dor através da Escala Visual Analógica (EVA) e do ASDAS-CRP (escore de atividade da doença da Espondilite Anquilosante) após os três primeiros meses de terapia.¹⁵

Em relação aos medicamentos anti-TNF alfa utilizados, uma meta-análise que incluiu dados de cinco ensaios randomizados comparou a eficácia entre Adalimumabe, Certolizumabe-pegol, Etanercepte e Golimumabe, demonstrando que todos foram mais eficazes do que o placebo no que diz respeito em induzir resposta ASAS20 [avaliação dos critérios de resposta da EA que inclui uma melhora $\geq 20\%$ após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos um ponto (escala de 0 a 10) em ao menos três dos seguintes domínios, sem piora na condição inicial: avaliação global do paciente, dor em coluna, função (BASFI - Índice de mensuração da Funcionalidade do paciente com Espondilite Anquilosante) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI) - em 12 semanas]. Apesar de não ter ocorrido diferença estatisticamente significativa entre eles, o medicamento que se mostrou mais eficaz em atingir esta resposta em comparação ao placebo foi o Golimumabe.¹⁶

Há uma associação entre o uso de anti-TNFs a curto prazo com uma maior taxa de efeitos adversos como infecções graves, câncer não melanótico de pele, reativação de tuberculose e suspensão da terapia, além de reações alérgicas, doenças malignas, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca congestiva, depressão da medula óssea e doenças autoimunes.^{9,17}

DISCUSSÃO

Relação entre a Espondilite Anquilosante e os Bloqueadores de Fator de Necrose Tumoral

A EA é uma doença inflamatória crônica que faz parte do grupo das espondiloartrites, tendo como estruturas mais envolvidas a articulação sacroilíaca e as inserções tendíneas, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial.^{9,18}

O Fator de Necrose Tumoral Alfa é uma citocina pró-inflamatória com ação citotóxica que age sobre diferentes tipos de linfócitos, capaz de estimular sua apoptose e a apoptose de células endoteliais. Por ser capaz de gerar inúmeros efeitos sobre diversos tipos de células, acaba por desempenhar papel crítico na patogênese das doenças inflamatórias crônicas, como a EA.¹⁹

Brandt J et. al¹⁸ revelaram em estudo a presença de infiltrados inflamatórios na cartilagem, no líquido sinovial e nos ossos da articulação sacroilíaca, com presença de células contendo RNAm de TNF, sugerindo que o fator de necrose tumoral provavelmente apresente papel importante na patogênese da espondilite anquilosante. Ademais, Cravo et. at²⁰ através de um estudo utilizando ressonância magnética nuclear (RMN) e investigação imunohistológica realizada por biópsia das articulações sacroilíacas verificaram processo inflamatório na cartilagem e no osso dos pacientes com EA, com a presença de infiltrados mononucleares invadindo a cartilagem e de RNAm de TNF-alfa nas articulações sacroilíacas inflamadas.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) recomenda o uso dos seguintes medicamentos biológicos modificadores do curso da doença (MMCD) no tratamento da EA: Etanercepte, Adalimumabe, Infliximabe, Golimumabe e Certolizumabepegol, sendo os dois últimos aprovados apenas no tratamento de pacientes adultos.⁹ Esse grupo de medicamentos atua no organismo antagonizando o fator de necrose tumoral, o receptor de interleucina-1, os anticorpos monoclonais e os antilinfócitos B, além de modular seletivamente a coestimulação dos linfócitos T. Os efeitos do tratamento são dependentes do mecanismo de bloqueio que cada droga possui, estando entre os efeitos esperados a capacidade de redução do processo inflamatório axial e apendicular e a diminuição das manifestações extra-articulares, como uveíte, psoríase e colite. Dessa forma, tais medicamentos possuem alvos terapêuticos específicos, início de ação rápida, grau de tolerabilidade aceitável e sustentabilidade de resposta, atuando tanto de forma preventiva quanto na redução da progressão da doença.^{1, 20, 21}

As recomendações para quanto ao uso dessas medicações são baseadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – documentos oficiais que estabelecem os critérios para o diagnóstico ou agravo da doença, o tratamento preconizado, medicamentos e posologias apropriadas, além do acompanhamento e a averiguação dos resultados terapêuticos, numa tentativa de garantir melhor cuidado de saúde ao paciente.⁹

Tratamento e acompanhamento dos pacientes com Espondilite Anquilosante

O tratamento da EA visa reduzir os sintomas, manter a flexibilidade axial e postura normal, amortizar as limitações funcionais, conservar as atividades do dia-a-dia, além de diminuir as complicações causadas pela doença. Os pacientes que devem ser considerados ao tratamento com anti-TNF são aqueles que possuem a forma grave e ativa da doença (ASDAS > 2,1 ou BASDAI \geq 4 e dor na coluna > 4 pela Escala Visual Analógica de dor), falha terapêutica com o uso de AINEs ou falha de sulfassalazina ou metotrexato nos casos de artrite periférica. Pacientes que apresentem tuberculose sem tratamento, infecção bacteriana em uso de antibiótico, infecção fúngica grave, herpes-zoster ativa, doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos, hepatites B ou C agudas, insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV ou doença neurológica desmielinizante não devem ser incluídos nesta terapêutica.⁹

Para o seguimento a longo prazo no tratamento da EA, numa tentativa de avaliar e acompanhar clinicamente a atividade da doença, tem sido usado o Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) (Figura 1). Um índice obtido através da soma de valores da Escala

Visual Analógica (EVA) (Figura 2) que avalia seis itens: fadiga, dor axial, dor periférica, entesite, duração e intensidade da rigidez matinal. A indicação de agentes biológicos no tratamento da EA (BASDAI ≥ 4 – elevada atividade de doença) quando não há resposta ao tratamento convencional realizado com anti-inflamatórios não hormonais e drogas convencionais é realizada através dos valores encontrados no BASDAI do paciente. Ao encontrar um BASDAI ≤ 50 (melhoria no escore do BASDAI $\geq 50\%$) nas primeiras 12 semanas de início da medicação, considera-se que o paciente obteve uma resposta clínica muito boa ao tratamento. O Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) é outro índice utilizado para avaliar a atividade de doença, porém está associado a presença de marcador inflamatório (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa), tendo como vantagem a possibilidade de categorização da atividade de doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Entretanto, necessita de calculadora específica para a realização do cálculo. ^{2,9}

Figura 1: Tabela BASDAI validada para o português

TABELA 2
BASDAI, VALIDADO PARA O PORTUGUÊS

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0		10 cm
Nenhum		Intenso

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0		10 cm
Nenhum		Intenso

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0		10 cm
Nenhum		Intenso

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0		10 cm
Nenhum		Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0		10 cm
Nenhum		Intenso

6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0	30 min	1h	1h30	2h
---	--------	----	------	----

BASDAI: soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e a média dos valores da 5 e 6, dividindo este total por 5.
 Extraída da referência 13.

BASDAI: soma dos valores das questões 1, 2, 3 e 4 e a média dos valores da 5 e 6 dividindo este total por 5.
 Fonte: Sampaio-Barros, Percival D. et al⁴

Figura 2: Escala Visual Analógica (EVA)



Fonte: [http://www.reumart.com.br/notiacutecias/a-nota-da-sua-dor²³](http://www.reumart.com.br/notiacutecias/a-nota-da-sua-dor<sup>23</sup)

Em regra, a resposta aos biológicos é rápida, ocorrendo antes de 6 semanas e estendendo-se por até 10 anos. O tempo de tratamento previsto para as medicações anti-TNF não está pré-determinado. Entretanto, a utilização dessas drogas por longo prazo costuma manter a resposta clínica sem aumento de eventos adversos. Logo, considera-se que o uso do medicamento deva ocorrer por tempo indeterminado, com acompanhamento da resposta terapêutica e dos efeitos colaterais. Alguns estudos observaram manutenção da remissão após a retirada imunobiológico, contudo, a maioria dos pacientes apresentou recidiva.^{9,22}

No que diz respeito as principais ocorrências adversas decorrentes do tratamento com MMCD, as infecções bacterianas e virais são os eventos mais importantes, afetando principalmente o trato respiratório e urinário, tecido cutâneo e partes moles. Algumas manifestações neurológicas foram descritas nos pacientes em uso de anti-TNF, incluindo esclerose múltipla, Síndrome de Guillan-Barré, neurite óptica e formas de neuropatia periférica desmielinizante. Comparando com a população geral, os pacientes em uso de anti-TNF apresentam risco aumentando de linfoma. Entre as manifestações dermatológicas são encontradas reações cutâneas relacionadas à aplicação do medicamento, infecções e neoplasias cutâneas além de doenças imunomediadas como psoríase, lúpus cutâneo, alopecia aerata e vitiligo. No entanto, os eventos adversos moderados e graves apresentam índices e tipos semelhantes independente de qual medicação está sendo utilizada (infiximabe, etanercepte, adalimumabe ou golimumabe), ou seja, nenhuma droga mostrou-se mais segura que a outra.^{19,22}

Os resultados dos estudos apontaram que os agentes biológicos anti-TNF demonstram benefício no tratamento de pacientes com EA levando-se em consideração os critérios BASDAI e ASAS e ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais, onde nenhuma droga mostrou-se mais eficaz que as outras.²²

CONCLUSÃO

Foi permitido concluir que o tratamento realizado com agentes anti-TNF alfa, principalmente na forma ativa e grave da espondilite anquilosante, foi capaz de produzir vantagens relevantes na saúde dos pacientes. Entre os benefícios encontrados estão a redução da atividade da doença, melhora da função física, diminuição do risco de incapacidade futura, interrupção da perda óssea, melhora da função microvascular e da qualidade de vida. Entretanto, foi possível avaliar que os pacientes em uso dessas medicações estão mais propensos a apresentarem processos infecciosos, manifestações neurológicas, linfomas e doenças imunomediadas.

Ademais, são necessários mais estudos para tentar entender de forma concreta quais são os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso desses medicamentos, esclarecendo a principal dúvida dos diversos autores, quais são os efeitos gerados pelo uso prolongado da medicação a longo prazo.

Poucos estudos estabelecem uma comparação entre os medicamentos biológicos modificadores do curso da doença, entretanto, conclui-se que nenhuma das drogas utilizada se mostrou mais eficaz que a outra, assim como, nenhuma delas apresenta uma maior chance de produzirem eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia (SRB); Comissão de Espondiloartrites. Espondilite anquilosante. Cartilha para pacientes. Letra Capital, 2012.
2. Costa IP, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB et al. Avaliação do desempenho do BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) numa coorte brasileira de 1.492 pacientes com espondiloartrites: dados do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. Jan 2015 [citado 23 jun 2022];55(1):48-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.05.005>
3. Albuquerque SCR. Qualidade de vida da pessoa portadora de EA [Dissertação de Mestrado na Internet]: - Instituto Politécnico de Viseu -ESSV, Viseu; 2013. Disponível em: <https://repositorio.ipv.pt/bitstream/10400.19/1967/1/SANTOS,%20Cláudia%20Raquel%20Albuquerque%20Bruno%20Ribeiro%20-%20dissertacao%20mestrado.pdf>.
4. Barros PDS, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. Ago 2007 [citado 24 jun 2022];47(4):233-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042007000400001>
5. Frauendorf RP, Ciconelli MM, Mesquita R. Variáveis relacionadas com perda da produtividade no trabalho em pacientes com espondilite anquilosante. Revista Brasileira de Reumatologia. 2013, v. 53, n. 3, pp. 303-309. Available from: Epub 16 Sept 2013. ISSN 1809-4570.
6. Monteiro JPS, Costa AGS, Martins NVN, Macedo AEG. Qualidade de vida de pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante: uma revisão integrativa. Educação, Ciência e Saúde [Internet]. 30 jul 2021 [citado 24 jun 2022];8(1). Disponível em: <https://doi.org/10.20438/ecs.v8i1.345>
7. Machado MA, Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio FD. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Revista de Saúde Pública [Internet]. 2016 [citado 24 jun 2022];50. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006265>
8. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. A paper that explain about clinical manifestations, epidemiology and treatment of ankylosingspondylitis. Lancet.369(9570), 1379-1390 (2007).

9. Ministério da Saúde; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante]. Brasília, Ministério da Saúde, 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_EA.pdf
10. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Ghogomu ET, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 18 abr 2015 [citado 07 jun 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005468.pub2>
11. Tužil J, Mlčoch T, Jirčíková J, Závada J, Nekvindová L, Svoboda M, et al. Short-term response in new users of anti-TNF predicts long-term productivity and non-disability: analysis of Czech ATTRA ankylosing spondylitis biologic registry. Expert Opinion on Biological Therapy [Internet]. 25 nov 2019 [citado 10 jun 2022];20(2):183-92. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1694900>
12. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Puzsai A, Szentpétery Á, Pethö Z et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clinical Rheumatology [Internet]. 14 set 2019 [citado 24 jun 2022];39(1):167-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>
13. Haroon NN, Sriganthan J, Ghanim NA, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism [Internet]. Out 2014 [citado 24 jun 2022];44(2):155-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.008>
14. Çapkin E, Keskin SB, Karkucak M. A prospective clinical investigation of the effects of anti-TNF alpha therapy on exercise capacity in patients with ankylosing spondylitis. Turkish Journal of Medical Sciences [Internet]. 11 fev 2019 [citado 09 jun 2022];49(1):27-32. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-1805-291>
15. Czókolyová M, Puzsai A, Végh E, Horváth Á, Szentpéteri A, Hamar A, et al. Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Associations with Vascular Pathophysiology. Biomolecules [Internet]. 18 out 2021 [citado 02 jun 2022];11(10):1535. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11101535>
16. Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Diamanti AP, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. Clinical Drug Investigation [Internet]. 12 nov 2014 [citado 24 jun 2022];35(1):23-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0246-6>
17. Zengin O, Onder ME, Alkan S, Kimyon G, Hüseyinova N, Demir ZH, et al. Three cases of anti-TNF induced myositis and literature review. Revista Brasileira De Reumatologia (English Edition) [Internet]. Nov 2017 [citado 24 jun 2022];57(6):590-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.05.003>
18. Brandt J, Sieper J, Braun J. Die Therapie der ankylosierenden Spondylitis und der undifferenzierten Spondyloarthritis mit TNF α -Antagonisten. Zeitschrift für Rheumatologie

- [Internet]. Jun 2003 [citado 23 jun 2022];62(3):218-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00393-003-0518-7>
19. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GD, Laurindo IM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. Maio 2015 [citado 20 jun 2022];55(3):281-309. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.06.006>
 20. Cravo AN, Tavares V, Silva JC. Terapêutica Anti-TNF alfa na espondilite anquilosante. Artigo revisão. Almada, Hospital Garcia de Orta, 2006
 21. Andrade J. O uso de medicamentos no tratamento de espondilite anquilosante: uma revisão sistemática envolvendo o uso de adalimumab, infliximabe e golimumabe. Maceió: do Centro Universitário Tiradentes – UNIT; 2019.
 22. Barros PDS, Keiserman M, Meirelles EDS, Pinheiro MDM, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. Maio 2013 [citado 24 jun 2022];53(3):242-57. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042013000300003>
 23. Reumart Reumatologia: Brasília - DF [Internet]. Qual a medida da sua dor?; [citado 22 jun 2022]. Disponível em: <http://www.reumart.com.br/notiacutecias/a-nota-da-sua-dor>.

COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS TROMBÓTICOS

COVID-19 AND ITS RELATIONSHIP WITH THROMBOTIC EVENTS

Francine F. Zenicola ¹; Mario C. A. Perez ²

¹ Aluna de Medicina do UNIFESO – francine.zenicola@hotmail.com. ² Professor Titular do UNIFESO

RESUMO:

Introdução: A COVID-19 trata-se de uma infecção aguda do trato respiratório causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-2 (SARS-CoV-2). A doença é associada a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e alteração da hemostasia por dano endotelial, gerando um estado de hipercoagulabilidade, relacionando-se a um pior prognóstico da doença. **Objetivos:** Verificar o vínculo entre a COVID-19 e eventos trombóticos, relacionados ao dano epitelial e ao estado de hipercoagulabilidade, como seus mecanismos fisiopatológicos e complicações. **Métodos:** Foi realizada uma revisão literária sistemática, usando-se 15 artigos publicados nos últimos 6 anos, em inglês e português, nas bases de dados PubMed e SciELO. **Resultados:** Os eventos trombóticos associados à COVID-19 são consequência da resposta exacerbada do sistema imune inato, numa verdadeira “tempestade de citocinas”, com recrutamento das células imunes, seja pela agressão viral direta ao endotélio ou imunomediada, associados a lesão endotelial, logo, há uma disfunção da manutenção da homeostase vascular que resulta em uma maior adesão e extravasamento de leucócitos, induzindo um estado de hipercoagulabilidade e de redução na ação fibrinolítica. Assim, há uma interação cruzada entre inflamação e coagulação, sendo que o estado de hipercoagulabilidade e as alterações hematológicas estão associados laboratorialmente à elevação do dímero-D (um produto da degradação da fibrina), que aumenta progressivamente com a exacerbação da infecção, constituindo-se num indicador de desfechos negativos da doença. **Conclusão:** Pode-se entender que há uma significativa relação entre a progressão da COVID-19 e a ocorrência de eventos trombóticos, que são associados a um pior prognóstico da doença. **Descritores:** COVID-19; infecção pelo SARS-CoV-2; trombofilia; coagulação sanguínea.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an acute respiratory tract infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The disease is associated with an exacerbated systemic inflammatory response, characterized by the release of pro-inflammatory cytokines and alteration of hemostasis due to endothelial damage, generating a state of hypercoagulability that

is related to a worse prognosis of the condition. **Aims:** To establish the link between COVID-19 and thrombotic events that are related to epithelial damage and the state of hypercoagulability seen in its pathophysiology. **Methods:** A systematic literature review was carried out on PubMed and SciELO databases. Fifteen articles published in the last 6 years, in English and Portuguese, were reviewed. **Results:** Thrombotic events associated with COVID-19 are consequences of an exacerbated response of the innate immune system (“cytokine storm”), resulting either from direct viral aggression to the endothelium or immune-mediated endothelial injury. There is a cross-interaction between inflammation and coagulation. Such disturbances generate a dysfunction that results in greater adhesion and migration of leukocytes, inducing a state of hypercoagulability and reduction in fibrinolytic action. The hypercoagulable state and observed hematological changes are associated with increase in D-dimer (a product of fibrin degradation) serum levels, which progressively increase with the exacerbation of the infection, being a marker of negative outcomes. **Conclusions:** There is a significant relationship between progression of COVID-19 and thrombotic events, which are associated with a worse prognosis of the disease. **Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2 infection; thrombophilia; blood coagulation.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença associada ao vírus SARS-CoV-2 (do inglês severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2), condição conhecida desde dezembro de 2019, quando foi diagnosticada pela primeira vez na China, tem sido considerada o evento mais severo de Saúde Pública das últimas décadas, se tornando uma Emergência de Saúde Pública, com uma Importância Internacional desde janeiro de 2020.¹ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as notificações ainda continuam aumentando em diversos países.²

O período de incubação após o contágio com o agente etiológico pode variar entre 2 e 14 dias, com início de sintomas como febre, tosse, fadiga e mialgias. Foi observado que aproximadamente 80% dos pacientes apresentam a doença com severidade leve ou moderada, sendo que 13,8% dos casos evoluem com a forma grave da doença, enquanto 6,1% apresentam quadros críticos. Os sintomas graves geralmente aparecem entre o 7º e o 8º dias da doença e a progressão para a forma crítica se dá após o 11º dia de sintomas, sendo a mortalidade mais prevalente nos idosos acima de 80 anos.³ Vale lembrar que o perfil dos pacientes que evoluíram para o óbito é da presença de alguma comorbidade, com conseqüente desenvolvimento de complicações da doença.²

O vírus SARS-CoV-2 desenvolve no organismo humano uma resposta inflamatória com sinais e sintomas predominante respiratórios. Como os pulmões são os órgãos mais frequentemente acometidos, pode haver evolução para insuficiência respiratória aguda, cursando com hipoxemia e até síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em um curto período. Além do acometimento pulmonar, a COVID-19 pode progredir para outras disfunções sistêmicas, incluindo eventos trombóticos, podendo se instalar falência de múltiplos órgãos em casos mais críticos.⁴

Em relação à sua patogênese, que ainda é compreendida de forma incompleta, sabe-se que há entrada no epitélio alveolar do SARS-CoV-2, levando a uma reação imune do hospedeiro

ao vírus. Ocorre uma resposta inflamatória sistêmica, onde há grande liberação de citocinas pró-inflamatórias (“tempestade de citocinas”), sendo considerada uma resposta imunológica exacerbada do organismo; conseqüentemente, tem-se dano endotelial.^{5,6} Como o endotélio é um órgão ativo e indispensável para a regulação do tônus vascular e manutenção da homeostase, com um papel fundamental na resposta a processos infecciosos, sua lesão – seja por agressão viral direta ao endotélio ou imunomediada⁷ – gera um aumento na concentração de trombina e redução da fibrinólise endógena, conduzindo a um estado pró-trombótico induzido pela própria resposta imune exacerbada.²

Nesse sentido, o termo “imunotrombose” vem sendo utilizado frequentemente durante a pandemia do COVID-19 para traduzir essa correlação entre macrófagos, polimorfonucleares, plaquetas e fatores de coagulação que, gerando alterações na homeostase, leva à formação de trombos na microvasculatura; ou seja, o termo assinalado descreve a relação direta entre infecção gerada pelo SARS-CoV-2 e os eventos trombóticos associados.³ Em termos práticos, a incidência cumulativa de eventos trombóticos em pacientes hospitalizados varia de 40% a 60%, demonstrando a importância da profilaxia nos mesmos. Em pacientes com COVID-19, a incidência de tromboembolismo venoso varia entre 8% e 69%, sendo mais prevalente em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo, levando em consideração diferenças populacionais, a gravidade da doença, estratégias para tromboprofilaxia e a disponibilidade para realização de exames complementares, tanto laboratoriais quanto de imagem.⁴

Certamente, a coagulação e a imunidade inata estão interligadas e correlacionadas, visto que compartilham vias comuns. Inicialmente, na coagulopatia induzida pela COVID-19, os pacientes apresentam níveis aumentados de fibrinogênio e de dímero-D, podendo estar associadas também pequenas alterações no tempo de protrombina e na contagem de plaquetas.⁸

OBJETIVOS

Primário:

Verificar o vínculo entre COVID-19 e a ocorrência de eventos trombóticos como consequência da doença.

Secundário:

- Rever e entender a fisiopatologia da COVID-19;
- Descrever a interrelação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a coagulação sanguínea;
- Discutir as ferramentas diagnósticas e tratamento dos eventos trombóticos em pacientes com COVID-19.

MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura, tendo sido todos os artigos selecionados de acordo com o recurso MeSH Database do PubMed e MEDLINE. Os termos para a pesquisa foram previamente consultados na plataforma DECS, sendo utilizados os seguintes descritores: COVID-19; infecção pelo SARS-CoV-2; trombofilia; coagulação sanguínea. Também foi procedida

busca na plataforma SciELO, utilizando os mesmos descritores.

Os filtros utilizados na busca realizada no PubMed/MEDLINE foram “textos completos gratuitos” e “artigos publicados nos últimos 6 anos”, tendo um total de 666 resultados, dos quais foram selecionados 8 artigos. Foram também utilizados 7 artigos encontrados na plataforma SciELO, publicados no período de 2019 a 2022.

Em relação aos critérios de inclusão, foram levados em consideração artigos em que todos os descritores eram contemplados de forma completa, abordando algum mecanismo molecular ou bioquímico da lesão endotelial decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 e/ou discutindo o processo tromboembólico em pacientes com COVID-19, visando reunir o máximo possível de evidências científicas disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como assinalado, há uma correlação entre a COVID-19 e a ocorrência de eventos trombóticos. Mesmo que sua patogênese não esteja ainda totalmente compreendida, essa relação baseia-se no raciocínio simplista denominado tríade de Virchow, em que os três vértices (lesão celular endotelial, estase sanguínea e estado de hipercoagulabilidade) estão presentes na infecção pelo SARS-CoV-2.⁵

Fisiopatologia

Em relação à sua patogênese, sabe-se que o SARS-CoV-2 possui informação genética contida em um RNA de fita simples, que necessita ser transcrito em um RNA mensageiro funcional para que o vírus se torne ativo. Seu capsídeo viral é formado por uma série de glicoproteínas essenciais para a sua perpetuação e sobrevivência, possuindo diferentes funções, destacando-se a glicoproteína S (proteína spike), que é considerada o sítio de migração molecular do vírus aos receptores alvos nas células do hospedeiro. Tal molécula possui duas subunidades: S1 e S2.^(9,10)

A subunidade 1 (S1) é responsável pela ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina II (ECA-II), principalmente nas células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões, mas também nas células do coração, rim, fígado e trato gastrointestinal, permitindo que o vírus injete seu RNA no meio intracelular. Assim, a S1 é capaz de induzir o processo de coagulação mediada por plaquetas, gerando uma maior ativação da integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (principal proteína estrutural das plaquetas e responsável pela agregação plaquetária) e maior expressão da P-seletina. Já a subunidade 2 modula o mecanismo de fusão viral com a própria membrana celular do hospedeiro.^(5,10)

Sabe-se que a ECA-II possui um importante papel negativo no sistema renina-angiotensina-aldosterona, convertendo as angiotensinas I e II, respectivamente, em angiotensinas 1-9 e 1-7, as quais apresentam efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios, antagonizando assim os efeitos clássicos hipertensivo e pró-inflamatórios da angiotensina II.^{2,3} Ligando-se à subunidade S1, ocorrerá uma destruição das células ricas em receptores ECA-II, além de haver internalização celular de parte desses receptores, resultando na diminuição de sua porção circulante. Dessa forma, a infecção pelo SARS-CoV-2 altera de uma forma efetiva a atividade da ECA-II sobre a

geração das angiotensinas 1-7 e 1-9, levando, além de seu efeito hipertensivo e inflamatório, à estimulação da cascata de coagulação pela via do fator tissular (FT), como também elevando a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1) e inibindo a expressão do plasminogênio tecidual (tPA).¹¹

Como parte da fisiopatologia, pacientes infectados apresentam índices elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas 1 e 6, o que promove uma verdadeira “tempestade de citocinas”, ou seja, uma resposta exacerbada do próprio organismo após a inoculação do vírus.⁸ Essas citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel crítico na supressão dos mecanismos considerados fisiológicos de anticoagulação e fibrinólise, impedindo a regulação adequada da homeostasia na doença. Neste cenário, a liberação das interleucinas e do TNF aumenta a expressão de fatores teciduais e principalmente do fator de Von Willebrand, tanto em células endoteliais como em macrófagos ativados em tecidos antigos, promovendo agregação plaquetária e desencadeando a cascata de coagulação.⁷

Diante dessa resposta imunológica inata, fica clara uma relação direta com o processo pró-coagulante da COVID-19, em função do compartilhamento de vias comuns. Nesse sentido, o estado de hipercoagulabilidade instalado na COVID-19 é um distúrbio distinto da coagulação intravascular disseminada, observando-se a ativação da coagulação via resposta imunológica – o fenômeno denominado “imunotrombose” –, associada a outros mecanismos pró-trombóticos, sendo eles o estímulo (ou lesão) endotelial, aumento da geração de trombina sem aumento do consumo de fatores de coagulação, ativação plaquetária, hipofibrinólise – a qual resulta da ativação de mecanismos inibitórios – e, em determinados casos, produção de anticorpos antifosfolípidos.⁵

Em relação à lesão das células endoteliais, ao infectar o epitélio respiratório gerando um processo inflamatório descontrolado, o SARS-CoV-2 conduz, como já assinalado, a um estado de hipercoagulação, que conduz à instalação de eventos trombóticos. Essas complexas respostas inflamatórias levam a uma resposta pró-coagulante, oriunda de diversas vias, com conseqüente geração de trombina.¹⁰ Outra característica importante do dano endotelial são suas repercussões na microcirculação pulmonar e em outros leitos vasculares, em decorrência da própria infecção e apoptose celular. Logo, tanto a lesão alveolar quanto o distúrbio circulatório associado à formação de trombos contribuem para a piora do quadro respiratório. Em verdade, tanto a ocorrência de microtrombos pulmonares quanto de tromboembolismo venoso é comumente observada na doença, seja em decorrência da hipercoagulabilidade devido à desregulada função endotelial dos vasos pulmonares, seja pela própria inflamação sistêmica. Além da instalação de trombose venosa profunda, resultando em eventos tromboembólicos, a formação de trombos *in situ* nas artérias pulmonares piora o prognóstico da doença.⁹

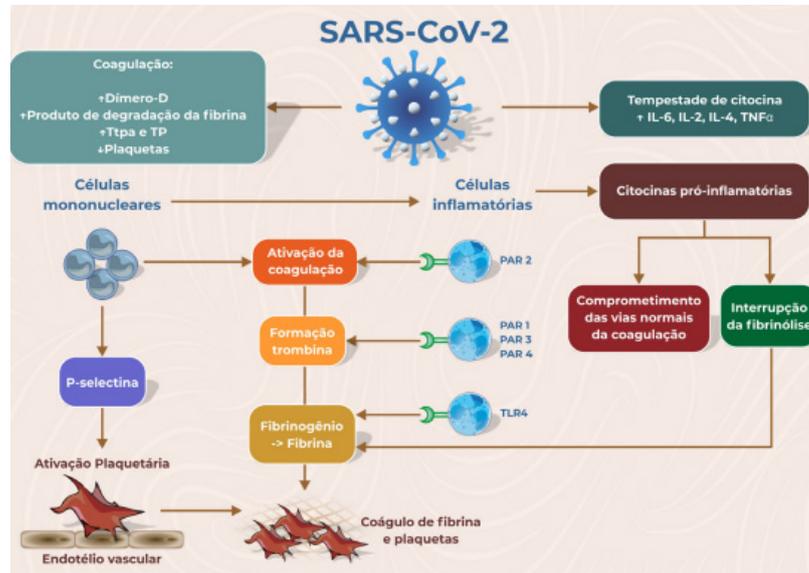
Um estudo publicado em uma revisão literária brasileira revelou que o estudo necroscópico de pulmões de pacientes com COVID-19 apresentou, além da presença do vírus no endotélio, características vasculares específicas, sendo constatada a presença de trombose com microangiopatia. A presença dos trombos nesses capilares alveolares revelou-se cerca de nove vezes mais prevalente do que nos pacientes com infecção por vírus influenza.³

Outro estudo retrospectivo, conduzido em indivíduos internados devido a COVID-19,

revelou uma incidência elevada de coagulopatia em pacientes que foram a óbito, incluindo a presença de complicações trombóticas, anormalidades nos testes de coagulação, sangramento e falência de múltiplos órgãos.¹

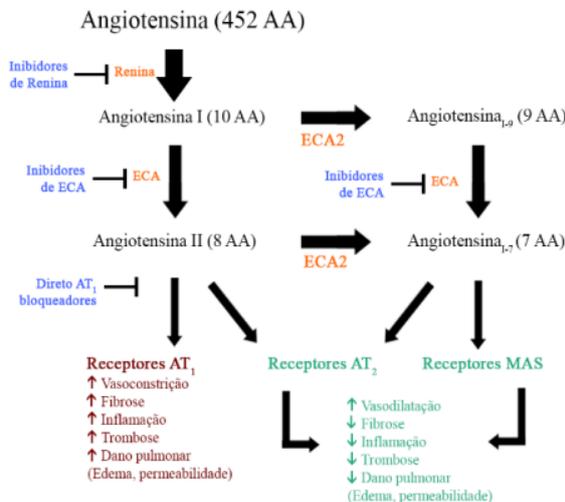
As figuras 1 e 2 ilustram e destacam as características do processo fisiopatológico descrito anteriormente.

Figura 1. SARS-CoV-2 e seus efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos.



*(SBC): COVID-19 E ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDADE: UMA NOVA PERSPECTIVA TERAPÊUTICA – O novo coronavírus, SARS-CoV-2, ativa o processo inflamatório e trombótico, estando a infecção por ele causada relacionada ao aumento da produção de citocinas inflamatórias (“tempestade de citocinas”) e distúrbios da coagulação, com predisposição à formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata da coagulação, que ativam as células inflamatórias por meio da ligação da trombina e do fator tecidual com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina ao receptor Toll-like 4. A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam a comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise. PAR: receptor ativado por protease; TLR4: receptor Toll-like 4; Ttpa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; IL: interleucina; TNF α ; fator de necrose tumoral- α .²

Figura 2. Efeitos contrarreguladores da angiotensina 1-7 na angiotensina II.



*Dímero-D: um marcador da gravidade do COVID-19. Fonte: Adaptado de Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. 2020.¹²

Diagnóstico

Diante da fisiopatologia exposta, a realização de exames laboratoriais é de suma importância e relevância para os cuidados oferecidos aos indivíduos que são acometidos pelo COVID-19. Os resultados obtidos são fundamentais para as atividades de Vigilância Epidemiológica (na pesquisa de anticorpos) e para o próprio diagnóstico, bem como na pesquisa do material genético, prognóstico e monitoramento terapêutico da evolução da doença, principalmente para os pacientes que são internados)¹².

Os principais exames laboratoriais para serem solicitados nos pacientes com suspeita de eventos trombóticos associados à infecção pelo SARS-CoV-2 são o esfregaço de sangue periférico, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e dosagens de fibrinogênio e dímero-D. Alterações nesses exames, mesmo que inespecíficas, traduzem ativação da hemostasia e fibrinólise, sendo observados aumento dos níveis do dímero-D, prolongamento do TP e do TTPa, aumento do fibrinogênio, trombocitopenia ($100-150 \times 10^9/L$) em casos mais graves, razão aumentada entre neutrófilos e linfócitos, níveis elevados do fator VIII (FVIII) e fator de Von Willebrand, sendo esses achados considerados parte da resposta do hospedeiro ao patógeno.^{3,12}

Entre os exames expostos, diversos autores consultados destacam a dosagem do dímero-D como a principal avaliação. Seus valores podem fazer parte de um escore para identificar indivíduos com maior risco de desenvolver TEV (tromboembolismo venoso) e um estado de hipercoagulabilidade, além de representar um indicativo de mau prognóstico (um marcador independente de gravidade). Nesse sentido, tem sido sugerido que essa dosagem seja inicialmente solicitada para todos os pacientes hospitalizados. Seu valor aumentado, bem como alterações em outras variáveis, tais como a diminuição dos padrões de oxigenação, sem achados coincidentes de imagem parenquimatosa pulmonar que as justifiquem, podem ser um sinal de alerta para a ocorrência de eventos tromboembólicos. Em pacientes não hospitalizados, seu valor tem sido observado como fator de desenvolvimento de um quadro pior da doença.^{1,3}

Assim, a associação entre o aumento do dímero-D e a COVID-19 grave pode ser explicada, em parte, pela interação relacionada com a sua fisiopatologia apresentada anteriormente nesta discussão, uma relação entre a própria resposta inflamatória e a ativação da coagulação.^{2,5} – A variação do dímero-D na COVID-19 pode ser evidenciada por meio da Figura 3.

Figura 3. Concentração do dímero-D em pacientes acometidos pela COVID-19.

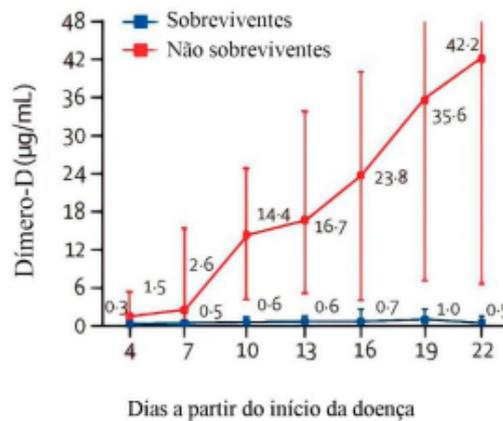


Figura 3: Concentração do Dímero-D em pacientes acometidos pela Covid-19. **Fonte:** Adaptado de Zhou F, Yu T, Du R. *et al.* 2020.

*Concentrado do Dímero-D em pacientes acometidos pela COVID-19. Extraído de: Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR DÍMERO-D: UM MARCADOR DA GRAVIDADE DO COVID-19.¹²

Em verdade, o dímero-D é considerado um preditor de complicações sistêmicas relacionadas com a infecção pelo SARS-CoV-2. Ele é um produto da degradação da fibrina, por ação da plasmina no momento da fibrinólise. Ao ocorrer uma lesão endotelial, conseqüentemente se dá a exposição do colágeno e da matriz endotelial, fazendo com que o colágeno exposto, além da trombina e do ADP, que são fortes estimuladores plaquetários, sofram uma alteração conformacional e passem a emitir pseudópodes (as plaquetas), migrando para a região da lesão endotelial. Essas plaquetas ativadas passam a interagir com o fator de Von Willebrand, promovendo a sua adesão ao endotélio, fazendo com que logo em seqüência, as moléculas de fibrinogênio se agreguem às plaquetas estimuladas. Nesse contexto, essas plaquetas começam a secretar uma série de moléculas como a adenosina difosfato (ADP), serotonina e o fator de crescimento derivado de plaquetas, promovendo diversas funções fisiológicas, como por exemplo quimiotaxia, vasoconstrição e a estimulação do reparo tecidual. Além disso, as plaquetas ativadas, associadas à exposição do fator tecidual, geram uma atividade pró-coagulante, levando à ativação do próprio sistema de coagulação, que é composto por uma série de reações nas quais pró-enzimas são convertidas em enzimas ativadas, tendo como objetivo final gerar polímeros de fibrina. Esses polímeros possuem os monômeros D e E intercalados, sendo que a plasmina age removendo-os na fibrinólise.¹³

Logo, em eventos tromboembólicos ocorre uma elevação nas concentrações do dímero-D. Quando há uma quantidade maior que o normal de formação de coágulos, ocorre o aumento da fibrinólise – como assinalado anteriormente, no caso do COVID-19 – onde há a quebra da fibrina, conseqüentemente elevando os níveis séricos do dímero-D. Dessa forma, associa-se assim esse marcador ao estado de hipercoagulabilidade encontrado nos eventos tromboóticos da COVID-19.^{7,12}

O intervalo de tempo adequado entre os testes para acompanhamento dos pacientes é incerto e a sua realização deve ser baseada, principalmente, na indicação clínica, na disponibilidade dos ensaios e na capacidade local e instalações laboratoriais. Seus níveis elevados foram observados

em indivíduos hospitalizados, tendo seu acompanhamento o intuito de ser uma medida imediata para diminuir agravos e a própria taxa de mortalidade dos indivíduos acometidos; é considerado assim um preditor eficaz da evolução da doença. Todavia, é relevante ressaltar que a dosagem desse marcador é inespecífica, podendo estar aumentada em outras situações, como idade avançada, infecções, câncer, gestação e doenças hepáticas.¹⁴

Outros estudos analisados, centrados no estado de hipercoagulabilidade visto na COVID-19, recomendam sistematicamente o rastreamento para trombose venosa profunda (TVP) por meio da ultrassonografia com Doppler venoso de membros inferiores, realizado na admissão dos pacientes e após 4 a 5 dias de hospitalização. No entanto, esses estudos apresentam metodologias distintas, de modo que se torna inconsistente uma recomendação 100% eficaz para a sua realização, formalizando uma investigação imperativa.

Tratamento

Mesmo diante das fortes evidências de uma alta relação entre a ocorrência de eventos trombóticos e COVID-19, a decisão de uso de anticoagulantes ainda é questionável em todos os artigos analisados, não recomendada de rotina, até o momento, pelas sociedades internacionais.¹⁵ Porém, ainda há autores que defendem a instituição de profilaxia com anticoagulantes administrados durante toda a internação em casos graves, bem como após a alta hospitalar, sendo ajustada a dose para cada paciente.^(4,12)

A Associação Médica Brasileira recomenda que todo paciente internado ou com confirmação de COVID-19 deve receber tromboprofilaxia farmacológica, na ausência de contraindicações absolutas. É sugerido o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) devido a sua eficácia, facilidade de acesso e uso, como a posologia diária única. Como profilaxia alternativa, pode ser usada heparina não fracionada (HNF) ou fondaparinux (particularmente para os indivíduos com trombocitopenia induzida por heparina). Nos casos de tromboprofilaxia farmacológica ser contraindicada, a profilaxia mecânica deve ser usada como uma alternativa.³

A Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo recomenda que as doses profiláticas de anticoagulantes sejam feitas da maneira apresentada na Tabela 1.⁵

Tabela 1. Doses profiláticas de anticoagulantes na COVID-19 (SOCESP*).

MEDICAMENTO	DOSE PADRÃO	PESO CORPORAL	DOENÇA RENAL CRÔNICA
ENOXAPARINA	40mg SC diariamente	80-90kg: 40-60mg SC diariamente >= 100kg: 80mg SC diariamente ou ajustes baseados no IMC IMC 30-40kg/m ² :40-60mg/dia BMI >40kg/m ² : 40mg SC 12-12h BMI>50kg/m ² : 60 mg SC 12-12h	CrCl 15-29 ml/min: redução de 50% da dose CrCl < 15ml/min: contraindicação, considerar HNF

NADROPARINA	3.800 UI SC diariamente	>70kg: 5.700 UI SC diariamente	CrCl 30-50 ml/min: redução de 25% da dose CrCl 30ml/min: contraindicação, considerar HNF
DALTEPARINA	5.000 UI SC diariamente	100-139kg: 7.500 UI SC diariamente 140-180kg: 5.000 UI SC duas vezes por dia	CrCl =< 30ml/min: 5.000 UI SC diariamente
BEMIPARINA	3.500 UI SC diariamente	<60kg: 2.500 UI SC diariamente	CrCl =< 30ml/min: redução de 25% da dose
HNF	5.000 UI SC duas vezes ao dia	IMC > 30kg/m ² : 5.000-7.000 UI SC a cada 8 horas	Nenhuma mudança

* SOCESP, Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – Doses padrões para profilaxia de acordo com o peso corporal e função renal dos medicamentos: Enoxaparina, Nadroparina, Dalteparina, Bemiparina e HNF.

CONCLUSÃO

Não há dúvidas sobre a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ocorrência de eventos trombóticos, sendo a compreensão desse tema de suma importância e a instituição de medidas profiláticas fundamental para diminuir a mortalidade relacionada à doença. Entretanto, ainda há muito para se descobrir sobre a COVID-19 e os impactos das variantes do patógeno, devido à sua progressiva mutação.

Através dessa revisão bibliográfica, se conclui que a resposta desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2 pode levar a uma série de eventos endoteliais que repercutem diretamente na hemostasia. Assim, fica evidente a necessidade de estudos constantes que permitam conhecer e entender com maior exatidão os mecanismos moleculares envolvidos na hipercoagulabilidade e no processo patológico da doença, principalmente nos casos graves. Além disso, é fundamental o reconhecimento dos pacientes com maior predisposição para a instalação do estado pró-coagulante, tornando possível estabelecer melhor o prognóstico e desenvolver condutas eficazes, principalmente quando se trata de pacientes mais graves, tanto aqueles portadores de afecções sistêmicas prévias com alto grau de morbimortalidade, como também aqueles com lesão endotelial preexistente.

De um modo prático, é de suma importância o acompanhamento laboratorial dos pacientes acometidos por meio da dosagem seriada dos níveis séricos do dímero-D, como também a instituição de profilaxia anticoagulante, para que se alcance um bom desfecho da doença sem a instalação das possíveis complicações tromboembólicas.

REFERÊNCIAS

1-Murta MS. Hipercoagulabilidade na COVID-19: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento. SOPTERJ.2020 Junho; 29(1):17-21. Available from:

http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2020/artigo-3-Hipercoagulabilidade%20na%20COVID-19%20Preven%C3%A7%C3%A3o,%20Diagn%C3%B3stico%20e%20Tratamento.pdf

2-Nascimento HPJ, Gomes OFB, Júnior PRC, Petriz JLF, Rizk IS, Costa IBS et al. Covid-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. Ponto de Vista. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2021 Fevereiro;114(5):829-833. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v114n5/0066-782X-abc-114-05-0829.pdf>

3-Orsi FLA, De Paula EV, Santos FO, Teruchkin MM, Campêlo DHC, Mello TT et al. Diretrizes Sobre Diagnóstico, Prevenção e Tratamento de Complicações Tromboembólicas Na Covid-19. Diretriz Médica. Associação Médica Brasileira. 2020 Junho;1-22 ; Available from: <https://diretrizes.amb.org.br/wp-content/uploads/2021/04/DIAGN%C3%93STICO-PREVEN%C3%87%C3%83O-E-TRATAMENTO-DE-COMPLICA%C3%87%C3%95ES-TROMBOEMB%C3%93LICAS-NA-COVID-19-FINAL-01.07.2020.pdf>

4-Savioli F, Rocha LL. Coagulation Profile in Severe COVID-19 Patients: What do we Know so Far? Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2020. 32(2): 197-9, Available from: <http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-32-2-2>

5-Orsi FLA, Guerra JCC. Hipercoagulabilidade, Eventos Tromboembólicos e Anticoagulação na COVID-19. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo [Internet]. 2020. 30(4): 462-471. Available from: <https://www.socesp.org.br/revista/edicoes-anteriores/volume-30-n4-outubro-dezembro-2020/hipercoagulabilidade-eventos-tromboembolicos-e-anticoagulacao-na-covid-19/794/110/>

6-Casella IB. Fisiopatologia Da Trombose Associada à Infecção Pelo SARS-CoV-2. Jornal Vascular Brasileiro. 2021 Maio;19^{ed}:1-3 Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-54492020000100204&script=sci_arttext

7- Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, Melo LMMP, Dompieri LT, Sarinho ESC, et al. Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2020.115(6):1184–9. Available from:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/P9gKkFdjSQFCfRXBfgwz9Mj/?format=pdf&lang=pt>

8-Poloni JAT, Jahnke VS, Rotta NL. Insuficiência Renal Aguda Em Pacientes Com COVID-19. Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]. 2020.52(2): 160-7. Available from:

https://www.researchgate.net/profile/Liane-Rotta-2/publication/347283532_Insuficiencia_renal_aguda_em_pacientes_com_COVID-19/links/6100bb2b1e95fe241a919d7b/Insuficiencia-renal-aguda-em-pacientes-com-COVID-19.pdf#page=57

9- Carvalho DB, Ferreira VL, Silva CMA, Silva JAL, Augusto MF, Silva RVM, Lacerda Filho SL, Goulart T de L, Fonseca IF, Figueiredo Júnior HS. Uma Análise Acerca das Características das Coagulopatias na Covid-19: Revisão de Literatura. REAMed [Internet]. 2022 [citado 13 jul. 2022];6:e10074. Available from:

<https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/10074>

10- Nascimento CR, Santos JM, Brito SBP, Tenório PP. Quais São Os Mecanismos Celulares Relacionados Aos Eventos Tromboembólicos Em Pacientes Com COVID-19? Jornal Vascular

Brasileiro [Internet].2021. 20(1): e2021002. Available from:

<https://www.jvascbras.org/article/10.1590/1677-5449.210020/pdf/jvb-20-e20210020.pdf>

11- Pompermaier C, Massolla P, Tomazelli J. Análise das Principais Coagulopatias que Acometem os Pacientes com COVID-19: Uma Revisão Integrativa. APExxe [Internet]. 2021 [citado julho de 2022];6:e28024. Available from :

<https://portalperiodicos.unoesc.edu.br/apeux/article/view/28024>

12- Bonifacio VF, Castro PR, Silva EM, Cesar JJ. Dímero-D: Um Marcador da Gravidade do COVID-19. Jornal Brasileiro de Cirurgia e Pesquisa Clínica [Internet]. 2021. 35(2): 33–38. Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210711_102334.pdf

13- Cagnolati D, Sankarankutty AK, Rocha JPS, Beer A, Silva OC. Hemostasia e Distúrbios da coagulação. Revista Caderno de Medicina [Internet]. 2017. 273(5):1-28. Available from: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf

14- Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: Clinical and Laboratory Manifestations in Novel Coronavirus Infection. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2020; 56: 1-9. Available from:

<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?format=pdf&lang=pt>

15- Ramos RP, Ota-Arakaki JS. Thrombosis and anticoagulation in COVID-19. J Bras Pneumol. 2020;46(4):e20200317. Available from:

www.scielo.br/j/jbpneu/a/FKVXYm8mHxWxVDgmRCrkTZB/?format=pdf&lang=pt.

RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA AUTÓLOGA PÓS- MASTECTOMIA: RETALHOS DIEP E TRAM

AUTOLOGOUS BREAST RECONSTRUCTION AFTER MASTECTOMY: DIEP AND TRAM FLAPS

Bruno Pereira¹; Livia C. M. Velasco²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: O câncer de mama afeta 12% da população feminina, o que o torna a neoplasia mais comum neste segmento. Entre as mulheres que sofrem com esta doença, cerca de um a dois terços são submetidas à mastectomia, das quais, 50% optam pela reconstrução mamária. Fato este, que torna crucial o entendimento dos tipos de procedimentos que podem ser realizados para tal fim. Nesse sentido, podem-se destacar as técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas, os subtipos de retalho TRAM e o retalho DIEP, ressaltando aspectos relacionados a sua segurança e eficácia, além de sua importância em relação à qualidade de vida das pacientes. Isso porque a reconstrução mamária promove a chance de ou evitar, ou diminuir os distúrbios relativos à distorção corporal, autoimagem, problemas psicossociais e físicos os quais estão sujeitas. **Objetivos:** Primário: Compreender a segurança e a eficácia da reconstrução mamária com tecido autólogo pós-mastectomia em diversos perfis de pacientes e métodos cirúrgicos. Secundário: definir a melhor escolha de técnica cirúrgica para os perfis de pacientes analisados. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura em artigos indexados no MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health), publicados no período de 2009 a 2021. Resultados: Ao todo 14 revisões sistemáticas e 2 estudos retrospectivos comporam o corpo deste artigo, construindo informações relevantes sobre as técnicas cirúrgicas mais empregadas para reconstrução mamária autóloga com tecido abdominal, destacando os subtipos de retalho TRAM e o retalho DIEP, ao comparar as taxas de riscos relacionados a perda de retalho, como necrose de tecido adiposo, e os riscos abdominais como herniações e abaulamentos. Avaliaram-se também diferentes perfis clínicos de pacientes e como estes se relacionam com aumento no risco de complicações, além da escolha de qual método cirúrgico será empregado. Por fim, ainda foi observado como caráter socioeconômico e de experiência da equipe médica com microcirurgia afeta a escolha cirúrgica e suas respectivas taxas de complicações. **Conclusão:** Compreende-se que é imprescindível para avaliação do método cirúrgico utilizado na reconstrução mamária, o conhecimento acerca dos riscos que cada técnica proporciona às respectivas pacientes submetidas a estas. Tal escolha deve levar em consideração os aspectos clínicos, físicos, socioeconômicos, necessidade de radioterapia, familiaridade da equipe cirúrgica

com microcirurgia e período no qual será realizado o procedimento. Em síntese, evidenciou-se que métodos conservadores de musculatura estão mais relacionados a complicações de perda de retalho, o fTRAM, às abdominais e o pTRAM, aos dois tipos. Interpreta-se, por fim, que por envolver uma porcentagem pequena de complicações, não contraindicar gestações e possuírem resultados estéticos satisfatórios, as técnicas cirúrgicas de reconstrução mamária estudadas são seguras.

Descritores: breast, reconstruction, surgery, câncer, autologous e TRAM.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer affects 12% of the female population, making it the most common neoplasm in this segment. Among women who suffer from this disease, about one to two thirds undergo mastectomy, of which 50% opt for breast reconstruction. This fact makes it crucial to understand the types of procedures that can be performed for this purpose. In this sense, we can highlight the most commonly used surgical techniques, the subtypes of TRAM flap and the DIEP flap, emphasizing aspects related to their safety and efficacy, in addition to their importance in relation to the quality of life of patients. This is because breast reconstruction promotes the chance to either avoid or reduce disorders related to body distortion, self-image, psychosocial and physical problems to which they are subjected. **Objectives:** Primary: To understand the safety and efficacy of breast reconstruction with autologous tissue after mastectomy in various patient profiles and surgical methods. Secondary: To define the best choice of surgical technique for the patient profiles analyzed. **Methodology:** This is a literature review on articles indexed in MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health), published from 2009 to 2021. Results: A total of 14 systematic reviews and 2 retrospective studies composed the body of this article, building relevant information about the most employed surgical techniques for autologous breast reconstruction with abdominal tissue, highlighting the TRAM flap subtypes and the DIEP flap, when comparing the rates of risks related to flap loss, such as adipose tissue necrosis, and abdominal risks such as herniation and bulging. We also evaluated different clinical profiles of patients and how they relate to increased risk of complications, as well as the choice of which surgical method will be used. Finally, it was also observed how the socioeconomic character and experience of the medical team with microsurgery affects the surgical choice and its respective complication rates. **Conclusion:** It is understood that the knowledge about the risks that each technique provides to their patients is essential to evaluate the surgical method used in breast reconstruction. This choice should take into account the clinical, physical, socioeconomic, need for radiotherapy, familiarity of the surgical team with microsurgery and period in which the procedure will be performed. In summary, it was evidenced that muscle conserving methods are more related to flap loss complications, fTRAM, to abdominal ones, and pTRAM, to both types. Finally, it is concluded that the surgical techniques of breast reconstruction studied are safe because they involve a small percentage of complications, do not contraindicate pregnancies, and have satisfactory aesthetic results. **Descriptors:** breast, reconstruction, surgery, cancer, autologous and TRAM.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres de todo o mundo, apresentando uma incidência de 1,7 milhões de casos por ano¹ e afetando cerca de 12% da população feminina. Quando o diagnóstico ocorre nos estágios 1 e 2 da doença, cerca de um terço são submetidas a uma mastectomia. Enquanto isso nos estágios 3 e 4, cerca de dois terços passam pelo procedimento.² Entre as pacientes que passam pela mastectomia, aproximadamente 50% optam por cirurgia de reconstrução das mamas, em muitos casos, escolhem, ainda, pelo procedimento imediato após retirada do tecido mamário, principalmente por causa dos efeitos psicológicos e estéticos provenientes da perda do órgão, além do intuito de reduzir o número de cirurgias necessárias para alcançar a reconstrução.³

Torna-se importante ressaltar que há basicamente dois tipos de reconstrução mamária, o que utiliza implantes e o que utiliza tecido autólogo em sua realização, como retalho oriundo de tecido abdominal, sendo este tipo, o alvo do estudo atual. Nesse sentido, destacam-se como vantagens das cirurgias com implantes, o fato de serem reversíveis, mais baratas, curtas e com menos complicações intraoperatórias, em detrimento de um número expressivo de complicações que requerem novas cirurgias para correção, cerca de 70%. Enquanto isso há benefícios fisiológicos e menor incidência de complicações em longo prazo no caso de cirurgias com transplantes de tecido autólogo.³

Deve-se atentar as técnicas cirúrgicas de transplante autólogo para reconstrução mamária os quais serão foco deste artigo, desta forma, destacamos o muscle-sparing transverse rectus abdominis myocutaneous flap (retalho msTRAM), o free transverse rectus abdominis myocutaneous flap (retalho fTRAM), o pedicle transverse rectus abdominis myocutaneous flap (retalho pTRAM), o deep inferior epigastric perforator flap (retalho DIEP) e o superficial inferior epigastric artery flap (retalho SIEA). Ressalta-se que existem outras técnicas, porém o trabalho em questão avaliará de forma mais consistente as mais amplamente utilizadas, DIEP e os subtipos de TRAM.⁴

Vale lembrar, que há a opção entre realizar uma cirurgia reconstrutiva imediata ou tardia. Nesta linha, vantagens como uma cirurgia única, consequentes menores custos hospitalares e efeito psicológico benéfico para a paciente tornam a reconstrução imediata uma boa opção. Em contrapartida, por necessitar de mais cirurgiões e de mais tempo para realização do procedimento, a reconstrução imediata sofre com maior número de complicações intraoperatórias. Além disso, deve-se considerar a reconstrução tardia para pacientes com comorbidades graves, radioterapia planejada para pós-mastectomia⁵, câncer de mama inflamatório e para aquelas que não estejam preparadas mentalmente.²

É necessário, evidenciar que para as mulheres vítimas de câncer de mama, os quais necessitam de cirurgia de retirada parcial ou total das mesmas, a reconstrução destas torna-se um aspecto vital para evitar distúrbios relacionados à distorção corporal, autoimagem, problemas psicossociais e físicos. Dessa forma, a compreensão do procedimento, de seus métodos, assim como a segurança e eficácia destes faz-se, também, crucial para que haja melhor qualidade de vida para essas pacientes.⁶

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Compreender a segurança e a eficácia da reconstrução mamária com tecido autólogo pós-mastectomia em diversos perfis de pacientes e métodos cirúrgicos

Objetivo secundário:

definir a melhor escolha de técnica cirúrgica para os perfis de pacientes analisados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura em artigos indexados no MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health), publicados no período de 2009 a 2021. Foram utilizados os seguintes descritores médicos no idioma inglês: “breast”, “reconstruction”, “surgery”, “câncer”, “autologous” durante a construção do projeto deste artigo, enquanto, a posteriori, foram utilizados os descritores: “breast”, “reconstruction”, “TRAM”. Como critérios de inclusão foram selecionados artigos com texto completo e conteúdo compatível com o tema proposto. Não houve restrição quanto ao idioma

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira metanálise ponderada foi composta de 13 estudos retrospectivos, os quais avaliaram um total de 1853 pacientes, destes, 1669 realizaram reconstrução mamária via MS-TRAM, enquanto 639 foram submetidos ao DIEP flap. Foram analisados dados referentes a taxas de complicações, satisfação dos pacientes e fatores que influenciam em ambos. Dessa forma, não foram encontradas diferenças significativas em relação à taxa de complicações entre DIEP e MS-TRAM. Todavia, MS-TRAM foi associada com menor risco de necrose de tecido adiposo, enquanto os DIEP flaps destacaram-se em relação à menor probabilidade de ocasionarem em herniação. Ademais, a porcentagem de abaulamentos, seromas, hematomas, dor abdominal, lombalgia e infecções também não diferiram consideravelmente. Em relação aos fatores que influenciam na taxa de complicações, observou-se que a diabetes mellitus potencialmente se correlaciona com as chances de haverem complicações em ambos os tipos de procedimentos, enquanto a obesidade afeta de maneira mais importante os pacientes que foram submetidos ao DIEP flap. Outrossim, tabagismo, idade e radioterapia não se relacionaram de forma óbvia ao risco de complicações. Por fim, destaca-se que não houve diferença significativa no âmbito de satisfação dos pacientes avaliados.⁷

Ao serem abordados um total de 3968 pacientes, entre os quais, 1891 foram submetidos à pTRAM flap, 866 a fTRAM e 1211 a DIEP flaps, visou-se avaliar as complicações relacionadas à área doadora de tecido e a perfusão do retalho. Dessa forma, observou-se que casos de necrose parcial do retalho e necrose de tecido adiposo são menos prováveis de ocorrerem quando método cirúrgico utilizado for de fTRAM em detrimento do pTRAM, enquanto necrose total do retalho, herniações e abaulamentos não diferiram significativamente entre os dois grupos. Ademais, em relação à comparação entre a pacientes submetidos à DIEP e a pTRAM, a única diferença

significativa destacada foi a menor taxa de herniações pós procedimento. O estudo sugere que a escolha do método a ser utilizado deve condizer com a familiaridade do cirurgião responsável com microcirurgia, uma vez que os retalhos DIEP e fTRAM a envolvem. Outro fator a ser analisado antes da escolha do método é a condição do paciente, no qual, indivíduos idosos e obesos, por possuírem maior probabilidade de desenvolverem hérnias abdominais, podem ser submetidos preferencialmente a DIEP flaps, enquanto indivíduos com volume mamário aumentado e baixo risco para herniações possam ter como escolha o fTRAM e pessoas com menor volume mamário e baixo risco de herniações possam ser submetidas a pTRAM como escolha. O artigo ainda destaca algumas vantagens do pTRAM em relação aos outros dois métodos, como ausência de necessidade de microcirurgia, tempo operatório reduzido, menores custos e tempo de internação hospitalar.⁸

Com intuito de analisar os riscos de complicações relacionadas a reconstruções mamárias autólogas em sobreviventes de câncer de mama e subseqüentes gestações, evidenciou-se que de 31 pacientes submetidas a pTRAM, ocorreram duas hérnias abdominais pouco volumosas em duas pacientes, além de segunda fase do trabalho de parto prolongada, atribuída pela equipe médica a falta de músculo reto abdominal em uma gestação gemelar. Além disso, observou-se aumento do volume das mamas reconstruídas por TRAM durante a gestação, além de assimetria, o que ocorre também em gestações com pacientes que não passaram por procedimentos de reconstrução. Cabe ser destacado que houve escassez de casos encontrados pelos autores (31 pTRAM, 01 fTRAM e 04 DIEP foram analisados), além de raridade de complicações, o que dificultou a decisão por uma via preferencial para cirurgia em pacientes em idade fértil.⁹

Ainda sobre possíveis riscos para gestantes, sucedeu-se o estudo de 56 casos de pacientes que passaram por reconstrução mamária autóloga, dos quais se formou um grupo submetido somente ao retalho DIEP, constituído por 8 mulheres, e outro submetido ao TRAM, formado por 48 pacientes (4 fizeram ambos procedimentos porém foram adequadas a este grupo). A média de tempo entre a cirurgia reconstrutiva e a gestação foi de 14,5 semanas, destacando 3 pacientes que estavam gestando durante a cirurgia e 4 ficaram grávidas após 1 a 3 meses após o procedimento. Somente 6 pacientes sofreram complicações abdominais após o procedimento, 5 durante a gestação e uma no pós-parto. Tais pacientes eram pertencentes ao grupo TRAM e experienciaram herniação e/ou abaulamento abdominal, todavia o estudo indica que os métodos fTRAM e retalhos bilaterais possuem tendência a estarem menos relacionadas a tais complicações. A metanálise deixa claro que o estudo sugere segurança relativa de gestação após procedimentos de reconstrução com retalho abdominal, destacando que 56 pacientes deram a luz a 69 bebês saudáveis em 64 gestações sem interferência na escolha de via de parto.¹⁰

Considerada, também, a possibilidade de utilizar-se nos países em desenvolvimento, como alternativa ao fTRAM, o pTRAM, a partir de 6 artigos, foi observado que não houve diferença significativa em relação à satisfação das pacientes que foram submetidas às duas técnicas cirúrgicas. Nesse caminho, demonstrou-se que o pTRAM está relacionado a maiores taxas de complicações do que o fTRAM, entre elas, necrose parcial do retalho, necrose de tecido adiposo, hematoma, seroma, e infecção. Cabe ser destacado, porém, que houve maior perda sanguínea ao ser realizado retalho fTRAM. Por fim, o artigo salienta que o pTRAM tem menor custo, menor

tempo de internação hospitalar e é um procedimento que não exige expertise em microcirurgia, mantendo ainda eficácia e satisfação das pacientes, fatores que tornam esta uma opção viável, principalmente em locais onde são raros os profissionais com experiência em microcirurgia e em que não há suporte monetário suficiente para realização de DIEP ou fTRAM.¹¹

Foram estimados, ainda, os riscos relacionados ao fTRAM e ao DIEP, comparando-os através de uma metanálise de 37 trabalhos. Observou-se que o risco de falha no retalho e de necrose de tecido adiposo é maior quando o procedimento realizado é DIEP flap. Enquanto isso, em relação à herniações e abaulamentos, novamente, observa-se que há maior incidência dos mesmos nas pacientes submetidas ao fTRAM. O artigo sugere que o retalho DIEP traz maior probabilidade de complicações no retalho, ao mesmo tempo em que o fTRAM envolve-se com maiores taxas de complicações abdominais. O estudo destaca, por fim, que em pacientes tabagistas, obesas, que necessitam de reconstruções de larga escala, possuem radioterapia planejada ou história de lipoaspiração abdominal anterior, optam pelo muscle sparing fTRAM como técnica cirúrgica, pois identificam que os riscos de perda do retalho ou necrose de tecido adiposo teriam maior maleficência do que os riscos de complicações no sítio doador.¹²

Realizou-se avaliação dos efeitos da obesidade em relação a complicações pós-operatórias em pacientes submetidas a retalhos fTRAM, msTRAM, DIEP e SIEA. Utilizou-se um total de 17 artigos para análise, o qual revelou que em pacientes obesos há aumento do risco de complicações relacionadas tanto ao retalho quanto ao sítio doador do mesmo. Nessa ótica, observou-se que a obesidade aumenta a porcentagem de perda parcial e total do retalho, além de abaulamentos abdominais, herniações e outras complicações abdominais citadas no trabalho como “overall abdominal complications”. O estudo cita, ainda, que a chance de pacientes com obesidade sofrerem com qualquer tipo de perda de retalho chega a ser 2,1 vezes maior que em pacientes com peso adequado (4,5% vs 2,1%) e que a incidência de abaulamentos e herniações é 1,7 vezes maior (4,3% vs 2,6%). No levantamento relacionado ao risco de complicações no retalho em pacientes no geral (obesos e não obesos), houve uma menor taxa de para aqueles que foram submetidos a fTRAM, enquanto os que experienciaram técnicas conservadoras de musculatura obtiveram menor probabilidade de sofrerem com complicações abdominais. Não obstante, quando analisado somente o grupo de pacientes obesos, o risco de herniações, abaulamentos, necrose de tecido adiposo e perda de retalho foi menor para aqueles que passaram por msTRAM, SIEA, e DIEP, tornando as cirurgias com carácter conservador de musculatura opções de primeira linha para os autores.⁴

Foi analisada a necessidade de caracterizar a obesidade como contraindicação relativa ao retalho TRAM, principalmente em países em desenvolvimento. Ao todo, a história clínica de 59 pacientes foi revisitada, 24 com IMC normal, 21 com sobrepeso e 14 indivíduos obesos. Destaca-se nesse artigo que nenhum dos pacientes teve necrose total do retalho, nenhum dos pacientes obesos teve mais do que necrose mínima e que os mesmos não tiveram significativo aumento no número de complicações isquêmicas. Outro dado observado é de que os dois pacientes com obesidade mórbida não apresentaram nenhum tipo de complicação isquêmica. É salientado, porém, que um estudo de coorte mais robusto é necessário para reavaliar a classificação da obesidade como

contraindicação relativa ao procedimento estudado.¹³

Observou-se a taxa de complicações relacionadas aos retalhos DIEP e TRAM através da análise de 18 artigos. Seguindo essa perspectiva, foi possível notar maior risco de abaulamentos abdominais e herniações pós retalho pTRAM do que em relação aos retalhos DIEP. No mesmo sentido, os pacientes submetidos a fTRAM tiveram chance cerca de 2,87 vezes maior de herniação e abaulamentos em comparação aos que foram submetidos a DIEP. Os pacientes submetidos a msTRAM obtiveram riscos relacionados a perda de retalho similares aos submetidos ao DIEP, todavia, o número de complicações desse tipo foi menor nos submetidos a fTRAM. Um único estudo analisado sugeriu que há maior chance de formação de queloides e cicatrizes hipertrofiadas em pacientes que passaram por DIEP, em comparação aos que experienciaram retalho fTRAM. Um único artigo sugeriu maior índice de satisfação em pacientes submetidos a DIEP em relação às submetidas a pTRAM, porém escores de bem estar tiveram resultados semelhantes.¹⁴

Ao ser analisada a incidência de congestão venosa em período intra operatório nas cirurgias de reconstrução mamária com retalho autólogo adquiriu-se como base 3696 pacientes submetidos a DIEP flap e 1051 a fTRAM flap. Destes, 122 pacientes referentes ao primeiro método cirúrgico citado sofreram com congestão venosa, enquanto 10 pacientes referentes ao segundo método passaram pela mesma complicação (3,3% dos casos relacionados a DIEP, 1% a fTRAM e 2,8% aos casos totais). Como solução para congestão venosa durante a cirurgia, o estudo aponta a utilização de drenagem venosa a partir de veias epigástricas inferiores superficiais.¹⁵

O último artigo estudado possui foco nos fatores de predição para complicações relacionadas à reconstrução mamária tanto autóloga quanto aloplástica. Em relação à reconstrução com tecido autólogo, observou-se que uso de radiação, IMC elevado, cirurgias abdominais prévias, tabagismo e cirurgia não imediata são fatores associados a maiores taxas de complicações. Para mais, mesmo que o retalho pTRAM seja o mais comumente realizado, apontou-se que este método possui maior relação a necrose de tecido adiposo quando comparado a fTRAM e DIEP. O artigo ressaltou que o uso fat grafting (enxerto de tecido adiposo) pode trazer implemento aos resultados estéticos.¹⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, entende-se a partir dos artigos estudados que uma série de fatores devem ser colocados a tona no processo de escolha por um método de reconstrução mamária autóloga, entre os quais, destacamos aqui o TRAM flap e suas subdivisões, fTRAM, pTRAM e msTRAM, além da técnica cirúrgica de DIEP flap. Nesse sentido, podem ser elencados para melhor organização dessa escolha, o perfil físico do paciente a ser submetido ao procedimento, suas características clínicas específicas, tal qual presença de comorbidades, seu perfil socioeconômico, a expertise da equipe cirúrgica, a necessidade de tratamento radioterápico e o tempo que a cirurgia será realizada, sendo imediatamente após mastectomia ou em outro momento.

Vale ser ressaltado em relação ao perfil físico das pacientes, o seu IMC e volume mamário. Dessa forma, através dos dados analisados, sugere-se que pacientes com IMC elevado obteriam

menores taxas de complicações, tanto relacionadas a perda de retalho, quanto a abaulamentos quando submetidas a cirurgias com carácter conservador de musculatura abdominal, tais quais msTRAM, DIEP e SIEA. Além disso, pacientes idosas, portanto, como maiores chances de sofrerem com herniações tendem a ter menores complicações com a escolha do método DIEP, enquanto mulheres com volume mamário aumentado e menor risco de herniações possam ser submetidas com maior segurança a fTRAM e aquelas com pequeno volume mamário a pTRAM.

Já quando posta em pauta a história clínica dos indivíduos, diabetes mellitus demonstrou aumento de risco para complicações em todos os tipos de procedimentos, salienta-se, ainda, que houveram divergências entre os artigos segundo o envolvimento do tabagismo e tratamento radioterápico com as complicações. Todavia, sugere-se que a melhor escolha para as pacientes que irão passar por radioterapia seria uma cirurgia de reconstrução não imediata, além de que pacientes tabagistas devam optar, caso possível, por cirurgia conservadora de musculatura pelo possível aumento no risco de perda de retalho, o qual seria mais prejudicial do que os riscos abdominais aumentados em métodos como fTRAM e pTRAM.

Cabe ser elencado também os riscos relacionados à gestação e a obesidade não se demonstraram elevados suficientemente para que seja contraindicado algum dos métodos cirúrgicos em análise. Porém, percebeu-se que pacientes que passaram por gestação após procedimento que envolveu musculatura reto abdominal possuem maior probabilidade de desenvolverem herniações e abaulamentos, mesmo que de volume reduzido, o que indicaria uma preferência por utilização de métodos como DIEP e msTRAM nesses casos.

Ademais, é importante destacar que pacientes com menores condições econômicas ou que residem em países nos quais a escassez de profissionais com experiência em microcirurgia, os procedimentos que a envolvem, como fTRAM, msTRAM e DIEP podem não ter fácil acesso, nesse caso, mostrou-se seguro optar pelo pTRAM, pois mesmo que haja uma taxa maior de complicações envolvidas com o mesmo, estas ainda são relativamente pequenas.

Em suma, pode-se interpretar ao avaliar todos os artigos aqui presentes, que os métodos conservadores de musculatura em geral correlacionam-se com maiores riscos de complicações de perda de retalho, enquanto fTRAM possui maiores taxas de complicações abdominais, e o pTRAM flap apresenta maior risco relativo aos dois tipos de complicações. Por fim, pode ser interpretado a partir dos estudos que a reconstrução mamária autóloga, em todas as suas metodologias são relativamente seguras, ao envolver uma porcentagem pequena de complicações, não contraindicar gestações e possuírem resultados estéticos satisfatórios.

REFERÊNCIAS

1. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *British Journal of Surgery* 2018; 105(9): 1082–97. doi: 10.1002/bjs.10887
2. Shen Z, Sun J, Yu Y, Chiu C, Zhang Z, Zhang Y, et al. Oncological safety and complication risks of mastectomy with or without breast reconstruction: A Bayesian analysis. *Journal of Plastic,*

- Reconstructive & Aesthetic Surgery 2021; 74(2): 290–9. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.121
3. Hershenhouse KS, Bick K, Shauly O, Kondra K, Ye J, Gould DJ, et al. “Systematic review and meta-analysis of immediate versus delayed autologous breast reconstruction in the setting of post-mastectomy adjuvant radiation therapy.” *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2021; 74(5): 931–44. doi: 10.1016/j.bjps.2020.11.027
 4. Lee K-T, Mun G-H. Effects of Obesity on Postoperative Complications After Breast Reconstruction Using Free Muscle-Sparing Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous, Deep Inferior Epigastric Perforator, and Superficial Inferior Epigastric Artery Flap. *Annals of Plastic Surgery*. 2016 May;76(5):576–84.
 5. Ørholt M, Larsen A, Hemmingsen MN, Mirian C, Zocchi ML, Vester-Glowinski PV, et al. Complications after Breast Augmentation with Fat Grafting: A Systematic Review. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2020; 145(3): 530e537e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000656
 6. Zehra S, Doyle F, Barry M, Walsh S, Kell MR. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 2020; 27(4): 534–66. doi: 10.1007/s12282-020-01076-1
 7. Wang X-L, Liu L-B, Song F-M, Wang Q-Y. Meta-analysis of the safety and factors contributing to complications of MS-TRAM, DIEP, and SIEA flaps for breast reconstruction. *Aesthetic Plastic Surgery* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2022 Jun 24];38(4):681–91.
 8. Jeong W, Lee S, Kim J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM and DIEP flaps. *The Breast*. 2018 Apr;38(10.1016/j.breast.2017.12.003):45–51.
 9. Alipour S, Eskandari A. Systematic review of effects of pregnancy on breast and abdominal contour after TRAM/DIEP breast reconstruction in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015 Jun 6;152(1):9–15.
 10. Fu A, Liu C. Is Pregnancy Following a TRAM or DIEP Flap Safe? A Critical Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plastic Surgery* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 24];45(6):2618–30.
 11. Vania R, Pranata R, Berfan A, Budiman B. Can pedicled TRAM flap be a satisfying alternative to free TRAM in developing countries? – a systematic review and meta-analysis. *Acta Chirurgica Belgica*. 2019 Jul 8;120(6):375–82.
 12. Man L-X, Selber JC, Serletti JM. Abdominal Wall following Free TRAM or DIEP Flap Reconstruction: A Meta-Analysis and Critical Review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009 Sep;124(3):752–64.
 13. Alipour S, Omranipour R, Akrami R. Obesity Should Not Prevent from TRAM Flap Breast Reconstruction in Developing Countries. *Indian Journal of Surgery*. 2013 Jan 31;77(S2):341–4.
 14. He WY, El Eter L, Yesantharao P, Hung B, Owens H, Persing S, et al. Complications and Patient-reported Outcomes after TRAM and DIEP Flaps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open* [Internet]. 2020 Oct 29;8(10).
 15. Kim D-Y, Lee TJ, Kim EK, Yun J, Eom JS. Intraoperative venous congestion in free transverse

rectus abdominis musculocutaneous and deep inferior epigastric artery perforator flaps during breast reconstruction: A systematic review. *Plastic Surgery (Oakville, Ont)* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 24];23(4):255–9.

16. Voineskos SH, Frank SG, Cordeiro PG. Breast reconstruction following conservative mastectomies: predictors of complications and outcomes. *Gland Surgery* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jun 24];4(6):484–96.

VISÃO CRÍTICA DE SEGURANÇA DURANTE A COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA

CRITICAL VIEW OF SAFETY DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Luis Henrique C. Barros¹; Luiz Carlos R. Maggioni²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. luishenriquecorrea73@hotmail.com

²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: Complicações relacionadas à colecistectomia laparoscópica (CL) podem ocorrer, como a lesão iatrogênica das vias biliares (LIVB), que têm grande impacto na qualidade de vida dos pacientes aumentando a morbidade e mortalidade. Foi proposto um protocolo de segurança conhecido como Visão Crítica de Segurança (VCS) e tem sido utilizado em todo o mundo para prevenir as LIVB. **Objetivos Primário:** Analisar os critérios propostos pela VCS e mostrar se há redução da incidência das LIVB em centros médicos que os utilizam. **Secundários:** Compreender as LIVB e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes; ratificar a necessidade de implementação da VCS nos centros de ensino médico, apontando seus benefícios. **Metodologia:** Revisão bibliográfica, cujas referências foram selecionadas nas plataformas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Foram utilizados 21 artigos. **Resultados:** As morbidades que podem ser provocadas nos pacientes por erros na aplicação da técnica são devastadoras, muitas vezes exigindo novas e mais invasivas cirurgias, com risco inclusive de óbito devido às complicações causadas. Mas constatou-se que a VCS é essencial na CL, pois seus critérios permitem que o cirurgião identifique claramente as estruturas, minimizando consideravelmente a iatrogenia e a ocorrência de LIVB. **Conclusão:** Os estudos analisados comprovaram que a aplicação dos critérios da VCS reduz as ocorrências de LIVB, fornece maior segurança ao cirurgião e diminui os custos em saúde. Portanto, é fundamental que as escolas de medicina e os programas de residência incluam em seus currículos a VCS, enfatizando a importância de sua aplicação durante a CL. **Descritores:** “Colecistectomia laparoscópica”, “ductos biliares”, “segurança do paciente”.

ABSTRACT

Introduction: Complications related to laparoscopic cholecystectomy (LC) can occur, such as iatrogenic injury to the bile ducts (IIBD), which have a great impact on the quality of life of patients, increasing morbidity and mortality. A security protocol known as Critical Security Vision (CSV) has been proposed and has been used worldwide to prevent IIBD. **Objectives:** Primary: To analyze the criteria proposed by the CSV and to show if there is a reduction in the incidence of IIBD in medical centers that use them. Secondary: Understanding IIBD and its impact

on patients' quality of life; ratify the need to implement the CSV in medical education centers, pointing out its benefits. Methodology: Bibliographic review, whose references were selected from PubMed, Virtual Health Library (VHL) and SciELO platforms. Twenty-one articles were used. **Results:** The morbidities that can be caused to patients by errors in the application of the technique are devastating, often requiring new and more invasive surgeries, with a risk of death due to the complications caused. But it was found that the CSV is essential in LC, as its criteria allow the surgeon to clearly identify the structures, considerably minimizing the iatrogenic error and the occurrence of IIBD. **Conclusion:** The analyzed studies proved that the application of the CSV criteria reduces the occurrences of IIBD, provides greater safety to the surgeon and reduces health costs. Therefore, it is essential that medical schools and residency programs include the CSV in their curricula, emphasizing the importance of its application during the LC. **Keywords:** "Laparoscopiccholecystectomy", "bile ducts", "patient safety".

INTRODUÇÃO

A colecistectomia laparoscópica (CL) é o tratamento padrão ouro para litíase biliar, consistindo na remoção da vesícula biliar. Desde sua implementação, no final dos anos 80, o número de procedimentos vem aumentando significativamente, tendo em vista que a técnica é pouco invasiva, com baixa morbidade e menor tempo de recuperação pós cirúrgico.¹⁻³ Atualmente, a CL corresponde a uma das cirurgias mais realizadas em todo o mundo com uma média de 750.000 pacientes operados por ano só nos Estados Unidos (EUA)^{4,5}e, no Brasil, a CL representa cerca de 12% das colecistectomias.⁴

Com o grande número de colecistectomias realizadas, complicações indesejadas acabam surgindo com maior frequência, sendo a mais temida entre elas a lesão iatrogênica das vias biliares (LIVB).^{4,6}Pode-se definir as LIVB como obstrução e/ou secção parcial ou total do ducto colédoco ou de qualquer um dos ductos da árvore biliar.⁷

Esse tipo de lesão tem uma incidência de 0,3 a 0,7 %, uma porcentagem irrelevante se não se levar em consideração a quantidade de CL realizadas em todo o mundo. Contudo, é possível observar que, em termos absolutos, essa parcela é considerada expressiva, chegando a 2500 casos/ano nos EUA.⁸Esses dados são preocupantes, uma vez que essas lesões têm um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes aumentando a morbidade em 40-50% e a mortalidade em torno de 2-4%. Além disso, tais iatrogenias elevam o gasto hospitalar em cerca de 126% para cada paciente acometido.^{4,9,10}

A causa mais comum para a ocorrência das LIVB está relacionada ao erro na identificação das estruturas anatômicas que compõem o triângulo de Calot (ducto hepático comum, ducto cístico e borda inferior do fígado).⁵Essa identificação inadequada, na maioria das vezes, faz com que haja dissecação do ducto hepático comum com ou sem lesão vascular associada.^{5,11}As lesões costumam ser identificadas no pós-operatório e a clínica do paciente pode variar de acordo com a lesão: irritação peritoneal, febre e sepse costumam estar presentes quando há vazamento de bile, já a icterícia ocorre quando há quadro de estenose na via biliar.¹⁰

Baseado no grande número de cirurgias e no impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes que sofrem algum tipo de LIVB, um protocolo de segurança foi proposto por Strasberg em 1995, com objetivo de reduzir as lesões iatrogênicas decorrentes da CL. Esse protocolo é conhecido como Visão Crítica de Segurança (VCS) e tem sido utilizado em todo o mundo.^{6,11,12} A VCS tem como finalidade a identificação correta dos elementos do triângulo de Calot e, assim, tornar a CL mais segura por meio dos seguintes critérios cirúrgicos: (I) dissecação do tecido fibroso e da gordura na região do triângulo de Calot, expondo o ducto cístico e a artéria cística; (II) dissecação da porção inferior da vesícula biliar de seu leito, expondo a placa cística; e (III) identificação de duas estruturas, e apenas duas, chegando até a vesícula biliar.^{3,5,9,12}

Dessa forma, com a atual popularidade da CL, mostrar a importância da implementação e utilização dos critérios da VCS nos centros médicos é fundamental para que se possa adotar cada vez mais tal protocolo e, dessa forma, reduzir as lesões iatrogênicas e fornecer mais qualidade de vida ao paciente.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Analisar os critérios propostos pela visão crítica de segurança e mostrar se há redução da incidência das lesões em centros médicos que os utilizam.

Objetivos secundários:

Compreender as lesões iatrogênicas das vias biliares e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes; ratificar a necessidade de implementação da visão crítica nos centros de ensino médico, apontando seus benefícios.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, cujas referências foram selecionadas de diferentes plataformas de artigos internacionais: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Os descritores utilizados na pesquisa foram: Laparoscopiccholecystectomy, iatrogenic bile ductinjury, criticalsecurityview. Durante a busca alguns filtros foram inseridos, como o idioma (inglês, português e espanhol); data de publicação (últimos cinco anos, 2017-2022); e estar disponível integralmente (full text).

A seleção das referências aconteceu através da análise do título, resumo e, por fim, a leitura completa dos artigos escolhidos após essa pré-seleção. Foram excluídos os artigos que não trouxessem informações sobre lesões iatrogênicas das vias biliares e/ou sobre a aplicação da visão crítica de segurança. Ou seja, apenas aqueles que atendiam os objetivos do trabalho foram utilizados, totalizando, assim, 21 artigos.

RESULTADOS

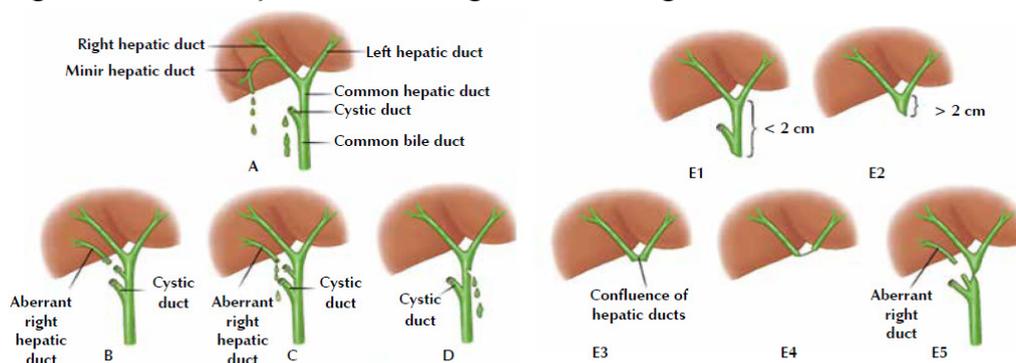
Para cumprir com todos os objetivos pré-determinados por esse estudo, antes de proceder

à análise sobre critérios propostos pela VCS, é importante compreender as LIVB e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, pois é o que irá justificar a necessidade de implementação da VCS nos centros de ensino médico.

Conhecer a anatomia das vias biliares é essencial. A drenagem biliar do fígado é realizada através dos ductos hepáticos esquerdo e direito, cuja confluência forma o ducto hepático comum (DHC) ou principal. A bile que fica armazenada na vesícula biliar é drenada pelo ducto cístico, que se une ao DHC para formar o ducto colédoco (antigamente chamado de ducto biliar comum). Dependendo do ponto em que o ducto cístico se une ao DHC, o comprimento do colédoco varia de 5 cm a 15 cm. Seu diâmetro normal é de 6 mm, com um adicional de 1 mm adicionado para cada década de vida após os 60 anos de idade. O colédoco segue posteriormente ao duodeno e cabeça do pâncreas, se unindo ao ducto pancreático principal, formando a ampola de Vater (ou papila duodenal maior ou ainda, ampola hepatopancreática), que drena para a segunda porção do duodeno.⁸

Uma causa comum de LIVB durante a CL é a identificação errônea de estruturas no triângulo de Calot (ou triângulo hepatobiliar ou hepatocístico), que é o espaço anatômico delimitado pelas seguintes estruturas: o ducto hepático comum central, o ducto cístico lateral e a borda inferior do fígado.^{13,14} O colédoco ou um ducto seccional direito aberrante podem ser erroneamente identificados como o ducto cístico e, então, podem ser cortados e divididos por engano. Da mesma forma, a artéria hepática direita pode ser erroneamente identificada como artéria cística se esta for curta ou se a artéria hepática direita tiver um curso aberrante. Para evitar essa lesão por identificação errônea, é de extrema importância que essas duas estruturas (a artéria cística e o ducto cístico) sejam identificadas conclusivamente antes de serem cortadas e divididas.¹⁴ Em 1995, Strasberg classificou as LIVB conforme mostra a Figura 1.¹⁵

Figura 1: Classificação das LIVB segundo Strasberg.



Legenda: Tipo A: lesão de pequenos ductos hepáticos que drenam do leito hepático ou do ducto cístico. Tipo B: Obstrução da árvore biliar, comumente do ducto hepático direito aberrante. Tipo C: corte transversal sem ligadura do ducto hepático direito aberrante. Tipo D: lesão lateral do ducto biliar comum. Tipo E (1-5): lesões no ducto hepático comum; classificadas de acordo com o nível da lesão: E1 (Bismuto tipo 1) - lesão a mais de 2 cm da confluência, E2 (Bismuto tipo 2) - lesões a menos de 2 cm da confluência, E3 (Bismuto tipo 3) lesão Hilar com preservação da confluência, E4 (Bismuto tipo 4) - destruição da confluência biliar, E5 (Bismuto tipo 5) - lesão aberrante do ducto hepático direito.

Fonte: Limaylla-Vega et al.¹⁵

Além das classificadas na Figura 1, há a lesão do colédoco, que é a complicação mais temida da colecistectomia, com incidência de 0,1% a 0,6%, gerando sérias repercussões negativas para o paciente, o cirurgião e todo o sistema de saúde.^{8,16} Afinal, essa complicação está associada a morbidade prolongada, diminuição da sobrevida global e potencial para litígio.¹⁴ A lesão pode passar despercebida na operação índice (ou seja, na CL), e o diagnóstico pós-operatório pode ser difícil. A apresentação do paciente pode variar de dor abdominal vaga a sepse não controlada, peritonite e até choque.^{8,16} A maioria das LIVB são reconhecidas durante o procedimento ou no pós-operatório imediato. No entanto, outras podem ser descobertas mais tarde durante o período pós-operatório, e isso pode se traduzir em tratamentos tardios ou inadequados. A escolha e o momento da estratégia reconstrutiva apropriada têm um papel crítico no prognóstico a longo prazo.¹

No estudo de Barrett et al.¹⁶, os autores avaliaram pacientes que realizaram CL e sofreram lesão do colédoco. A amostra geral do estudo correspondeu a 319.184 pacientes que realizaram CL, com um total de 741 (0,23%) que sofreram lesão do colédoco, necessitando de intervenção cirúrgica. Ao classificarem a lesão do colédoco, os autores verificaram que a maioria foi identificada no momento da CL (n = 533, 72,9%), com 102 (13,8%) identificados dentro de 30 dias após a cirurgia e o restante (n = 106, 14,3%) entre 31 e 365 dias após. As complicações mais comuns causadas nos momentos iniciais de pós-cirúrgico foram: distúrbios intestinais (1,2%), infecções (1%) e choque (0,8%). As complicações mais comuns identificadas dentro de 30 dias da cirurgia foram: infecção (1,5%), distúrbios intestinais (0,7%) e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (0,7%), com taxas cumulativas de infecção, distúrbios intestinais, choque e SRIS de 2,0, 1,9, 1,0 e 0,8%, respectivamente. Com esses dados, os autores constataram que a CL está associada a uma taxa de morbidade em 30 dias de 9,84%, havendo uma clara oportunidade de melhoria da qualidade e da segurança desta cirurgia.

As LIVB têm sido tradicionalmente um desafio para os cirurgiões devido à sua complexidade e à morbidade que podem gerar em um paciente que apresentava uma doença benigna.⁷ As LIVB, principalmente a lesão do colédoco, podem apresentar diferentes manifestações, desde fistula biliar, icterícia persistente, colangite, peritonite biliar, sepse abdominal, cirrose e até óbito. Em relação aos tratamentos das LIVB, há diferentes fatores que podem afetar seus resultados, como a presença de peritonite biliar, inflamação local, sepse e o tempo de reparo precoce após a lesão, que estão associados a piores desfechos e inclusive considerados como contraindicações relativas. Dentre eles, as complicações infecciosas continuam sendo as principais a afetar os resultados do tratamento das LIVB.¹⁷

Assim, após a CL, havendo suspeita de LIVS, deve-se proceder uma avaliação diagnóstica, que geralmente começa com ultrassonografia ou tomografia computadorizada em um cenário agudo, para identificar uma possível lesão, pois o controle da fonte é fundamental no momento da apresentação. Se um biloma (coleção de bile dentro da cavidade abdominal) for identificado, a drenagem percutânea ou a cintilografia com ácido iminodiacético hepatobiliar, podem confirmar o local do vazamento. A colangiografia trans-hepática percutânea, a colangiopancreatografia por ressonância magnética e/ou a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica podem ser usadas para definir a anatomia da lesão. O tratamento normalmente requer uma abordagem multidisciplinar,

cuja prioridade é o manejo da sepse e o estabelecimento do controle da fonte, com drenagem biliar, nos casos de colangite, e com drenagem percutânea, nos casos de biloma intra-abdominal ou abscesso. Lesões sem oclusão total do ducto ou transecção muitas vezes podem ser tratadas com técnicas endoscópicas, mas quando há oclusão ou transecção, o manejo cirúrgico é necessário. Em caso de lesão do colédoco, esta resulta em morbidade, mortalidade e custo significativos, exigindo gerenciamento mais complexo.⁸

Além das complicações precoces, que podem ser fatais, há sempre a chance de formação de estenose tardia pós-cirúrgica. E mesmo para aqueles que apresentarem um bom reparo da estenose, devem ser mantidos em acompanhamento de longo prazo para o desenvolvimento de complicações tardias,¹⁸ entre elas: estenoses anastomóticas, colangite recorrente e cirrose biliar secundária.¹⁰ Não bastassem as já citadas complicações, essas lesões acarretam um ônus econômico para a sociedade e, também, são responsáveis por altas taxas de reclamações médico-legais.¹⁸

Com o objetivo de determinar a incidência, os resultados a longo prazo e os custos em saúde de LIVB em uma grande população, Fong et al.¹⁹ analisaram o banco de dados do California Office of Statewide Health Planning and Development, de 2005 a 2014. Foram identificadas 711.454 colecistectomias, identificando-se que os vazamentos de bile (por fistulas) são 2,3 vezes mais comuns que as lesões de colédoco. Fístulas biliares ocorreram em 3.551 pacientes (0,50%) e foram tratadas quase exclusivamente por endoscopistas. Já as lesões do colédoco ocorreram em 1.584 pacientes (0,22%) com 84% tratados cirurgicamente. De acordo com os resultados, se constatou que os pacientes com vazamento biliar eram mais propensos a ir a óbito em um ano (2,4%). Da mesma forma, os pacientes com lesões do colédoco tiveram um aumento da mortalidade em um ano (7,2%). No entanto, a sobrevida dos pacientes com lesões do colédoco foi melhor com a abordagem operatória, quando comparada ao tratamento endoscópico. Além disso, o gerenciamento cirúrgico desses pacientes também foi associado a menos visitas ao departamento de emergência e readmissões, bem como custos cumulativos mais baixos em um ano (60.539 vs 118.245 dólares).

Para diminuir a incidência de ocorrência de LIVB, foi desenvolvida a visão crítica de segurança, que tem o objetivo de fornecer um método seguro para identificação das vias biliares, auxiliando o cirurgião a evitar a LIVB.⁵ A CVS, conforme estabelecido anteriormente por Strasberg, envolve a identificação do ducto cístico e da artéria com sua dissecação completa da placa cística. O VCS é realizado para se conquistar a exposição adequada do triângulo de Calot, que deve: (I) ser limpo de tecido adiposo e fibroso, pois, uma vez devidamente limpo de todo esse tecido, a superfície inferior do fígado é facilmente vista através deste triângulo; (II) em seguida, o terço inferior da vesícula biliar é separado do fígado para expor a placa cística (camada de tecido conjuntivo fibroso ovoide e plana, localizada no leito da vesícula biliar); (III) por fim, se visualiza o ducto cístico e a artéria cística como sendo as únicas estruturas fixas na vesícula. Uma vez que esses três critérios sejam cumpridos, a VCS foi alcançada. Se isso não puder ser alcançado, opções alternativas devem ser exploradas, como imagens intraoperatórias, consulta com outro cirurgião, colecistectomia subtotal ou outras.^{5,12-14}

Portanto, para estabelecer a VCS, são necessárias retração e triangulação ideais durante a

dissecção, para expor com segurança o campo cirúrgico, visualizando o triângulo de Calot. Para tal, a vesícula biliar deve ser retraída superiormente pelo fundo e lateralmente pela bolsa de Hartmann (uma variação patológica comum, no colo da vesícula biliar, resultado de pedras na vesícula ou dilatação do saco) para criar um ângulo ideal entre o ducto cístico e o colédoco, para obter a VCS com segurança. A retração lateral e inferior da bolsa de Hartmann geralmente é obtida com as pinças inseridas através das duas portas laterais de 5 mm. Técnicas alternativas, como redução do número de portas ou dispositivos menores/alternativos, podem criar desafios técnicos relacionados à triangulação.¹³

Segundo Gupta e Jain¹⁴, na Índia, o conceito de cultura de colecistectomia segura foi recentemente introduzido, com o objetivo de educar os cirurgiões e informá-los sobre os princípios básicos da realização de uma CL segura. Para se alcançar essa segurança, foram enumerados os seguintes aspectos para uma colecistectomia segura: (I) Conhecimento aprofundado de anatomia cirurgicamente relevante (pontos de referência anatômicos e variações anatômicas); (II) Identificação de fatores preditivos de uma colecistectomia difícil; (III) Compreensão e execução da técnica correta que inclui: Exposição/exibição correta do triângulo de Calot na preparação da dissecção; Uso criterioso de fontes de energia; Alcançar a VCS; Lembrando armadilhas de erro; (IV) Estratégias para lidar com uma situação difícil: Regras de parada; Segunda opinião/assistência cirúrgica; Uso de imagens intraoperatórias para esclarecer a anatomia; Procedimentos de resgate (por exemplo, colecistectomia subtotal); e (V) Documentação – todo procedimento, inclusive a VCS, deve ser descrito no relatório operatório. E, de todas essas recomendações, a abordagem VCS é reconhecida como o método mais eficaz de prevenção de LIVB. Assim, o cirurgião deve se esforçar para incorporar a VCS na prática rotineira da CL, na tentativa de reduzir a incidência de LIVB.

Porém, a VCS ainda não é universalmente utilizada por cirurgiões e/ou ensinada aos residentes de cirurgia,⁵ o que se trata de um equívoco, visto que a prevenção é sempre a melhor estratégia.¹⁴ Inclusive, tem sido relatado que as LIVB, em especial as lesões do colédoco, são mais comuns durante a curva de aprendizado precoce na CL. Assim, o uso do VCS poderia ser de maior importância para estagiários e residentes. Neste cenário, o estagiário ou residente deve garantir a VCS, e o cirurgião supervisor deve confirmá-la antes que o ducto cístico e a artéria cística sejam ligados.¹

DISCUSSÃO

Agora que esse estudo já apresentou o impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes que sofrem algum tipo LIVB e explicou critérios propostos pela VCS e sua importância para a segurança do procedimento, passa-se a apresentar ao leitor os exemplos encontrados na literatura que mostram, na prática, a efetividade da aplicação da VCS durante a CL, apontando seus benefícios.

Um desses estudos é o de Giménez et al.⁶, que fizeram uma avaliação sobre a conscientização da VCS entre cirurgiões. Para isso, foi feita uma pesquisa on-line anônima, que

obteve resposta de 446 profissionais, sobre suas práticas rotineiras durante a colecistectomia e seu conhecimento da VCS. Entre os respondentes, 21,8% identificaram corretamente os elementos da VCS, e 24,8% afirmaram conhecê-la. A porcentagem dos que relataram ocorrência de LIVB foi maior entre aqueles que identificaram os elementos da VCS incorretamente. Os autores concluíram que a porcentagem de cirurgiões que identificaram corretamente a VCS foi baixa, mesmo entre os que afirmaram conhecê-la. Aqueles que identificaram corretamente as etapas da VCS relataram menores ocorrência de LIVB.

Pesquisa semelhante foi realizada por Santos Filho et al.⁴, com 68 cirurgiões, sendo constatado que 56 deles (82,4%) realizavam CL rotineiramente e 28 (42,4%) praticamente só realizavam o procedimento por vídeo. Ao serem questionados sobre LIVB, 26 (38,2%) dos respondentes afirmaram já ter tido tal evento durante sua prática e apenas 36 (52,9%) confirmaram conhecer a VCS. Em conclusão, os autores alegam que porcentagem de cirurgiões que identificaram de forma precisa os elementos da VCS foi baixa e os mesmos foram os que apresentaram maior ocorrência de LIVB.

Em outro estudo, Chen et al.⁵, elaboraram um currículo piloto sobre colecistectomia segura, no intuito de demonstrar que as intervenções educacionais podem melhorar a adesão dos residentes e o reconhecimento da importância em realizar a VCS durante a CL. O programa piloto foi aplicado a 43 residentes de cirurgia geral do Thomas Jefferson University Hospital, na Filadélfia, EUA, que foram estudados prospectivamente. Os resultados do estudo comprovaram que a combinação da capacitação educacional focada com tempo limite intraoperatório melhorou significativamente os escores de VCS e o conhecimento durante a CL na instituição. Além disso, os residentes concordaram fortemente que a educação da VCS deveria ser incluída no currículo da residência em cirurgia geral, pois após a intervenção se tornaram mais confortáveis com suas habilidades de CL.

Nessa mesma linha de pesquisa, Nakazato et al.¹¹ avaliaram a participação em um Currículo VCS Seguro estruturado para cirurgiões que realizam CL, em um sistema de saúde regional nos EUA. Os resultados demonstraram que os cirurgiões aumentaram sua confiança e frequência na obtenção da VCS durante a CL, com melhora significativa na identificação correta das estruturas. Diante disso, os pesquisadores recomendam que o Currículo VCS Seguro estruturado seja considerado para uso generalizado, a fim de aumentar a qualidade e a frequência do alcance da VCS em CL.

Nos EUA, Stefanidis et al.³ avaliaram a adesão de cirurgiões praticantes aos critérios de VCS durante a CL e o impacto de uma intervenção de treinamento na identificação da VCS. De acordo com a avaliação dos autores, antes da intervenção, os critérios de VCS não eram utilizados rotineiramente pela maioria dos cirurgiões participantes. Além disso, um quarto daqueles que alegaram utilizar a VCS a faziam de forma inadequada. Todos os cirurgiões que participaram do treinamento apresentaram melhora significativa durante a pós-avaliação. Esses achados sugerem que a educação dos cirurgiões praticantes na aplicação da VCS durante a CL pode resultar em maior implementação e qualidade da VCS.

Kara e Kalayci²⁰ identificaram que uma inflamação significativa da região; dissecação

inadequada do triângulo de Calot por aderências fibróticas; e aderências por cirurgia prévia foram os três principais motivos que levaram a conversão de um CL para colecistectomias abertas, em seu estudo. Os autores informam que durante a operação, é fundamental fazer uso da VCS, que é realizada por eles rotineiramente em cada CL, mas que diante dessas complicações, não deve haver hesitação em converter para cirurgia aberta, se necessário. Pois é justamente o uso da VCS que irá demonstrar a não visibilidade adequada das estruturas para uma intervenção laparoscópica, sendo importante converter para a cirurgia aberta, evitando uma LIVB.

Complementando essa informação, o estudo de Manatakis et al.²¹ fez uma auditoria em 1.226 CL, a fim de determinar a taxa de viabilidade da VCS e explorar alternativas seguras de resgate, quando a VCS não pode ser obtida. A VCS foi viável na grande maioria dos casos (1.128 casos, 92,0%), enquanto os demais foram submetidos a técnicas de resgate, comobail-out, colecistectomia subtotal, colecistectomia fundus-first e colecistostomia tubular. A taxa de conversão geral foi de 2,7% (33 em 1.226 casos). No pós-operatório, 10 pacientes (0,82%) desenvolveram um vazamento de bile tipo A, mas não foram observadas LIVB maiores (tipos B-E), tanto com VCS quanto com as técnicas de resgate. Portanto, pode-se concluir que a VCS e as alternativas de resgate se complementam na prevenção de grandes LIVB e devem pertencer ao arsenal de todo cirurgião moderno.

Na Itália, um estudo multicêntrico realizado por Sgaramella et al.² comprovou, após analisar os dados de 604 pacientes, submetidos à CL em 30 departamentos cirúrgicos, que os critérios da VCS são os mais seguros para reconhecer os elementos do triângulo de Calot e, se realizada corretamente, impacta significativamente na prevenção de complicações intraoperatórias. Sendo assim, recomendam que programas educacionais adicionais sobre a aplicação correta da VCS na prática clínica sejam incluídos, para evitar condições extremas relacionadas à LIVB, que possam exigir procedimentos adicionais.

Importa destacar aqui que em uma conferência de recomendação, realizada por especialistas em cirurgia hepatobiliar e pancreática do Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif (IRCAD), na França, para identificar fatores associados a eventos adversos durante a CL, com o objetivo de obter recomendações de especialistas para a redução de lesões biliares e vasculares, o maior consenso foi alcançado sobre a importância do VCS. Os principais tópicos incluíram exposição do campo operatório, uso adequado do dispositivo de energia, estabelecimento da VCS, imagem pré-operatória sistemática, colangiografia e técnicas alternativas, papel da colecistectomia parcial e em cúpula (fundus-first).¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como pode ser visto ao longo desse trabalho, a VCS é essencial para fornecer maior segurança na realização da CL, minimizando possíveis iatrogenias que viriam a causar grandes transtornos aos pacientes e ao sistema de saúde. As morbidades que podem ser provocadas aos pacientes por erros na aplicação da técnica são devastadoras, muitas vezes exigindo novas e mais invasivas cirurgias, com risco inclusive de óbito devido às complicações causadas.

Vários estudos aqui analisados comprovaram que a aplicação dos critérios da VCS reduz as ocorrências de LIVB, fornece maior segurança ao cirurgião e ao paciente e diminui os custos em saúde. Portanto, é fundamental que as escolas de medicina e os programas de residência incluam em seus currículos a VCS, enfatizando a importância de sua aplicação durante a CL.

Por outro lado, a VCS não deve ser vista e aplicada isoladamente, mas sim como um elemento essencial em um conjunto de outras medidas direcionadas para formar uma cultura de segurança em CL, na qual outros elementos também devem fazer parte, em especial as técnicas de resgate, pois quando mesmo após a aplicação da VCS não se consegue uma boa visibilidade do triângulo de Calot e das estruturas envolvidas, é preciso modificar a abordagem para não insistir no risco e causar uma LIVB.

REFERÊNCIAS

1. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-Pérez A, Romeo OM, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg.* 2021 Jun 10;16(1):30.
2. Sgaramella LI, Gurrado A, Pasculli A, de Angelis N, Memeo R, Prete FP, et al. The critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy: Strasberg Yes or No? An Italian Multicentre study. *SurgEndosc.* 2021 Jul;35(7):3698-3708.
3. Stefanidis D, Chintalapudi N, Anderson-Montoya B, Oommen B, Tobben D, Pimentel M. How often do surgeons obtain the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy? *SurgEndosc.* 2017 Jan;31(1):142-146.
4. Santos Filho CAM, Santos MP, Santos RS. Análise da visão crítica de segurança e sua relação com lesões de vias biliares. *Braz. J. Hea. Rev.* 2020;3(2):2563-2573.
5. Chen CB, Palazzo F, Doane SM, Winter JM, Lavu H, Chojnacki KA, et al. Utilization and recognition of the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy: a pilot study from an academic medical center. *SurgEndosc.* 2017 Apr;31(4):1627-1635.
6. Giménez ME, Houghton EJ, Zeledón ME, Palermo M, Acquafresca P, Finger C, Serra E. Visão crítica de segurança previne lesões biliares? Análise de um levantamento. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1380.
7. Garcés-Albir M, Martí-Fernández R, Martínez-Fernández G, Peña-Aldea A, Muñoz-Fornier E, Sanchiz-Soler V, et al. Utilidad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones iatrogénicas de vía biliar tras colecistectomía. *RevEspEnferm Dig* 2019; 111(9):690-695.
8. Cohen JT, Charpentier KP, Beard RE. An update on iatrogenic biliary injuries: Identification, classification, and management. *Surg Clin North Am.* 2019 Apr;99(2):283-299.
9. Pesce A, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *ClinExpGastroenterol.* 2019 Mar 6;12:121-128.
10. Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, Ignatavicius P, Gulbinas A, Barauskas G, et al. Long-term impact of iatrogenic bile duct injury. *Dig Surg.* 2020;37(1):10-21.

11. Nakazato T, Su B, Novak S, Deal SB, Kuchta K, Ujiki M. Improving attainment of the critical view of safety during laparoscopic cholecystectomy. *SurgEndosc.* 2020 Sep;34(9):4115-4123.
12. Strasberg SM, Brunt LM. The criticalviewofsafety: Why it isnottheonlymethodofductalidentificationwithinthestandardofcareinlaparoscopiccholecystectomy. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):464-465.
13. Conrad C, Wakabayashi G, Asbun HJ, Dallemagne B, Demartines N, Diana M, et al. IRCAD recommendationon safe laparoscopiccholecystectomy. *J HepatobiliaryPancreatSci.* 2017 Nov;24(11):603-615.
14. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J GastrointestSurg.* 2019 Feb 27;11(2):62-84.
15. Limaylla-Vega H, Vega-Gonzales E. Lesiones iatrogénicas de las vías biliares. *RevGastroenterolPeru.* 2017;37(4):350-356.
16. Barrett M, Asbun HJ, Chien HL, Brunt LM, Telem DA. Bile ductinjuryandmorbidityfollowingcholecystectomy: a need for improvement. *SurgEndosc.* 2018 Apr;32(4):1683-1688.
17. Díaz-Martínez J, Chapa-Azuela O, Roldan-García JA, Flores-Rangel GA. Bile duct injuries aftercholecystectomy, analysisofconstantrisk. *Ann HepatobiliaryPancreatSurg.* 2020 May 31;24(2):150-155.
18. Gupta V, Gupta A, Yadav TD, Mittal BR, Kochhar R. Post-cholecystectomy acute injury: What can go wrong? *Ann HepatobiliaryPancreatSurg.* 2019 May;23(2):138-144.
19. Fong ZV, Pitt HA, Strasberg SM, Loehrer AP, Sicklick JK, Talamini MA, et al. Diminishedsurvival in patientswith bile leakandductalinjury: Management strategyandoutcomes. *J Am Coll Surg.* 2018 Apr;226(4):568-576.e1.
20. Kara Y, Kalayci MU. Laparoscopic to open cholecystectomy: The riskfactorsandthereasons; a retrospectiveanalysisof 1950 cases of a single tertiary center. *SurgLaparoscEndoscPercutan Tech.* 2020 Apr;30(2):192-195.
21. Manatakis DK, Papageorgiou D, Antonopoulou MI, Stamos N, Agalinos C, Ivros N, et al. Ten-yearauditof safe bail-outalternativestothe criticalviewofsafety in laparoscopiccholecystectomy. *World J Surg.* 2019 Nov;43(11):2728-2733.

REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO EM CRIANÇAS E A PROFILAXIA ANTIBIÓTICA CONTÍNUA

PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN AND CONTINUOUS ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS.

Aretusa A. Reis¹; Renato Barbosa²

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor da Faculdade de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: O Refluxo Vesicoureteral (RVU) primário tem origem congênita e caracteriza-se pelo fluxo retrógrado da urina para o trato urinário superior, sendo a principal causa de infecção urinária de repetição no paciente pediátrico. O diagnóstico e a classificação do RVU são feitos por meio da uretrocistografia miccional. A profilaxia antibiótica contínua (PAC) é o tratamento inicial para a criança com RVU com propósito de prevenir ITU recorrentes e danos renais. **Objetivos:** Descrever o método de diagnóstico do refluxo vesicoureteral primário e avaliar a eficácia do uso da PAC na prevenção da ITU recorrente. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa baseada no Manual de Uropediatria e publicações indexadas nas bases de dados do MEDLINE/PubMed®, Cochrane Library, BVS/Lilacs, Elsevier, JAMA e no portal de periódicos EBSCOhost, no período compreendido entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021, sem restrições de idioma. **Resultados:** A uretrocistografia miccional é o método de eleição usado para o diagnóstico do RVU. Embora haja controversas entre pesquisadores, a American Urological Association e a Diretriz Brasileira de Urologia, recomendam a profilaxia antibiótica contínua no manejo inicial do RVU primário, visando a prevenção de ITU recorrente. **Conclusão:** Apesar de seus aspectos negativos a uretrocistografia miccional continua a ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico do RVU. Em relação a profilaxia antibiótica contínua, são sugeridos novos ensaios clínicos randomizados e controlados para que se obtenha evidências robustas acerca da eficácia da PAC na prevenção de ITU. **Palavras-chave:** Refluxo Vesicoureteral; Diagnóstico; Tratamento; Criança; Infecção do trato urinário; Antibioticoprofilaxia.

ABSTRACT

Introduction: Primary Vesicoureteral Reflux (VUR) has a congenital origin and is characterized by the retrograde flow of urine to the upper urinary tract, being the main cause of

recurrent urinary tract infection in pediatric patients. The diagnosis and classification of VUR is made by means of voiding cystourethrography. Continuous antibiotic prophylaxis (CAP) is the initial treatment for children with VUR to prevent recurrent UTIs and kidney damage. **Aims:** To describe the method of diagnosing primary vesicoureteral reflux and to evaluate the effectiveness of using CAP in the prevention of recurrent UTI. **Methods:** This is a narrative review based on the Pediatric Uropediatrics Manual and publications indexed in the MEDLINE/PubMed®, Cochrane Library, BVS/Lilacs, Elsevier, JAMA databases and in the EBSCOhost in journal portal, in the period between January of 2010 at December 2021, no language restrictions. **Results:** Urinary cystourethrography is the method of choice used for the diagnosis of VUR. Although there are controversies among researchers, the American Urological Association and the Brazilian Urology Guideline recommend continuous antibiotic prophylaxis in the initial management of primary VUR, aiming at the prevention of recurrent UTI. **Conclusion:** Despite its negative aspects, voiding cystourethrography continues to be considered the gold standard for the diagnosis of VUR. Regarding continuous antibiotic prophylaxis, new randomized controlled trials are suggested to obtain robust evidence on the efficacy of CAP in the prevention of UTI. **Keywords:** Vesicoureteral Reflux; Diagnosis; Treatment; Child; Urinary tract infection; Antibiotic prophylaxis.

INTRODUÇÃO

O Refluxo Vesicoureteral (RVU) consiste na passagem retrógrada do fluxo de urina acumulado da bexiga para o trato urinário superior. O RVU pode ser classificado em primário ou secundário. O primário é a malformação mais comum do trato urinário e está relacionado com a anomalia congênita da junção ureterovesical, com tendência a regredir com o crescimento da criança e predispor a ITU de repetição, enquanto o refluxo secundário deve-se às anormalidades funcionais e obstruções anatômicas (por exemplo, disfunção vesical, bexiga neurogênica, válvula de uretra posterior)¹. O RVU é a malformação urológica mais comum na idade pediátrica com prevalência de 1% em recém-nascidos, 15% em neonatos com hidronefrose e 30-50% em crianças com infecção do trato urinário (ITU)². O RVU é frequentemente diagnosticado durante a investigação de ITU, ou em pacientes assintomáticos durante a avaliação pós-natal para hidronefrose³.

Na maioria dos casos o RVU primário tem resolução espontânea e ocorre principalmente em pacientes que possuem refluxo de baixo grau e nas crianças com pouca idade devido ao crescimento e a maturação de suas estruturas anatômicas urinárias. A ITU febril pode ser o primeiro sinal de RVU sobretudo nos primeiros dois anos de vida da criança⁴.

Segundo o Manual de Uropediatria (2019), crianças com quadro de Infecção Urinária Alta (Pielonefrite), necessitam de investigação por método de imagem à procura de más formações, tendo a principal o RVU.

Tal necessidade explica-se pelo fato de que, ITUs de repetição podem conduzir a perda da função renal, conhecidas como cicatriz renal, um dano permanente e irreversível da função renal⁵. O padrão ouro para o diagnóstico de RVU é realizado por meio da uretrocistografia miccional

(CUM), exame recomendado pela American Urological Association (AUA - EUA) após a primeira infecção febril em lactentes⁶.

O tratamento do Refluxo Vesicoureteral visa prevenir novos episódios de ITU e consequentemente os danos renais. Entre as opções de tratamento do RVU encontramos a terapia conservadora, injeção endoscópica e intervenção cirúrgica⁷. O tratamento inicial baseia-se no uso diário de profilaxia antibiótica contínua (PAC) de baixa dosagem, com intuito manter a urina estéril e atenuar o risco de infecção retrógrada do trato urinário. A abordagem terapêutica também tem por objetivo oferecer mais tempo para que o quadro de RVU se resolva espontaneamente⁸. Ainda que existam controvérsias sobre a eficácia da PAC em crianças com RVU, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) indica o uso da PAC em crianças que não tem controle esfíncteriano com qualquer grau de refluxo (lactente); crianças com disfunção vesical e intestinal (DVI) com qualquer grau de refluxo e nos refluxos de alto grau (III, IV e V)⁵.

Etiopatogenia do refluxo vesicoureteral primário

O refluxo vesicoureteral é uma anomalia urológica que consiste no fluxo retrógrado de urina da bexiga para o ureter e o rim, essa falha sobrevém da imaturidade do mecanismo antirrefluxo, ou defeitos, decorrentes de anormalidades anatômicas ou funcionais⁹.

Existem dois tipos de refluxo vesicoureteral - o primário e o secundário. O refluxo de etiologia primária é mais frequente no sexo masculino quando diagnosticado no período pré-natal ou neonatal e presume-se que sua origem venha da alteração anatômica e incompetência da junção uretrovesical (JVU). Normalmente ocorre em crianças com o segmento ureteral intravesical encurtado, tendo resolução espontânea na maioria dos casos durante o crescimento da criança, a bexiga irá crescer e o trajeto intramural do ureter aumentará de tamanho melhorando a atividade do mecanismo antirrefluxo da junção ureterovesical^{1,10}. O comprimento do ureter intramural é muito importante na prevenção do RVU. Nas crianças com a JVU anômalas o comprimento-diâmetro do ureter é de 1,4:1, enquanto nas crianças sem RVU há uma relação de 5:1 entre o comprimento e o seu diâmetro¹¹.

Há evidências de que o RVU primário tenha predisposição genética, com prevalência de 27,4% entre irmãos e taxa de 80% de concordância em gêmeos homozigotos, assim como prevalência de 35,7% em filhos dos pais com RVU. Os genes que predisõem o RVU ainda são desconhecidos, contudo, acredita-se que haja uma transmissão autossômica dominante¹⁰.

Diagnóstico e classificação

O RVU é uma patologia com poucos sinais clínicos, por esse motivo, normalmente o diagnóstico é feito após um episódio de infecção do trato urinário confirmada, ou em crianças que apresentam anormalidades na vida fetal - dilatações pélvicas e/ou ureterais que são percebidas durante a ultrassonografia realizadas no pré-natal^{10,12}.

A cisturografia miccional é o exame padrão ouro para o diagnóstico do RVU, essa modalidade oferece o estudo da dinâmica miccional e da anatomia da uretra e da bexiga, possibilitando não apenas diagnosticar, mas também classificar o grau do refluxo de acordo com o International Reflux Study in Children System. O RVU pode ter caráter intermitente e pode não ser detectado no momento do exame, portanto o exame deve ser feito com acompanhamento

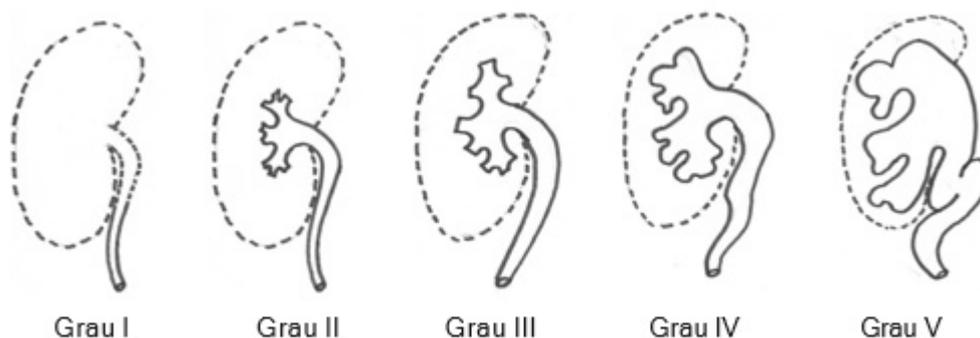
fluoroscópico e com a realização de até três ciclos de enchimento vesical. Recomenda-se também que o exame seja realizado na inexistência de infecção urinária e em uso de antibiótico, ou seja, é importante garantir a esterilidade da urina antes do procedimento^{5,9}.

A CUM é um exame invasivo devido a necessidade de cateterismo vesical, ao possível risco de indução a infecção e a exposição à radiação, portanto seu uso deve ser ponderado adequadamente com o histórico do paciente^{1,10}.

Segundo o Manual de Uropediatria (2019), a CUM deve ser realizada em crianças (lactentes) que apresentam ITU febril recorrente e/ou em achados de alteração do trato urinário encontrados na ultrassonografia. Já nas crianças mais velhas e com ITU afebril a CUM é indicada pelo fato delas terem maior chance de apresentar disfunção do trato urinário inferior. A CUM será indicada também para os recém-nascidos com antecedentes de hidronefrose pré-natal grau III e IV, sinais de hidronefrose associada a duplicidade completa ou incompleta do sistema pieloureteral, ureteroceles, dilatação ureteral e alterações vesicais⁵.

A uretrocistografia miccional permite classificar o RVU de acordo com o International Reflux Study Committee (Figura 1). Conforme esse sistema, o RVU pode ser graduado em cinco graus, sendo o grau I o mais leve e o grau V o mais grave⁴: Grau I: refluxo alcança somente o ureter; Grau II: alcança ureter e pelve, mas não causa dilatação; Grau III: causa dilatação leve; Grau IV: causa dilatação moderada, fôrnices arredondados; Grau V: dilatação grave, ureter tortuoso, papilas obliteradas.

Figura 1. Classificação do Estudo Internacional de Refluxo Vesicoureteral



As linhas sólidas no ureter indicam a extensão do refluxo. Fonte: Thergaonkar¹³.

Este sistema de classificação nos orienta para uma abordagem terapêutica adequada, visto que os refluxos de menor grau tem maior chance de resolução espontânea e de tratamentos conservadores com a profilaxia antimicrobiana¹².

Antibioticoprofilaxia no tratamento do Refluxo vesicoureteral

A profilaxia antibiótica contínua (PAC) é a opção inicial para o tratamento das crianças com RVU, essa terapia tem a finalidade de evitar episódios de ITUs recorrentes e consequentemente cicatrizes renais. O uso de antibióticos em baixas doses baseia-se no princípio que o RVU pode resolver espontaneamente nos primeiros 4-5 anos de vida da criança, pelo fato da maturação anatômica das estruturas urinárias serem maiores durante esses anos. Em torno de 80% dos casos de RVU de grau I - II e cerca de 30-50% dos RVU de grau III - IV apresentam resolução espontânea

durante os primeiros anos de vida^{8, 14, 15}. A autorresolução do RVU depende da idade do paciente, sexo, grau de RVU, lateralidade do refluxo, a existência de disfunção vesical e intestinal^{7, 8, 14}.

Até o presente momento o uso da PAC é baseado em estudos multicêntricos e randomizados que demonstram que a profilaxia antimicrobiana é eficaz na redução de episódios de ITU, mas parece não interferir no aparecimento de novas cicatrizes. A Sociedade Brasileira de Urologia recomenda o uso da PAC em lactentes e crianças que ainda não concluíram o treinamento esfinteriano e que apresentam RVU de grau III ou superior, e nas crianças com RVU de grau I e II⁵.

Ao iniciar o tratamento com a PAC, a posologia da medicação deverá ser adequada de acordo com a faixa etária da criança e ao padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos da população da região que ela vive. A dose do antibiótico a ser administrado deverá ser ajustada periodicamente, de acordo com ganho de peso da criança, e deverá ficar entre 20 e 50% da dose terapêutica. O medicamento de escolha em lactentes são a cefalexina ou amoxicilina devido a disponibilidade e segurança dessas medicações. A partir dos 6 meses de idade as opções seriam cefalexina, amoxicilina, sulfametoxazol/trimetoprim (SMX-TMP), nitrofurantoina ou ácido nalidíxico. E em crianças com menos de 2 meses o uso de sulfametoxazol e nitrofurantoina são contraindicados devido a imaturidade hepática^{5, 8}. A droga de escolha geralmente é segura, bem tolerada e seus efeitos colaterais são de baixa gravidade (vômitos, náuseas e reações cutâneas). A baixa adesão a profilaxia longa e continuada pode levar ao aumento da resistência antimicrobiana na microbiota intestinal e orofaríngea⁴.

Com base nos estudos sobre a PAC e RVU observa-se que não há um consenso claro sobre o momento da descontinuação da profilaxia antimicrobiana.

Alguns estudos sugerem fazer a CUM, com intervalo de no mínimo um ano, se o RVU não for detectado após o exame de imagem, a profilaxia pode ser descontinuada. Outra opção seria parar com a PAC em crianças que já tem autonomia esfinteriana e que não apresente sintomas de disfunção vesico intestinal. Já em crianças em uso de PAC e com episódios novos de ITU será válida a indicação do tratamento cirúrgico⁵.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever o método de diagnóstico do refluxo vesicoureteral e abordar as recentes evidências encontradas na literatura médica acerca da eficácia do uso da PAC na prevenção de ITU em crianças.

Secundários:

- Descrever o método diagnóstico do RVU;
- Identificar o tratamento inicial do RVU primário;
- Avaliar a eficácia do uso da PAC na prevenção de ITU recorrentes em crianças com RVU.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com base no Manual de Uropediatria - Guia para Pediatras e artigos. Foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), COCHRANE library, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Elsevier (ClinicalKey), JAMA e o portal de periódicos EBSCOhost. Para seleção dos artigos, foram definidos como critérios de inclusão, artigos publicados entre 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2021, sem restrições quanto ao idioma. Como critérios de exclusão: RVU secundário, crianças com ITU sem RVU e RVU em adultos. Foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: “Vesicoureteral Reflux”, “Diagnosis of Vesicoureteral Reflux”, “Vesicoureteral Reflux Treatment”, “Vesicoureteral Reflux Children”, “Urinary Tract Infection”, “Vesicoureteral reflux”, “Antibiotics Propylaxis”.

Foi realizada uma revisão de trabalhos publicados sobre RVU, com texto completo, resultando no total de 2.206 artigos. Desta pesquisa, 521 estudos foram excluídos, por não abordar RVU em crianças.

Para a realização deste trabalho foram selecionados 22 documentos incluindo o Manual da Sociedade Brasileira de Urologia, os quais encontram-se sintetizados no quadro abaixo:

Quadro 1. Estudos selecionados

Autor(es)/Ano	Título	Síntese do estudo
Lee T, Park JM. (2017).	Vesicoureteral Reflux and Continuous Prophylactic Antibiotics.	O estudo destaca os resultados do RIVUR e discute como a PAC impactou no manejo do RVU.
Ntoulia A, Aguirre Pascual, E, Back SJ, Bellah RD, Beltrán Salazar VP, Chan P, et al. (2021).	Contrast-Enhanced Voiding Urosonography part 1: Vesicoureteral Reflux Evaluation.	Descreve a experiência do uso da urossonografia miccional com contraste para avaliação do RVU.
VanDeVoorde RG. (2020)	Vesicoureteral Reflux: Special Considerations and Specific Populations	Revisão sobre as abordagens do refluxo vesicoureteral.
Teixeira CBB, Cançado MA de P, Carvalhaes JT de A (2014).	Refluxo Vesicoureteral primário na infância: tratamento conservador versus intervenção cirúrgica.	Análise dos prontuários de pacientes com RVU e ITU na Universidade Federal de São Paulo. Avaliou os casos que tiveram cura com o tratamento conservador e os que necessitaram da intervenção cirúrgica.

Calado A, Rondon AV, Netto JMB, Bresolin NL, Martins R, Barroso Jr U. (2019)	Uropediatria: Guia para Pediatras	Diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia sobre o manejo do RVU nas crianças.
Garin EH. (2019)	Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials?	Revisão dos ensaios clínicos randomizados sobre o RVU nos últimos 12 anos.
Sarhan O, Helaly AE, Al Otay AA, Ghanbar MA, Nakshabandi Z, Kawai FA (2020).	Critical analysis of the outcome of primary unilateral vesicoureteral reflux in a medium volume center.	Avaliaram os fatores de risco que afetam a resolução do RVU unilateral primário sob o tratamento conservador.
Blais AS, Bolduc, S, Moore K (2017).	Refluxo vesicoureteral: da profilaxia à cirurgia	Revisão dos tratamentos para RVU.
Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. (2020).	Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux.	Diretriz da Sociedade Japonesa de Urologia Pediátrica, criada com objetivo de auxiliar o médico no manejo do refluxo vesicoureteral.
Garrote Molpeceres R, Sánchez-Abuín A, Arroyo Alonso V, Gómez Beltrán OD, Molina Vázquez ME, Aguilar Cuesta R. (2019).	Importancia del reflujo vesicoureteral en Pediatría. Seguimiento conjunto del paciente entre Nefrología y Cirugía Pediátrica	Discute sobre as atualizações do RVU na nefrologia infantil. Analisa a importância de fazer o diagnóstico e o tratamento individualizado do RVU com base no risco de desenvolver doença renal crônica.
Hickling DR, Sun TT, Wu XR (2015)	Anatomia e fisiologia do trato urinário: relação com a defesa do hospedeiro e a infecção microbiana.	O artigo descreve sobre a anatomia e fisiologia básicas do trato urinário enfatizando as anormalidades estruturais e funcionais que predisõem o trato urinário a infecções microbianas.
Bastos Netto JM, Rondon AV, Machado MG, Zerati Filho M, Nascimento RLP, Correa Lima SV, et al. (2020)	Brazilian consensus on vesicoureteral reflux-recommendations for clinical practice	Estudo feito após a elaboração da Diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia sobre o RVU. Fornece orientação prática de como avaliar e tratar o RVU.

Thergaonkar RW, Hari P. (2020).	Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux	Estudo baseado nas Diretrizes atuais da Sociedade Indiana de Nefrologia e estudos randomizados com pretensão de discutir a gestão da ITU, bem como RVU.
Edwards A, Peters CA (2019).	Managing vesicoureteral reflux in children: making sense of all the data	Artigo de revisão que avaliou algumas diretrizes e estudos sobre o manejo do RVU.
Hajiyev P, Burgu B. (2017)	Contemporary management of vesicoureteral reflux	Aborda as principais evidências na literatura sobre o manejo atual e contemporâneo do RVU, discute sobre a PAC e técnicas cirúrgicas.
Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. (2016)	Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial.	Avaliaram o papel da profilaxia antimicrobiana na prevenção de infecções recorrentes do trato urinário e cicatrizes renais em crianças com refluxo vesicoureteral.
Mathews R, Mattoo T. (2015).	The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux—the RIVUR study outcomes	Destacou o resultado do estudo RIVUR sobre a eficácia da PAC na prevenção de infecção urinária diante o RVU.
Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. (2014).	Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux.	Evidenciou os resultados da profilaxia antibiótica encontrados no estudo RIVUR.
Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey R, et al. (2014).	Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial.	Revisão sobre os benefícios dos antibióticos de baixa dose a longo prazo na prevenção de ITU e danos renais em crianças com refluxo vesicoureteral primário.

Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, Routh JC. (2014).	Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia da PAC em crianças com refluxo vesicoureteral. Observou-se que a profilaxia contínua reduziu o risco de ITU, aumentou o risco de infecção por bactérias resistentes a antibióticos e não impactou na ocorrência de novas cicatrizes renais.
de Bessa J, Mrad FCdeC, Mendes EF, Bessa MC, Paschoalin VP, Tiraboschi RB, et al. (2015).	Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux.	Metanálise realizada comparando profilaxia antibiótica versus sem profilaxia ou placebo em crianças com refluxo vesicoureteral. A pesquisa apoia a utilização da PAC em todas as crianças com refluxo vesicoureteral, independentemente do grau de refluxo.
Williams G, Hodson EM, Craig JC. (2019).	Interventions for primary vesicoureteric reflux.	Metanálise no qual avaliou os benefícios e malefícios das opções de tratamento atualmente disponíveis para RVU primário.

Fonte: Autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos anos 70 foram feitos os primeiros estudos sobre o uso profilático prolongado de antibióticos na prevenção de ITU nas crianças com RVU apresentando resultados satisfatórios com o uso da terapia. Na década de 2000 vários estudos com limitações que incluía um pequeno número de amostras, pacientes sem RVU e falta de controle placebo, mostraram dúvidas em relação à eficácia da PAC e evidenciaram o aumento da resistência aos antibióticos e a não eficácia da PAC na redução da frequência de ITU. Em virtude dessas controversas foram feitos novos estudos multicêntricos e randomizados (PRIVENT e RIVUR) demonstrando a redução da recorrência de ITU com o uso de profilaxia antibiótica, e por conseguinte, o tratamento medicamentoso se tornou o método de escolha, sendo recomendado pela American Urological Association (AUA) e outras

diretrizes^{1,3}.

O PRIVENT é um estudo randomizado feito no ano de 2010 na Austrália, com 576 crianças de 0 a 18 anos, a maioria meninas, com idade média de 14 meses, 53% das crianças tinham RVU grau 3 ou superior. Enquanto algumas crianças receberam sulfametoxazol-trimetoprima (SMT-TMP), outras receberam o placebo. No final de um ano do estudo foi observado que o grupo que recebeu a profilaxia antibiótica teve uma diminuição de 6% na recorrência de ITU em relação ao grupo controlado por placebo, chegando à conclusão que existe diminuição do risco de recorrência de ITU em todos os grupos tratados com a PAC, independente do grau, sexo ou idade. Neste estudo não foram feitos exames de imagem do trato superior para verificar presença de cicatriz renal^{3,6,14}.

O maior estudo sobre o tema foi realizado nos Estados Unidos no ano de 2014, o Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR), este estudo veio abordar muitas limitações dos estudos anteriores. O RIVUR comparou 607 crianças de 12 a 71 meses de idade, em sua maioria meninas - representando 92% com refluxo grau I a IV, após a primeira ou segunda ITU febril ou sintomática. A maioria das crianças do estudo apresentaram refluxo de grau II e III e mais da metade apresentaram disfunção vesical e intestinal. As crianças foram divididas em as que receberam SMX-TMP e aquelas que receberam placebo. Após dois anos de acompanhamento, o estudo concluiu que o uso da profilaxia antibiótica reduziu o risco de recorrência de uma ITU febril ou sintomática em 50% em comparação com o placebo. Não evidenciando influencia no aparecimento de novas cicatrizes renais, uma vez que o estudo não foi criado para estudar a eficácia da PAC na prevenção de cicatrizes renais^{1,16,17,18}.

Tanto o estudo PRIVENT quanto o RIVUR permitiram provar a eficácia da PAC na prevenção de ITU recorrente em crianças, particularmente naquelas crianças com história de disfunção vesical e intestinal. Apesar desses estudos maiores mostrarem o benefício da PAC alguns estudos recentes ainda questionam a real contribuição dessa profilaxia no acompanhamento de crianças com RVU.

O estudo de Hari et al. (2014), randomizou 93 crianças (29 meninas e 62 meninos), de idades de 1 e 12 anos, com RVU de graus I a IV, com predomínio de graus mais elevados III ou IV. Um grupo de crianças recebeu SMT-TMP e o outro placebo. Após um ano de seguimento concluiu que o grupo sob antibioticoprofilaxia apresentou maior incidência de ITU, tendo um aumento absoluto de 14,8% de risco de ITU em relação ao grupo do placebo, o que não foi observado em relação a cicatriz renal^{3,19}.

Observa-se que no estudo de Hari a população predominante é do sexo masculino e a maioria das crianças possuíam RVU grau III e IV. Portanto se compararmos o estudo com estudos anteriores como o RIVUR verificaremos que há uma distinção nas populações dos estudos e no grau dos refluxos. Provavelmente seria esse o motivo dos resultados contrastantes entre os estudos anteriores e os atuais¹⁹.

No ano de 2014 a metanálise realizada por Wang et al. incluiu oito ensaios randomizados, dentre eles o PRIVENT e o RIVUR, e mostrou que a profilaxia foi eficaz na prevenção de ITU recorrente em crianças com RVU, não houve influencia no aparecimento de novas cicatrizes renais^{19,20}.

Em 2015, a metanálise de Bessa et al. comparou o uso da profilaxia antibiótica versus sem profilaxia ou placebo em crianças com refluxo vesicoureteral. As crianças foram separadas entre aquelas com refluxo vesicoureteral de graus I e II, e graus III e IV. O estudo concluiu que a profilaxia antibiótica é benéfica a todas as crianças com refluxo vesicoureteral, independentemente do grau de refluxo²¹.

Em 2019, a Cochrane realizou uma metanálise incluindo oito estudos comparando a antibioticoterapia de longa duração em baixa dose versus ausência de tratamento, quatro estudos relacionando a antiotico profilaxia e placebo, e sete estudos com antibióticos versus reimplantação cirúrgica dos ureteres associada a antibioterapia. A metanálise mostrou que o uso de antibióticos de longa duração em baixa dose em crianças com RVU pode fazer pouca ou nenhuma diferença no número de ITU de repetição sintomáticas e febris²².

Os estudos anteriores mostrando a eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção de ITU, combinados com os estudos recentes, podem resultar na distorção dos dados das metanálises futuras revelando que a PAC pode não fazer nenhuma diferença na prevenção de ITU nas crianças com RVU.

CONCLUSÕES

O manejo da criança com RVU continua a ser controverso, seja pelo fato do RVU primário apresentar alta taxa de resolução espontânea ou pela escassez de ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre a relevância da profilaxia antimicrobiana de longo prazo na prevenção de ITU recorrente.

Embora a quimioprofilaxia seja a opção mais frequente na abordagem da criança com RVU, novos estudos mostram que nem sempre esta terapia traz benefícios, sendo mais bem indicada nos refluxos de alto grau, ITU de repetição ou nos casos em que já exista dano renal instalado. A razão pela discordância entre os estudos prévios e os novos deve-se possivelmente a heterogeneidade entre as populações de estudo. Logo, novos estudos multicêntricos e randomizados são de grande valia para obter resultados mais expressivos sobre a eficácia da PAC na prevenção de ITU recorrentes. Elaborar uma estratificação do risco da criança com RVU seria conveniente para possibilitar a determinação do benefício da PAC na prevenção da ITU, considerando achados pré-natais, o grau de RVU, a história de ITU febril e fatores individuais da criança, como o sexo, idade, presença de bexiga intestinal e recorrências de ITUs.

No que diz respeito ao diagnóstico do RVU, a cistouretrografia miccional continua a ser o padrão ouro para o diagnóstico e classificação da gravidade do RVU. Este exame apresenta, porém, várias limitações, haja vista que é um procedimento que envolve cateterismo vesical e exposição a uma quantidade significativa de radiação. Portanto faz-se necessário o desenvolvimento de métodos menos invasivos, de menor risco, mais acessíveis, e que forneçam uma boa visualização anatômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee T, Park JM. Vesicoureteral Reflux and Continuous Prophylactic Antibiotics. *Investig Clin Urol* 2017; 58(Suppl 1): S32-7. doi:10.4111/icu.2017.58.S1.S32
2. Ntoulia A, Aguirre Pascual E, Back SJ, Bellah RD, Beltrán Salazar VP, Chan PKJ, et al. Contrast-Enhanced Voiding Urosonography, part 1: Vesicoureteral Reflux Evaluation. *Pediatr Radiol* 2021; 33(01): 17. doi: 10.1007/s00247-020-04906-8
3. VanDeVoorde RG. Vesicoureteral Reflux: Special Considerations and Specific Populations. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2020; 15: 275-82. doi.org/10.1007/S11884-020-00608-X
4. Teixeira CBB, Cançado MAdeP, Carvalhaes JTdeA. Refluxo Vesicoureteral primário na infância: tratamento conservador versus intervenção cirúrgica. *J. Braz Nephrol* 2014; 36(1): 10-17. doi: 10.5935/0101-2800.20140004
5. Calado A, Rondon AV, Netto JMB, Bresolin NL, Martins R, Barroso Jr U. *Uropediatria: guia para pediatras*. Rio de Janeiro; Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). 2019. Disponível em: https://portaldaurologia.org.br/medicos/pdf/livros/Manual_Uropediatria.pdf
6. Garin EH. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 1513–19. doi: 10.1007/s00467-018-4045-9.
7. Sarhan O, Helaly AE, Al Otay AA, Ghanbar MA, Nakshabandi Z, Kawai FA. Critical analysis of the outcome of primary unilateral vesicoureteral reflux in a medium volume center. *Afr J Urol* 2020; 26: 49. <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00058-1>.
8. Blais AS, Bolduc, S, Moore K. Refluxo vesicoureteral: da profilaxia à cirurgia. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(1-2S): S13-8. doi: 10.5489/cuaj.4342
9. Miyakita H, Hayashi Y, Mitsui T, Okawada M, Kinoshita Y, Kimata T, et al. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux. *Int J of Urol* 2020. doi: 10.1111 / iju.14223
10. Garrote Molpeceres R, Sánchez-Abuín A, Arroyo Alonso V, Gómez Beltrán OD, Molina Vázquez ME, Aguilar Cuesta R. Actualización en Nefrología infantil. Importancia del reflujo vesicoureteral en Pediatría. Seguimiento conjunto del paciente entre Nefrología y Cirugía Pediátrica. *Bol pediatr* 2019; 59(248): 98-107. Disponível em: http://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1563/BolPediatr2018_59_98-107.pdf
11. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomia e fisiologia do trato urinário: relação com a defesa do hospedeiro e a infecção microbiana. *Microbiol spect* 2015; 3(4). doi: 10.1128 / microbiolspec. UTI-0016-2012.
12. Bastos Netto JM, Rondon AV, Machado MG, Zerati Filho M, Nascimento RLP, Correa Lima SV, et al. Brazilian consensus on vesicoureteral reflux-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol* 2020; 46(4): 523-37. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0401>
13. Thergaonkar RW, Hari P. Current Management of Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. *Indian J Pediatr* 2020; 87: 625–32. doi: 10.1007/s12098-019-03099-9
14. Edwards A, Peters CA. Managing vesicoureteral reflux in children: making sense of all the data [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8 (F1000 Faculty Rev): 29. doi:10.12688/f1000research.16534.1

15. Hajiyev P, Burgu B. Contemporary management of vesicoureteral reflux. *Eur Urol Focus* 2017; 3(2-3): 181–8. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.08.012>
16. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al., & RIVUR Trial Investigators. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 54-61. doi: 10.2215/CJN.05210515
17. Mathews R, Mattoo T. The Role of Antimicrobial Prophylaxis in the Management of Children With Vesicoureteral Reflux—The RIVUR Study Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(4): 325-30. doi:10.1053/j.ackd.2015.04.002
18. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *NEJM* 2014; 370(25): 2367- 76. doi:10.1056/NEJMoa1401811
19. Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey R, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double- blind placebo-controlled trial. *Ped Nephrol* 2014; 30(3): 479-86. doi:10.1007/s00467-014-2943-z
20. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, Routh JC. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2014; 193: 963-9. doi:10.1016/j.juro.2014.08.112
21. Bessa J, Mrad FCdeC, Mendes EF, Bessa MC, Paschoalin VP, Tiraboschi RB, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol* 2015; 193(5 Suppl): 1772-7. doi: 10.1016/j.juro.2014.10.092.
22. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532

AMILOIDOSE CARDÍACA E SEU PAPEL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CARDIAC AMYLOIDOSIS AND ITS ROLE IN HEART FAILURE

Letícia B. Marcolan¹; Cristina M. Marcolan²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO; ² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pela deposição extracelular de substância amiloide, a qual pode ocasionar alterações estruturais e funcionais no tecido acometido. Evidências recentes sugerem que a amiloidose cardíaca (AC) é uma doença amplamente subdiagnosticada, podendo ser uma causa comum de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) no idoso. O diagnóstico precoce da doença, associado à caracterização do tipo de amiloidose e a uma terapêutica adequada, são fundamentais para uma evolução prognóstica favorável. **Objetivos:** Estabelecer a relação entre a Amiloidose e Insuficiência Cardíaca. **Métodos:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, em que foram usados 16 artigos publicados nos últimos 10 anos, encontrados nas bases de dados Lilacs, PubMed e na plataforma Scielo, em Inglês e Português. **Resultados:** Uma nova visão sobre a ICFEP é essencial, dado que é o fenótipo clínico mais prevalente da insuficiência cardíaca na população mundial, associado a piores evoluções. É importante salientar a possibilidade de grande parte dos pacientes com ICFEP apresentarem um quadro de amiloidose cardíaca não diagnosticada. **Conclusão:** Devemos aumentar a suspeição clínica de AC diante de casos de ICFEP em que os exames complementares demonstrem imagens compatíveis com o quadro de cardiomiopatia restritiva. Mesmo com muitos avanços no âmbito diagnóstico em relação à amiloidose cardíaca, ainda existem lacunas em torno desta patologia a serem elucidadas. **Descritores:** amiloidose cardíaca; amiloidose; insuficiência cardíaca; ecocardiografia.

ABSTRACT:

Introduction: Amyloidosis is a systemic disease characterized by the extracellular deposition of amyloid substance, which can cause structural and functional changes in the affected tissue. Recent evidence that cardiac amyloidosis is a largely underdiagnostic disease and may be a cause of preserved ejection (HFpEF) in the elderly. Early diagnosis of the disease associated with the characterization of the type of amyloidosis disease and adequate therapy are essential for a favorable prognosis. **Aims:** To establish a relationship between amyloidosis and heart failure. **Methods:** This work consists of a literature review, in which 16 articles published in the last 10 years were used,

found in Lilacs, PubMed and Scielo databases, in English and Portuguese. **Results:** A new view on HFpEF is essential, given that it is the most prevalent clinical phenotype of heart failure in the world population, associated with worse outcomes. It is important to emphasize the possibility that most patients with HFpEF present a picture of undiagnosed cardiac amyloidosis. **Conclusions:** We should increase the clinical suspicion of AC in cases of HFpEF in which complementary exams show images compatible with restrictive cardiomyopathy. Even with many advances in the diagnostic field in relation to cardiac amyloidosis, there are still gaps around this pathology to be elucidated. **Keywords:** cardiac amyloidosis; amyloidosis; heart failure; echocardiography.

INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença sistêmica caracterizada pela deposição extracelular de substância amiloide, a qual pode ocasionar alterações estruturais e funcionais no tecido acometido¹. Ocorre depósito tecidual de agregados fibrilares insolúveis, originados de proteínas com uma torção anômala. Essas proteínas assumem a forma beta pregueada pelo fenômeno de dobradura incorreta e apresentam a característica de se corar pelo vermelho-congo. A alteração do órgão acometido determina disfunções irreversíveis e progressivas^{2,3}. São descritos mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas, porém, apenas duas são responsáveis por 95% dos casos da amiloidose cardíaca: a amiloidose por cadeia leve (AL) e a amiloidose por transtirretina (ATTR). A primeira, amiloidose por cadeia leve (AL) está relacionada à produção de imunoglobulinas devido à discrasia de plasmócitos. A segunda, amiloidose por transtirretina (ATTR), é causada por alterações pós-transcricionais ligadas ao envelhecimento, em decorrência de uma proteína produzida pelo fígado, que transporta retinol e tiroxina. As incidências da AL e da ATTR têm aumentado significativamente com o surgimento de técnicas não invasivas de diagnóstico e tratamentos efetivos. O diagnóstico precoce associado à definição do tipo de amiloidose tem papel importante no prognóstico e na terapêutica da doença^{3,4}.

Biomarcadores cardíacos (troponinas e NT-proBNT) e métodos de imagem multimodalidade por técnicas ecocardiográficas atuais, como o strain, medicina nuclear e ressonância magnética cardíaca, vêm adquirindo maior valor em pacientes com amiloidose. Por se tratar de uma Cardiomiopatia Restritiva Infiltrativa, a amiloidose cardíaca apresenta o padrão de espessamento da parede ventricular, além de disfunção sistólica e diastólica, IC congestiva e distúrbios de condução⁵.

Evidências recentes sugerem que a amiloidose cardíaca é uma doença amplamente subdiagnosticada, podendo ser uma causa comum de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) no idoso³. A ICFEP representa mais da metade dos pacientes com insuficiência cardíaca e sua prevalência é maior no sexo feminino e com a progressão da idade^{6,7}. O diagnóstico precoce da doença associado à caracterização do tipo de amiloidose e a uma terapêutica adequada são fundamentais para uma evolução prognóstica favorável⁴. A abordagem desse tema é de grande relevância, uma vez que atualmente a amiloidose cardíaca é considerada uma doença rara e, com o aprimoramento dos métodos diagnósticos, vem sendo mostrado que tal doença é subestimada

como causa de doenças ou síndromes cardíacas comuns⁵.

OBJETIVO

Primário:

Estabelecer a relação entre a Amiloidose e a Insuficiência Cardíaca.

Secundário:

Revisar os achados diagnósticos sugestivos da Amiloidose Cardíaca, para possibilitar um diagnóstico precoce da doença.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática de literatura nas bases de dados da Latin American and Caribbean Health Science Literature (Lilacs), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como descritores foram utilizados “amiloidose cardíaca”, “amiloidose”, “insuficiência cardíaca”, “ecocardiografia”. Foram analisados artigos entre os anos de 2013 e 2022, nos idiomas Português e Inglês, sendo 16 artigos selecionados.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados artigos em que abordavam os descritores mencionados, dando preferência àqueles mais atuais, com abordagem mais completa e que apresentavam correlação entre os descritores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como supracitado, a Amiloidose Cardíaca (AC) é uma doença infiltrativa, localizada ou sistêmica, caracterizada pelo depósito de agregados de fibrilas insolúveis que perdem sua conformação, reconhecida como causa de cardiopatia restritiva, insuficiência cardíaca e polineuropatia. As manifestações clínicas da doença variam de acordo com o órgão de predomínio da deposição e o grau de acometimento, sendo estes indicadores do prognóstico^{2,4}.

A insuficiência cardíaca vem sendo apontada como um grande problema clínico e de saúde pública, que possui um espectro fenotípico variado. Está associada à alta mortalidade, morbidade e gastos em saúde, principalmente em pacientes com mais de 65 anos⁸. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa e heterogênea. Uma nova visão sobre a ICFEP é essencial, dado que é o fenótipo clínico mais prevalente da insuficiência cardíaca na população mundial, associado a piores evoluções. Tal fenótipo tem relação com idade avançada, sexo feminino, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e doença renal crônica^{2,9,10}.

É importante salientar a possibilidade de grande parte dos pacientes com ICFEP apresentarem um quadro de amiloidose cardíaca não diagnosticada. Segundo Simões et al. (2020)³, tal informação pode ser ratificada, uma vez que estudos de imagem recentes com pacientes diagnosticados com ICFEP, na ausência de hipertensão arterial e diabetes, evidenciam acúmulo de material amiloide no miocárdio. Além disso, também foi identificado material amiloide em

necropsias de pacientes portadores de insuficiência cardíaca². van Heerebeek e Paulus¹⁰ citam que a prevalência da ICFEP em relação à insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) está aumentando a uma taxa de cerca de 1% ao ano.

Achados Clínicos

Os órgãos mais frequentemente acometidos pela amiloidose são o coração e o rim ⁴.

A doença pode cursar com proteinúria importante, podendo atingir o limiar nefrótico, além de disfunção renal⁴.

No aparelho cardiovascular, os depósitos de substância amiloide no miocárdio e nos vasos sanguíneos causam disfunção diastólica, sistólica, além de isquemias e arritmias. Classicamente, a AC é descrita como um modelo de cardiomiopatia restritiva, IC direita, que cursa com ascite e posterior edema de membros inferiores associado à hepatoesplenomegalia ao exame físico. O edema pulmonar costuma ser pouco frequente. Uma das apresentações é a IC de fração de ejeção preservada e, de forma, mais rara, pode ocorrer cardiomiopatia hipertrófica septal^{2,4}.

A síncope desencadeada por hipotensão arterial, disautonomia e bradiarritmias é um relato comum nesta patologia, devido ao acometimento do Sistema Nervoso Autônomo².

A AC também pode manifestar-se simulando outras cardiopatias, sendo assim, deve ser considerada em pacientes que apresentam fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica, principalmente se iniciada após os 60 anos¹¹.

Diagnóstico

Com frequência, o diagnóstico de AC não é suscitado, mesmo em condições de cardiomiopatia restritiva. Devemos pensar em amiloidose diante de casos de ICFEP em que os exames complementares de imagem demonstrem uma cardiomiopatia infiltrativa. A suspeita clínica é de extrema importância, uma vez que, recentemente, casos de amiloidose senil em pacientes com ICFEP vem sendo descritos².

Na história clínica, devemos levantar a suspeita quando estivermos diante de um paciente com idade igual ou superior a 50 anos, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção maior ou igual a 50% e que não vem se beneficiando do tratamento convencional da IC. Porém, a amiloidose é uma doença de apresentação heterogênea e, em muitos casos, a presença de sintomas sistêmicos antecede em anos as manifestações cardíacas. Por isso, os clínicos devem apresentar alto grau de suspeição para possibilitar uma investigação diagnóstica adequada⁶.

Os sintomas sistêmicos associados à IC são a perda ponderal, neuropatias periféricas (síndrome do Túnel do Carpo) ou autonômicas (hipotensão postural ou síncope), além de síndrome nefrótica e hepatomegalia⁵.

Na presença de HVE desproporcional ao grau de hipertensão, além de sintomas sensitivo-motores prévios associados à sintomatologia de disautonomia, devemos aventar uma possível doença de depósito⁶.

Os principais diagnósticos a serem evocados diante de uma ICFEP associada ao aumento de espessura da parede ventricular são: a doença cardíaca hipertensiva, as doenças de depósito, incluindo a amiloidose cardíaca, e a cardiomiopatia hipertrófica. As cardiomiopatias restritivas são as formas menos comuns de doenças do miocárdio⁶.

Os pacientes que apresentam ecocardiograma sugestivo de amiloidose se beneficiam da solicitação de imunofixação de proteínas no sangue e urina e da pesquisa de cadeias leves⁴.

De acordo com Silva et al. (2020)⁴, com a multimodalidade é possível a diferenciação dos tipos de amiloidose precocemente, sem a necessidade de realização de biópsias.

O retardo no diagnóstico é a principal causa da redução da sobrevida dos pacientes portadores desta patologia². O diagnóstico correto é de suma importância, pois o tratamento da AC difere do tratamento de outras formas de IC e da cardiomiopatia hipertrófica⁶.

São considerados por Simões et al. (2021)¹¹ “sinais de alerta”, que auxiliariam na presunção do diagnóstico da AC nos pacientes com IC. Esses sinais clínicos são: ICFEP, particularmente em homens idosos (> 65 anos); intolerância à IECA/BRA ou betabloqueadores; bloqueio AV inexplicado com implante prévio de marca-passo; síndrome do túnel do carpo bilateral; estenose do canal vertebral; ruptura do tendão do bíceps; polineuropatia sensorial/motora não explicada; disfunção autonômica (hipotensão postural, diarreia pós-prandial alternando com constipação, disfunção erétil); púrpura periorbitária espontânea ou com traumatismo mínimo; macroglossia; opacidade vítrea e alterações pupilares; história familiar de miocardiopatia ou polineuropatia.

Classificação

De acordo com Hotta et al. (2020)⁵, a amiloidose pode ser classificada clinicamente em quatro tipos:

- AL amiloidose (por cadeia leve): é a forma mais grave e comum da amiloidose sistêmica, nela o coração é afetado em mais de 90% dos casos.

- Amiloidose hereditária: é uma doença autossômica dominante, também pode ser chamada de amiloidose ATTR (por transtirretina).

- Amiloidose sistêmica senil (wild type): essa forma de doença resulta do depósito de proteínas amiloides derivadas de um “wild type transthyretin” e tem o melhor prognóstico.

- AA amiloidose: nesse tipo, a doença renal é mais frequente e o comprometimento cardíaco é raro.

O envolvimento cardíaco depende do tipo de amiloidose apresentada pelo paciente⁵.

Exames Complementares

Com os avanços nos métodos de imagem multimodalidade, como a ecocardiografia por strain, a medicina nuclear e a ressonância magnética cardíaca, além do emprego de biomarcadores cardíacos como as troponinas e o NT-proBNP, o diagnóstico da AC vem sendo facilitado⁵. Mohty et al. (2013)⁷ defendem que a eletrocardiografia e a ecocardiografia são ferramentas diagnósticas e prognósticas em pacientes com AC.

Garcia-Paiva et al. (2021)¹² afirmam que existem critérios invasivos e não invasivos para o diagnóstico da amiloidose, sendo os critérios invasivos válidos para diagnosticar todas as formas de amiloidose cardíaca, enquanto os não invasivos podem ser utilizados apenas para a amiloidose por transtirretina (ATTR), enquanto Cubero e Moreno¹³ referem que o diagnóstico de amiloidose cardíaca requer evidências histológicas do depósito de substância amiloide no coração ou em biópsias de órgãos afetados.

Simões et al. (2021)¹¹ referem que casos com alta suspeição clínica deve proceder

à investigação de cadeias leves monoclonais de imunoglobulinas para uma triagem efetiva da amiloidose AL, visto que a mesma é considerada uma urgência médica e deve ter o seu diagnóstico feito o mais precocemente possível, para evitar desfechos sombrios.

Alterações características da AC podem ser visualizadas e evidenciadas nos exames complementares a seguir:

Eletrocardiograma

Um complexo QRS de baixa voltagem, desvios do eixo elétrico e bloqueios de ramo podem ser alterações presentes no exame. Arritmias podem ser frequentes, destacando-se a Fibrilação Atrial (FA), que está relacionada à infiltração de substância amiloide no átrio². Ademais, pode ser visualizada uma progressão decrescente da onda R nas derivações precordiais⁵.

Ecocardiograma

Na presença de um paciente com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) ao ecocardiograma, principalmente quando há espessura septal > 12 mm na ausência de hipertensão arterial, associado a aumento biatrial e desproporcional em relação ao tamanho dos ventrículos, espessamento das valvas atrioventriculares e do septo interatrial e aumento da ecogenicidade do miocárdio com aspecto granular, devemos pensar em amiloidose cardíaca⁴.

O derrame pericárdico e evidências de disfunção diastólica devido ao padrão de cardiomiopatia restritiva, também são achados sugestivos².

Ademais, uma nova técnica chamada Strain Longitudinal Bidimensional (strain 2D) auxilia como mais uma ferramenta na detecção precoce dessa condição, além de fornecer marcadores prognósticos. Essa técnica se baseia na média dos valores resultantes da avaliação do encurtamento da fibra miocárdica no sentido longitudinal durante a sístole em diferentes regiões do ventrículo¹.

O strain 2D auxilia na distinção entre amiloidose e patologias que cursam com hipertrofia ventricular esquerda. Na amiloidose cardíaca, o padrão que parece predominar é de preservação dos segmentos apicais (apical sparing), associado à redução significativa da deformidade em segmentos basais e médios do ventrículo¹.

Diante de alterações no eletrocardiograma (ECG) e no ecocardiograma (ECO), devemos recorrer a outros exames complementares. A avaliação da função renal com dosagem de escórias nitrogenadas e a quantificação de perda proteica, realizada através de urina de 24 horas com dosagem da proteinúria e eletroforese de proteína urinária, são de extrema importância, uma vez que os rins são um dos principais órgãos acometidos pela amiloidose².

A presença de derrames pleurais e pericárdicos é comum quando há intensa infiltração tecidual de substância amiloide. Nesse caso, é evidenciado o aspecto granular das paredes miocárdicas (granular sparkling)¹¹.

Ressonância Magnética

Surge como uma alternativa por possuir boa acurácia diagnóstica e caracterizar melhor o envolvimento cardíaco, as alterações funcionais e a deposição amiloide. Este exame possibilita a identificação do espessamento miocárdico e do septo interatrial, além de demonstrar sinais de disfunção diastólica. É útil em diferenciar a AC de outras miocardiopatias^{2,3,12}.

Cintilografia Cardíaca com Radiotraçadores Ósseos

No Brasil, o radiotraçador utilizado é o Tecnécio^{99m}-Pirofosfato. Este exame pode ser realizado para o diagnóstico diferencial entre a amiloidose por cadeia leve (AL) e a amiloidose por transtirretina (ATTR). Esta última evidencia captação miocárdica anômala com intensidade equivalente ou maior que a óssea³.

Biomarcadores

Não existe um marcador laboratorial específico para diagnosticar a amiloidose cardíaca. A troponina e os peptídeos natriuréticos podem ser utilizados para avaliar o acometimento cardíaco, fazendo parte dos métodos diagnósticos não invasivos, além de serem acessíveis e possuírem baixo custo¹¹.

Foram observados valores mais elevados de peptídeos natriuréticos nos pacientes portadores de mutações de acometimento preferencialmente cardíaco da amiloidose. Com isso, a dosagem desses peptídeos pode auxiliar no diagnóstico. Pacientes com ICFEP por ATTR apresentam níveis desproporcionalmente elevados de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-ProBNP) em relação à gravidade da IC, quando comparados a pacientes com ICFEP não amiloide. Por isso, pode ser usado para prever uma amiloidose cardíaca, auxiliando no diagnóstico precoce desse acometimento¹⁴.

Tratamento

É melhor realizado em centros especializados. Deve ser voltado para o controle das complicações relacionadas ao coração devido ao depósito amiloide e também direcionado à doença de base para prevenir, interromper ou retardar a deposição amiloide. O objetivo do tratamento desses pacientes é melhorar a sintomatologia da insuficiência cardíaca¹².

O envolvimento cardíaco no contexto de amiloidose sistêmica tem grande importância, pois está associado à morbidade e mortalidade significativas¹⁵. Atualmente, existem diferentes tratamentos para a amiloidose cardíaca de acordo com a sua etiologia, reforçando a necessidade do diagnóstico precoce¹².

Nos últimos anos, segundo Simões et al. (2021)¹¹, foram realizados avanços expressivos no conhecimento sobre a amiloidose cardíaca, ressignificando a sua importância clínica. Hoje, a AC pode ser considerada uma causa relativamente comum de ICFEP, com isso, podemos acompanhar o surgimento de novas terapias modificadoras de doença, capazes de melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos. Entretanto, é preciso levar em consideração o fato de que a fisiopatologia da AC não é completamente conhecida, além disso não temos total compreensão do funcionamento das medicações na doença. Não há avaliações a longo prazo dessas medicações, nem relatos de seus benefícios e riscos. Também não conhecemos a posologia das medicações e suas respectivas respostas. Tendo em vista tais fatores, algumas ações foram propostas por Simões et al. (2021)¹¹ para uma melhor abordagem da doença: criação de centros de referência em AC, capacitação profissional para o encaminhamento de pacientes para centros especializados, organização de debates, discussão de modelos de remuneração e de atenção na AC e incentivo à pesquisa clínica da doença.

Além disso, van Heerebeek e Paulus¹⁰ defendem a necessidade de mudança do tratamento

da ICFEP de uma estratégia unificada para uma abordagem individualizada, que seria mais eficaz, uma vez que seria baseada no fenótipo da doença apresentada pelo paciente, na estratificação diagnóstica e fisiopatológica.

CONCLUSÃO

A amiloidose é uma doença infiltrativa, localizada ou sistêmica, reconhecida como causa de cardiomiopatia restritiva, insuficiência cardíaca e polineuropatia. Evidências recentes sugerem que é uma doença amplamente subdiagnosticada, por isso, esta deve ser aventada diante de casos que apresentem pistas diagnósticas indicativas. Porém, para ocorrer a suspeição clínica é necessário o conhecimento das alterações sugestivas presentes tanto no exame físico como nos exames complementares.

Para a investigação e solicitação de exames complementares de forma adequada, é preciso que conheçamos o comportamento da doença, objetivando direcionar de forma efetiva a solicitação de exames que melhor evidenciem a doença. Atualmente, existem cada vez mais exames não invasivos capazes de indicar a amiloidose cardíaca. Exames como o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma podem apresentar alterações características, sendo amplamente disponíveis, além de não possuírem custos extremamente altos. Os biomarcadores, como a troponina e os peptídeos natriuréticos, também podem ser utilizados para a avaliação do acometimento cardíaco, sendo outra alternativa acessível de baixo custo.

Os principais diagnósticos a serem pensados diante de uma insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) associada ao aumento de espessura da parede ventricular são: a doença cardíaca hipertensiva, as doenças de depósito e a cardiomiopatia hipertrófica.

A importância de uma investigação adequada diante dos casos suspeitos de amiloidose cardíaca reside no fato de que esta doença é uma das principais causas de ICFEP. A ICFEP é uma síndrome clínica complexa e heterogênea, que faz parte de um grande fenótipo clínico e problema de saúde pública que é a insuficiência cardíaca (IC). A IC está associada à alta mortalidade, morbidade e gastos em saúde. Como já citado, a ICFEP está aumentando em prevalência cerca de 1% ao ano em relação à insuficiência cardíaca de fração reduzida (ICFER), podendo este aumento estar associado à ausência de diagnósticos.

O diagnóstico precoce da doença, associado à caracterização do tipo de amiloidose e a uma terapêutica adequada, são essenciais para uma evolução prognóstica favorável. O retardo no diagnóstico é a principal causa de redução de sobrevida dos pacientes portadores desta patologia.

Desta forma, devemos aumentar a suspeição clínica de amiloidose cardíaca, diante de casos de insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) em que os exames complementares demonstrem imagens compatíveis com o quadro de cardiomiopatia restritiva e infiltrativa, dando seguimento a uma investigação mais direcionada.

É necessária a busca pela definição da etiologia da amiloidose, uma vez que o seu curso clínico e grau de acometimento irão indicar tanto a terapêutica quanto o prognóstico da doença.

Mesmo com muitos avanços no âmbito diagnóstico em relação à amiloidose cardíaca, ainda existem lacunas em torno desta patologia a serem elucidadas. Os métodos diagnósticos e o

arsenal terapêutico estão em constante evolução e atualização.

REFERÊNCIAS

1. Nicoletti ALA, Souza AC, Kuymjian V, Kuymjian J, Palmieri DF, Giuseppin FF, et al. Strain Longitudinal Bidimensional e Amiloidose Cardíaca: Série de Casos. *Arq Bras Cardiol [Comunicação Breve Resumo]*. 2020;33(1):e000CB37. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2020/portugues/Revista01/13_COMUNICA%C3%87%C3%83O%20BREVE_ABC33_01_Portugues.pdf
2. Mesquita ET, Lagoeiro Jorge AJ, Souza Junior CV, Ribeiro De Andrade T. Amiloidose Cardíaca e seu Novo Fenótipo Clínico: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada. *Arq Bras Cardiol [Artigo de Revisão]*. 2017; 109(1):71-80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/jrZMhFVsGmCc4BSbwYVxbnp/?format=pdf&lang=pt>
3. Simões MV, Alves SMM, Fernandes F, Coelho Filho OR, Mangini S. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Novos Paradigmas na Amiloidose Cardíaca. *Arq Bras Cardiol [Carta Científica]*. 2020; 115(5):945-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/7PRch4G5LChdS6DKN3LPL4j/?format=pdf&lang=pt>
4. Silva TO, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Amiloidose por Transtirretina (ATTR) – Papel da Multimodalidade no Diagnóstico Definitivo. *Arq Bras Cardiol [Relato de Caso]*. 2020; 114(4Supl.1):8-12. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-114-04-s1-0008/0066-782X-abc-114-04-s1-0008.pdf
5. Hotta VT, Giorgi MCP, Fernandes F, Abduch MCD, Falcão AMGM, Mady C. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras [Artigo de Revisão]*. 2020;66:345–52. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Vd8hjHs4WCqt443L4B5dcrK/?lang=en>
6. Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE, Mady C. Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada. *Arq Bras Cardiol [Artigo de Revisão]*. 2019; 113(5):979-987. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-113-05-0979/0066-782X-abc-113-05-0979-pt.pdf
7. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viro P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis [Review]*. 2013 Oct 1 [cited 2022 Jun 22];106(10):528–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187521361300274X?via%3Dihub>
8. Roger VL. Heart Failure Compendium. *Circulation Research Compendium on Heart Failure*. 2013; 113:646–659. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/circresaha.113.300268>
9. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014 Apr;2(2):113–22.
10. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J*. 2016 Apr;24(4):227-36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi>

nlm.nih.gov/26909795/

11. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Sep;117(3):561–98.
12. Garcia-Paiva P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(16):1554–68.
13. Segovia Cubero J, Segovia Moreno R. Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: Is Imaging Enough? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017 Jul;70(7):616–7.
14. Zhang Y, Chaolu H. Papel Diagnóstico do NT-proBNP em Pacientes com Comprometimento por Amiloidose Cardíaca: Uma Metanálise. *Arq Bras Cardiol* [Artigo Original]. 2022; [online]. aheadprint, PP.0-0. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/G7BfsxmnTvY4tDhXBgM3LWn/?lang=pt>
15. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Jan;28(1):10–21.
16. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.

TERAPIA MEDICAMENTOSA NA NARCOLEPSIA

DRUG THERAPY IN NARCOLEPSY

Erika da R. Oliveira¹; Andreia de S. S. Moreira²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO; ²Professora e Orientadora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A narcolepsia é um distúrbio de sono marcado pela quebra de padrão no processo sequencial de estágios do sono, durante o qual ocorrem transições atípicas para o sono REM, além de sono ineficiente ao longo da noite e impulsos de sonolência excessivos ao longo do dia. O distúrbio manifesta-se em dois tipos e a principal diferença entre eles é a ocorrência de cataplexia no tipo 1. A revisão presente descreve os aspectos da narcolepsia, seu diagnóstico e seu tratamento. **Objetivos:** este artigo busca abordar, através de uma revisão sistemática, a farmacologia designada para o tratamento de narcolepsia, buscando compreender seus mecanismos e impactos na vida do paciente. **Métodos:** utilizou-se o buscador pubmed na coleta de dados por meio de descritores “narcolepsia” ou “narcolepsy” acrescidos, pelo conectivo “and”, dos termos “farmacologia” “or” “drug therapy”, “Pharmacotherapy”. **Resultados:** Os dados coletados revelaram a recorrência de prescrições de estimulantes combinados a antidepressivos e demonstraram que oxibato de sódio, metilfenidato e modafinil estão entre as medicações mais indicadas. **Conclusões:** as terapias se concentram em regulação do ciclo sono/vigília e são os poucos os medicamentos capazes de tratar todos os sintomas, logo fármacos inovadores estão sendo testados. **Descritores:** Narcolepsia. Farmacologia. Orexina. Hipocretina. Distúrbio. Fisiologia.

ABSTRACT:

Introduction: Narcolepsy is a sleep disorder marked by a pattern break in the sequential process of sleep stages, during which atypical transitions to REM sleep occur, in addition to inefficient sleep throughout the night and excessive sleep impulses throughout the day. The disorder manifests itself in two types and the main difference between them is the occurrence of cataplexy in type I. The present review describes aspects of narcolepsy, its diagnosis and treatment. **Aims:** This article seeks to approach, through a systematic review, the pharmacology designed for the treatment of narcolepsy, seeking to understand its mechanisms and impacts on the patient’s life. **Methods:** The search engine PubMed was used to collect data using the descriptors “narcolepsia” or “narcolepsy” added, by the connective “and”, to the terms “farmacologia” or “drug therapy”, “Pharmacotherapy”. **Results:** The data collected revealed the recurrence of prescriptions for stimulants combined with antidepressants and demonstrated that sodium oxybate, methylphenidate and modafinil are among

the most indicated medications. Conclusions: The therapies focus on regulating the sleep/wake cycle and there are few drugs capable of treating all symptoms, so innovative drugs are being tested.

Keywords: Narcolepsy. Pharmacology. Orexin. Hypocretin. Disturb. Physiology.

INTRODUÇÃO:

A narcolepsia é um transtorno neurodegenerativo crônico classificado como um tipo de hipersonia¹. Seu principal sintoma consiste em uma sonolência excessiva, ocorrida ao longo do dia na forma de episódios recorrentes de impulso de sonolência irresistível². Tal condição se associa à manifestação de sintomas auxiliares decorrentes da dissociação de aspectos do sono REM tais como cataplexia, alucinações hipnagógicas e hipnopômicas, paralisia do sono e fragmentação de sono noturno². Segundo a “International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)”, a narcolepsia pode ser classificada em tipo 1 (com cataplexia) ou tipo 2 (sem cataplexia)³. A repercussão psicossocial e funcional da narcolepsia nos pacientes que apresentam esse quadro se mostra relevante, logo, embora uma baixa parcela populacional manifeste a doença, se faz necessário investigar sua etiologia bem como aprimorar seu tratamento³.

A etiologia da narcolepsia é descrita por falhas na produção de neurônios hipocretinérgicos, os quais articulam atividades neurotransmissoras promotoras de vigília em mecanismos envolvendo dopamina, serotonina e histamina². O tipo 1 de narcolepsia corresponde aos pacientes que sofrem de cataplexia ao passo que o tipo 2 compreende grupos sem tal sintoma, o que gera profundo questionamento na comunidade médica³. A manifestação da doença normalmente surge entre a metade da segunda década até a terceira década, com um diagnóstico dificultoso em virtude de fatores envolvendo falta de informação populacional e confusão de sintomas na identificação do quadro clínico³.

A farmacologia que atende pacientes narcolépticos não apresenta diretrizes fechadas, sendo preferencial a prescrição de estimulantes e antidepressivos tais como modafinila, além das anfetaminas, metilfenidato e oxibato de sódio². Novas medicações vêm sendo experimentadas e incentivadas por dados acadêmicos com base em testes qualificados^{4,5}. Além disso, os fatores imunológicos, genéticos e endócrinos pesam na perspectiva presente e, sobretudo, futura da percepção que se tem sobre tal distúrbio².

Este trabalho foi motivado pela necessidade de identificação da melhor abordagem terapêutica para a narcolepsia, tendo em vista que a sua sintomatologia gera grandes impactos na vida daqueles que possuem o distúrbio e ainda não há recomendações inequívocas para a escolha de seu tratamento.

OBJETIVOS:

Primário:

Conhecer as modalidades terapêuticas no manejo da narcolepsia;

Secundário:

Analisar a eficácia dos tratamentos utilizados; compreender o mecanismo de ação dos medicamentos; conhecer alguns dos efeitos adversos gerados pelas terapias.

MÉTODOS:

Foi realizada uma revisão da literatura existente norteado pela pergunta “Quais medicações são utilizadas no manejo da narcolepsia?”. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed contendo os seguintes descritores de pesquisa 1 (“narcolepsy” e “narcolepsia” juntos pelo conectivo “OR”) somado pelo conectivo “AND” a pesquisa 2 (“drug therapy”, “pharmacotherapy”, “tratamento farmacológico” juntos pelo conectivo “OR”). Foram aceitos artigos utilizando os seguintes filtros nos critérios de inclusão: artigo total gratuito, artigos em inglês ou português, publicados entre 01/06/2016 - 31/05/2021, estudos realizados em humanos. Após a obtenção dos dados, foi lido o título e resumo dos artigos para determinar se o artigo aborda o tema do estudo. Como critério de exclusão: artigos sem relevância ao tema e relatos de caso.

RESULTADOS:

A revisão permite observar que a farmacologia voltada para o tratamento da narcolepsia enfrenta limitações envolvendo falta de esclarecimentos mais aprofundados sobre a variação do distúrbio em tipo 1 e 2. O impacto mais marcante dessa lacuna teórica consiste na dificuldade no desenvolvimento de medicações que abranjam todos os sintomas.

Os dados coletados demonstram que as principais terapias medicamentosas se concentram na regulação de orexina/hipocretina. A aprovação da Food and Drug Administration (FDA) norteia a adoção das diretrizes dos demais países, embora a European Medicines Agency (EMA) tenha um papel significativo neste delineamento.

Modafinila, Armodafinila, Oxibato de Sódio, anfetaminas e Metilfenidato são as cinco medicações aprovadas até o momento presente pela FDA, sendo o Oxibato de Sódio o mais significativo no enfrentamento da maioria dos sintomas do quadro clínico. Combinações de antidepressivos com estimulantes vêm mostrando eficácia na prática clínica.

Quanto à perspectiva de avanços no viés farmacológico, a literatura acessada indica experimentos e crescimento de interesse em terapias imunológicas, uso de células tronco e reposição de orexina/hipocretina.

DISCUSSÃO:

Abordando A Fisiologia do Sono

Para compreender a narcolepsia, faz-se necessário, em primeiro lugar, estabelecer conceitos em torno dos distúrbios de sono e, sobretudo, a fisiologia do sono. Afinal, considerando a complexidade envolvida na forma e na articulação dos processos que integram o sono, torna-se viável a observação de problemas tais como a narcolepsia e seus impactos na vida do paciente assim como o nível de eficácia dos tratamentos a ele dirigidos.

O sono é um processo homeostático durante o qual ocorrem atividades de manutenção fisiológica e neurológica e auxilia na regulação de nossas atividades e funcionalidades na medida em que articula a produção de hormônios como o GH, por exemplo, e potencializa habilidades e processos cognitivos tais como a memória e o aprendizado². Scullin e Bliwise⁶ trazem observações que corroboram com o fato quando descrevem que, com o envelhecimento, a dinâmica do sono se altera com períodos mais curtos, o que interfere na manutenção da memória. Compreende, em média, um terço do dia ao longo da vida e garante tanto nossa sobrevivência quanto a estabilidade da qualidade de vida.

Trata-se de um processo dinâmico e cíclico. Nosso organismo segue certos ciclos tais como, no caso das mulheres, o ciclo menstrual). O sono ocorre dentro do ciclo circadiano, que dura vinte e quatro horas e atua no ritmo do equilíbrio metabólico por meio de funcionalidades neuronais, nutricionais e térmicas. O ciclo circadiano gerencia, entre outros processos, o estado de alerta e descanso, sendo dividido em vigília e sono. Um fator circadiano de destaque consiste na luminosidade, além de outros estímulos do ambiente que impulsionam mecanismos nas redes neuronais⁷.

Esse ciclo se baseia no relógio biológico, programado de acordo com sistemas cerebrais encarregados de nos guiar tanto rumo ao despertar quanto ao descanso no decorrer do dia. O núcleo supraquiasmático, aliado a outros núcleos hipotalâmicos, atua no centro desse relógio biológico, uma vez que, através de sinapses ativadas mediante excitação de células da retina, inibe a atividade simpática e, conseqüentemente, a glândula pineal, o que impede a secreção de melatonina durante o dia e, por outro lado, na ausência de excitação dessas células, a melatonina é secretada⁷.

Temos a ação do sistema reticular ascendente na produção de impulsos que nos fazem entrar na fase da vigília, na qual apresentamos maior controle muscular, metabolismo acelerado e capacidade decisória. Nesse processo, a hipocretina/orexina, secretado no hipotálamo bilateral, ativa outros núcleos como o colinérgico, por exemplo. Em contrapartida, temos a ação de neurotransmissores tais como a adenosina aliada às vias gabaérgicas, que inibem esses núcleos².

Basicamente, segundo Canto et al⁸, observações eletroencefalográficas trouxeram à tona a dinâmica do processo sequencial do sono, que ocorre em estágios de sono de ondas lentas e sono REM. Os três estágios (algumas pesquisas afirmam quatro estágios, embora os dados mais recentes adotem a fusão da descrição dos dois últimos estágios em um único) são definidos pelo nível de lentidão das ondas elétricas cerebrais em ação – sendo o N3 o estágio mais profundo, com ondas de frequência baixíssimas e amplitude elevada – e se integram ao sono REN (Rapid-Eye Movement), - ou Sono Paradoxal - período do sono marcado por movimentação ocular, ocorrência dos sonhos mais intensos - aqueles resgatados pela memória no despertar -, além do relaxamento muscular mais profundo se comparado aos outros estágios do sono.

Os circuitos do córtex protagonizam as atividades desempenhadas ao longo dos estágios do sono NREM e REM, embora haja uma participação ativa do cerebelo em tais mecanismos. Esses estágios vão se repetindo de quatro a cinco vezes ao longo da noite com raras situações de despertar em quadros considerados normais. Contudo, em razão de uma série de possíveis irregularidades externas ou internas ao organismo, este processo sofre alterações. Quando as

alterações constituem situação clínica, tem-se um distúrbio de sono⁸.

A ICSD (Classificação Internacional de Distúrbios do Sono) é um sistema de classificação abrangente de distúrbios do sono. É utilizada como uma ferramenta para o diagnóstico, o que é de importância para propósitos clínicos, tratamento, assim como epidemiológicos. A primeira edição da ICSD foi produzida em 1990; foi revisado e atualizado em 1997 (ICSD-R), em 2015 (ICSD-segunda edição), e em 2014 (ICSD-terceira edição)⁹.

Uma das queixas que revelam distúrbios referentes a alterações, já inseridas nas discussões do nosso cotidiano de modo leigo, é a insônia, que, por vezes, não impele o indivíduo a procurar orientação médica com base na ideia de que se trata de experiências corriqueiras. Outros distúrbios são, por exemplo, a apneia do sono e a hipersonia. Esta última, agrupa distúrbios marcados pelo baixo controle do sono a ponto de surgirem episódios de sonolência frequentes. No grupo em questão, situa-se a narcolepsia⁹.

Compreendendo A Narcolepsia

A narcolepsia consiste no quadro clínico baseado na antecipação do sono REM ao adormecer, fenômeno este que ocorre também ao longo do dia. Tal fator se associa à deficiência da produção de hipocretina/orexina, neurotransmissores ativados no encéfalo bilateral, que atuam na articulação e manutenção do período da vigília do ciclo circadiano. A narcolepsia é expressa por um desequilíbrio entre os sistemas colinérgico e monoaminérgico³. Os autores colocam que a narcolepsia foi relatada pela primeira vez há cerca de cem anos e sustentam que a observação do estágio do sono REM determinou a identificação concreta das particularidades da narcolepsia a despeito de outros distúrbios. Percebeu-se que os pacientes narcolépticos acessavam a fase do sono REM sem que seu organismo obedecesse ao intervalo de noventa minutos, presente como um padrão no processo do sono².

Black et al³ explicam que HCRT1 e HCRT2 são dois neuropeptídeos, também conhecidos como orexina/hipocretina (HCRT1 E HCRT2), cujos receptores, de acordo com Mignot et al¹⁰, são comumente localizados, respectivamente, no sistema adrenérgico e histaminérgico, além do que, segundo Sun et al⁴, apresentam estrutura muito similar entre si. Na mesma época da sua descoberta, já se associou sua funcionalidade à regulação do sono e manifestações de distúrbios neste processo. Esses neurotransmissores atuam especialmente em atividades envolvendo aprendizado, recompensa, memória e comportamentos ligados ao humor.

Por conta das falhas na produção de orexina/hipocretina, o paciente é acometido de sonolência excessiva diurna. Nesse sentido, ele tem uma série de cochilos ao longo do dia, além de fragmentação do sono noturno. A constatação da fragmentação de sono noturno na sintomatologia da narcolepsia coincide com a identificação, em 1970, do oxibato de sódio como terapia de ajuste dos estágios de ondas lentas de sono. Ainda de acordo com os autores, a fragmentação do sono reflete percepções muito específicas. Em vez de simplesmente sentir dificuldades para dormir, o paciente geralmente vivenciará um sono instável, despertando cerca de uma ou duas horas após adormecer. No entanto, as inquietações durante o sono também podem vir acompanhadas de dificuldades para dormir e uma justificativa possível seria, conforme será indicado em um momento desta revisão, a tentativa de compensação do organismo mediante os frequentes cochilos

diurnos¹⁰.

Quanto às sensações do paciente, experimenta-se um impulso irresistível de sonolência, seja qual for a atividade na qual ele estiver envolvido. A sonolência excessiva diurna não é específica da narcolepsia, ocorrendo em outros distúrbios do sono, ou mesmo, sendo relacionada a drogas sedativas. Na narcolepsia, a sonolência é diária, sendo caracterizada por um impulso irresistível de dormir, estando relacionada a diminuição da capacidade cognitiva, comprometimento psicossocial e da qualidade de vida. Pode ser um risco ao paciente, muitas vezes estando relacionado a acidentes de trabalho, em casa ou automobilísticos².

A narcolepsia pode ser classificada como do tipo 1 e 2. O tipo 1 se refere aos casos envolvendo cataplexia – descrita pela atonia muscular como resposta a emoções intensas, em geral positivas – enquanto o tipo 2 abrange os casos sem tal sintoma. Basicamente, o quadro de narcolepsia é identificado pelo diagnóstico de cinco sintomas: cataplexia, paralisia do sono, sonolência excessiva diurna, alucinações hipnagógicas e hipnopômicas e fragmentação do sono noturno. Manifesta-se geralmente por volta dos dezesseis anos e pode se desenvolver até a segunda década de vida, sendo incomum entre crianças e igualmente presentes em ambos os gêneros.

A cataplexia é patognomônica da narcolepsia. Em uma crise, há perda súbita, espontânea e bilateral do tônus muscular voluntário. Nelas, o paciente pode permanecer consciente, porém perder a capacidade de movimentação². Segundo Szabo et al² “Symptoms range from slurred speech and drooping face to collapse to the ground for 1 to 2 min, leaving the patient unable to move yet fully conscious.”

Conforme supracitado, o sono REM tem uma articulação crucial na descrição da narcolepsia. Conforme Szabo et al², evidências sugerem que a cataplexia e a paralisia do sono REM possuem um mecanismo de circuito neural em comum, sendo que em estudos de imagem em pacientes narcolépticos indicaram que as regiões do tronco cerebral que estão ativas durante o sono REM também estão ativas durante a cataplexia.

O sintoma das alucinações nos pacientes se mostra geralmente em manifestações visuais – imagens distorcidas e sensação de presença –, mas também aparecem alucinações auditivas incluindo ruídos de portas e passos. Relata-se, ainda, nas pesquisas observadas pelos autores, experiências sensoriais abrangendo ilusão de voar ou escorregar da cama, percepção de sair do corpo e/ou sensação de toques¹¹.

Black et al³ ressaltam que houveram pesquisas sobre a narcolepsia com foco no ciclo circadiano a fim de se atingir compreensão plena da relação entre todos os sintomas. Ainda assim, permanece a dúvida sobre como se dá a dinâmica da sonolência excessiva diurna e fragmentação do sono no mesmo contexto das demais queixas, sendo prevalente até o presente momento a hipótese de que a desregulação nas fases do sono vivenciada pelos pacientes induz uma reação compensatória do organismo favorável à sonolência diurna, mas há abertura nessa discussão para novas conclusões.

Considerando que parte dos seus sintomas não representa motivo de alarde para o paciente e chega a ser confundida com cansaço, a procura por atendimento médico e, por conseguinte, o diagnóstico do distúrbio se mostra difícil. Admite-se que o diagnóstico pode levar de cinco a

dez anos para ser concebido e, em casos de pacientes abaixo dos dezoito anos, a dificuldade de identificação é mais evidente. Além disso, erros no diagnóstico podem ser cometidos, levando o paciente a uma medicação inadequada como, por exemplo, em suspeita de quadros psicóticos ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). A longo prazo, a falta de tratamento provoca efeitos fisiológicos agressivos em função das perdas que um sono instável traz, além de danos socioeconômicos e psicológicos, uma vez que os sintomas na vida do narcoléptico interferem em seu rendimento profissional e na sua performance em atividades gerais, ocasionando até mesmo acidentes de trabalho ou no volante e exclusão social com o gerenciamento mal sucedido da rotina assim como do cumprimento de obrigações. A principal queixa dos pacientes envolve a sonolência diurna. Pode-se admitir que se trata de um sintoma que é banalizado que causa certo estranhamento pela falta de controle sobre os cochilos³.

Os efeitos da narcolepsia afetam o metabolismo do indivíduo, o que pode influenciar a apresentação de outras comorbidades em pacientes com narcolepsia. É comum a associação com outras doenças como a diabetes, obesidade, distúrbios gastrointestinais, infecções respiratórias, doenças cardíacas, hipertensão e distúrbios psiquiátricos que requerem atenção especial para medicamentos².

Segundo um estudo realizado por Tiseo et al, traçou-se uma possível associação entre enxaqueca e distúrbios do sono. Um argumento de apoio à hipótese seria a relação do funcionamento do hipotálamo – de onde partem funcionalidades envolvendo ciclo sono/vigília – e a origem de dores encefálicas¹.

Recomenda-se o teste de polissonografia e o Teste de Múltiplas Latências do Sono como exames de diagnósticos da narcolepsia, mas uma alternativa é a medição da hipocretina. Os testes são realizados em sequência. Para o teste de polissonografia, monitora-se o sono do paciente e, mediante descarte da possibilidade de irregularidades motoras e respiratórias do indivíduo, segue-se, duas horas mais tarde, para o TMLS, no qual expõe-se o paciente a cochilos de duas em duas horas, cada qual com duração de quinze minutos. Se os cochilos durarem menos de oito minutos no teste de latência, tem-se um quadro de narcolepsia^{2,12}.

Observar os aspectos da confusão e coincidência nos diagnósticos de narcolepsia e psicose se revela de muita relevância. Nas primeiras décadas desde a descoberta da narcolepsia, era comum que pacientes narcolépticos fossem considerados histéricos, epiléticos ou esquizofrênicos. Com as mudanças significativas no âmbito clínico e tecnológico, ainda se enfrenta alguns obstáculos nesse contexto, não apenas no que se refere ao diagnóstico, mas também ao tratamento¹¹.

A partir de estudos sobre grupos de narcolépticos e psicóticos, os quais Hanin et al¹¹ analisaram, pode-se afirmar que quadros de psicose interferem no diagnóstico da narcolepsia pelos efeitos tanto da ação quanto da suspensão de sua medicação em prol dos testes de verificação. Nesses casos, a avaliação da orexina no líquido raquidiano seria a melhor alternativa para esclarecer a suspeita.

Terapias Farmacológicas da Narcolepsia

No viés dos conhecimentos farmacológicos da narcolepsia, leva-se em conta a variedade de fatores que pesquisadores consideram determinantes nas causas da doença. Mais especificamente,

fatores genéticos, imunológicos e endócrinos.

Segundo Szabo et al², os principais fatores de risco genético para a narcolepsia identificados atualmente são os genes que codificam o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) proteínas (ou seja, os genes HLA [Antígeno Leucocitário Humano]). Os genes HLA codificam moléculas que apresentam fragmentos de antígenos para o receptor de células T a fim de direcionar uma resposta imunológica para um antígeno específico. Narcolepsia de tipo 1 é altamente associada com polimorfismos do gene HLA classe II nos loci DQB1*06:02 e DQA1*01:02, que juntos formam o heterodímero DQ0602. Quando se trata do loci DQB1*06:02, 82–99% dos pacientes com narcolepsia e cataplexia são portadores, enquanto apenas 12–38% dos indivíduos não narcolépticos carregam esse alelo.²

Portanto, determinados alelos indicariam maiores chances do surgimento da narcolepsia como na Ásia e na Europa, por exemplo. Além do que se observou a recorrência de polimorfismos em células ligadas a genes responsáveis por reconhecimento de antígenos, o que nos leva à segunda hipótese².

A hipótese de que a narcolepsia é uma doença autoimune explicaria situações favoráveis à manifestação da mesma. Nesse sentido, infecções virais desencadeariam quadros de narcolepsia. Estudos que constataram a presença de células T CD4⁺ em pacientes narcolépticos reforçam tal posicionamento. Baseando-se nessa hipótese, uma alternativa de tratamento seria as terapias imunológicas. Szabo et al² descrevem o seguinte: existe a hipótese de que a narcolepsia é uma doença autoimune que atinge os neurônios Hcrt, mas até muito recentemente, autoanticorpos contra os peptídeos Hcrt, receptores Hcrt ou antígenos co-localizados em neurônios Hcrt não eram detectados. A ausência de autoanticorpos identificados na narcolepsia contrasta com outras doenças autoimunes do SNC, embora existam algumas evidências de autoanticorpos. Os soros de um pequeno grupo de pacientes com narcolepsia demonstraram ligar-se ao homólogo 2 de tribbles (TRIB2), uma proteína quinase que tem sido associada à uveíte autoimune².

Os autores informam os indícios favoráveis e desfavoráveis a essa hipótese, contudo sustentam que um estudo recente detectou aspectos de doença autoimune em pacientes narcolépticos, o que justificaria a neurodegeneração que faz parte da etiologia da doença. Se legitimada, a ideia traria impactos significativos no tratamento da narcolepsia por meio da implementação de imunoterapias².

Conforme afirmado nos tópicos anteriores, alguns pontos sobre a causa da narcolepsia são desconhecidos e seguem sendo pesquisados. No momento, o principal questionamento é a razão para o tipo 2 do distúrbio, isto é, a ausência da cataplexia. O consenso se mostra no envolvimento da orexina tanto com a manutenção do ciclo sono/vigília quanto com a liberação de tonos muscular. Com base nesses conhecimentos, a maioria dos medicamentos desenvolvidos para tratamento da narcolepsia se designa ao controle da cataplexia e da sonolência diurna².

Na linha de medidas sociais e comportamentais, há uma série de sugestões consolidadas com estratégias de formatos variados. Indica-se o suporte psicológico e a orientação familiar assim como a higiene do sono e programação de cochilos que satisfaçam a demanda atípica por descanso. Outra perspectiva de tratamento seria o planejamento de rotatividade entre as atividades e o foco

por ambientes com maiores estímulos. Hábitos tais como a redução do consumo de chocolate e de carboidratos nas refeições assim como a abstenção de álcool ou sedativos também favorecem o controle e até mesmo a superação dos sintomas².

Segundo Black et al³, como há uma baixa prevalência de pacientes com narcolepsia, há um menor interesse quando se trata de mercado na indústria farmacêutica, embora, por outro lado, leis, associações e pesquisadores tenham competência para transformar esse posicionamento. Porém o tratamento farmacológico juntamente com as mudanças de estilo de vida, pode alcançar uma estimativa de melhora nos sintomas de até 80%, no entanto o paciente fará uso dessa medicação pelo resto da vida, pois, até o momento, nenhum estudo comprovou cura da doença³.

As terapias voltadas para narcolepsia consistem na vigília, visando aumentar a liberação pré-sináptica de dopamina e ativadores de neurotransmissores monoaminérgicos, sendo o Oxibato de Sódio o mais aceito na visão da Food and Drug Administration (FDA), oferecendo alívio majoritariamente dos sintomas relacionados à sonolência e cataplexia³.

As medicações mais conhecidas são aquelas aprovadas pela FDA, que consistem em Metilfenidato, Anfetaminas, Modafinila, Armodafinila e Oxibato de Sódio. No cotidiano clínico atual, as prescrições médicas tendem às combinações de estimulantes com antidepressivos tricíclicos no intuito de que, juntos, consigam atingir os distintos sintomas da narcolepsia³.

O principal alvo dos antidepressivos nesse tratamento são os neurônios monoaminérgicos, que atuam na arquitetura do sono. A inibição desses neurônios aumentaria a atividade monoaminérgica, trazendo benefícios aos pacientes tais como o aumento da regulação da atividade do locus coeruleus. A ação medicamentosa também se destina à modificação na neurotransmissão da serotonina. Os antidepressivos tricíclicos se designam a inibir o sono REM e bloquear a liberação tanto da serotonina quanto da noradrenalina e são antagonistas das estaminas e acetilcolina, o que provoca possíveis efeitos colaterais tais como taquicardia e disfunção sexual, além de apresentarem contraindicação para pacientes de doenças cardiovasculares. Têm potencial de controle da cataplexia e da sonolência excessiva^{2,3}.

Entre os fármacos mais recomendados, vale abordar especificidades de tais medicamentos. Um exemplo de medicação eficiente como a Venlafaxina – de 150 a 300 mg – com ação focada na cataplexia e benefícios associados a depressão, ao agir no processo de recaptação de 5-HT e NE. A regulação na atividade de disparo dessas monoaminas ocorre devido a adaptações em seus receptores². Outro medicamento seria a Clorimipramina – dosagem de 25 a 150 mg – atua, no alívio das alucinações e no controle do sono REM. Vale observar que seu uso vem sendo repensado devido ao efeito rebote na cataplexia, resultante de sua suspensão³.

Outros medicamentos que, mediante comparação de testes dos fármacos disponíveis, deixaram de ser prioridade no tratamento da narcolepsia são a fluoxetina, Citalopram e Escitalopram. Em contrapartida, apoiam que Venlafaxina em doses baixas e Fluoxetina em doses elevadas têm potencial contra os ataques de cataplexia³.

Considera-se expressiva a aplicação de medicamentos de alerta tais como a Modafinila – dosagem de 200 mg a 400 mg por dia -, um estimulante que reduz a recaptação da dopamina e excita os agrupamentos colinérgicos bem como gabaérgicos. Essa droga tem o benefício de

induzir a vigília com menos agitação psicomotora. Tem meia vida entre nove e quatorze horas, a hipótese mais aceita acerca de seu mecanismo é a articulação com o transportador de dopamina e seus possíveis efeitos colaterais são esporádicos e incluem manifestação de cefaleia e náuseas. A Armodafinila possui mecanismo semelhante à Modafinila, apresentando, porém, maior concentração plasmática e melhoras significativas na latência do sono^{2,3,12}.

O mecanismo de ação de antidepressivos e medicamentos de alerta envolvem a 5-HT, um precursor da produção de melatonina (ligada ao sono e à regulação dos ritmos circadianos). Os medicamentos de alerta aumentam a disponibilidade de catecolaminas e promovem a excitação. Curiosamente, a agomelatina (um antidepressivo com afinidade para melatonina e receptor 5-HT) liga-se aos receptores 5-HT₂ e aumenta a atividade dos neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus, diminuindo o tônus GABAérgico, o que provavelmente está relacionado às suas propriedades promotoras de excitação².

Esse mecanismo é primordial para a regulação do ciclo sono/vigília e envolve o sistema reticular. A formação reticular está associada tanto a mudanças nos estados de sono-vigília quanto à consciência por meio do sistema ativador reticular e do tônus muscular. Circuitos inibitórios excitatórios recíprocos no tronco cerebral são reguladores proeminentes da atividade dos neurônios 5-HT e noradrenérgicos².

O Oxibato de Sódio, que contém ação de GHB, metabolizado no ciclo de Krebs, age em prol das atividades de ondas lentas, favorecendo o sono noturno e, não obstante, combatendo as alucinações, a sonolência diurna e a paralisia. Ele responde devidamente se utilizado junto com a Modafinila, e demonstra resultados significativos durante diversos testes, chegando a 80% de respostas positivas dos grupos participantes. O impacto dessa medicação ocorre não somente no tratamento dos ataques catapléticos como também no tratamento da paralisia do sono e nas alucinações. Além disso, seus efeitos permanecem mesmo com sua metabolização. Embora o mecanismo de ação deste medicamento não tenha explicações suficientemente claras até o momento, os achados de pesquisas apoiam que se trata de uma ação dependente de receptores Gaba, o que afeta indiretamente as células dopaminérgicas. Contudo, foram descritos efeitos adversos tais como estados de mania e euforia^{2,3,13}.

As anfetaminas possuem um foco no tratamento da sonolência diurna excessiva. São recomendadas em dosagem baixa e a curto prazo. O metilfenidato, de dosagem de 100 mg, atua no controle tanto da sonolência, quanto da cataplexia e da fragmentação do sono. Apresenta efeitos imediatos na promoção de vigília visto que passa facilmente pela barreira hematoencefálica através de mecanismos semelhantes às anfetaminas. Não apresenta efeitos colaterais consideráveis, sendo menos agressivos do que aqueles manifestos no uso das anfetaminas. Ambos os medicamentos atuam sobre transporte de dopamina e serotonina, bloqueiam a recaptação monoaminérgica e ativam a neurotransmissão monoaminérgica³.

Um estudo publicado em 2018 sugere como alternativa inovadora para pacientes narcolépticos um medicamento conhecido como Pitolisant. Sua dosagem pode variar de 9 mg até 36 mg por dia a partir da terceira semana de medicação. Ele atua, em nível pré-sináptico, na ativação de neurotransmissores histaminérgicos no cérebro, agindo diretamente sobre a vigília, e também

outras funções como atenção e memória. Além da promoção da liberação de histamina, o pitolisant modula a liberação de vários neurotransmissores envolvidos na promoção da vigília no cérebro, como dopamina, noradrenalina e acetilcolina. Ensaios clínicos demonstraram evidências de que o Pitolisant tem eficácia tanto sobre a manutenção da vigília quanto nos benefícios de redução nos ataques de cataplexia, embora, em comparação com a modafinila, não tenha sobressaído em termos de resultados^{5,14}.

O Solrianfetol é um medicamento recomendado no controle da cataplexia. Seu mecanismo envolve liberação dopaminérgica e noradrenérgica. Embora apresente baixa incidência de efeitos colaterais, a desvantagem do Solrianfetol é o fato de que não desempenha ação determinante na maior parte dos grupos de neurotransmissores¹⁵.

Quanto aos efeitos adversos notados com o uso de medicamentos para narcolepsia, a psicose foi um dos mais destacados. O surgimento dessa condição psiquiátrica é notado um tempo após início do tratamento, o que implica a preocupação quanto às consequências negativas de medicamentos promotores de vigília. O Oxibato de Sódio se destaca por seu risco nesse aspecto. A Modafinila e o Pitolisant são exceção aos medicamentos que representam tal risco. Em tratamento de pacientes com ambos os diagnósticos, indica-se, além da Modafinila, a predileção por antipsicóticos sem foco na ação sedativa, especialmente Risperidona e Aripiprazol¹¹.

Alternativas terapêuticas em teste abrangem, a reposição de HCR no organismo. A reposição envolveria tanto pequenas moléculas quanto drogas provenientes do HCR. Observa-se ainda que, dentre os ensaios clínicos de experimentação da medicação quando se fala de via, destaca-se a aplicação via nasal⁴.

Até o momento, há indícios de que a droga TAK925 tem melhor êxito, sendo aplicado por via intravenosa. Outro medicamento, de ação semelhante, também em fases de testes é o TAK994, de administração via oral. Identificou-se, porém, como entrave dessa solução o acesso à barreira hematoencefálica⁴.

Inovações na farmacologia da narcolepsia envolvem as duas classes de antagonistas de orexina/hipocretina, a saber os direcionados a um dos receptores e aqueles que têm ação dupla.

Em 2014, o suvorexant DORA (anteriormente, MK-4305) foi o primeiro antagonista de hipocretina/orexina aprovado pelo FDA (Administração de Alimentos e Medicamentos) para o tratamento de insônia crônica. Seu mecanismo envolve a ligação ao HCRTR1/OX1R e HCRTR2/OX2R, inibindo a sinalização do receptor de hipocretina/orexina através da ocupação competitiva dos locais de ligação do receptor. A ligação do suvorexant ao HCRTR2/OX2R também estabiliza uma rede de pontes salinas extracelulares e bloqueia os movimentos da hélice transmembrana necessários para a ativação do receptor. Essa inibição da sinalização do receptor de orexina promove o sono atenuando o efeito promotor de vigília do sistema hipocretina/orexina, resultando em um aumento no número de transições para o movimento não rápido dos olhos e sono REM. Como o almorexant, o suvorexant reduz a latência para o sono persistente, diminui o tempo de vigília após o início do sono e aumenta o tempo total de sono.

O DORA Lemborexant foi aprovado pelo FDA para insônia em 2019. Vários outros medicamentos com efeitos promotores do sono, por exemplo, o seltorexant 2-SORA, estão em

desenvolvimento clínico e um novo pedido de medicamento (NDA) para o daridorexant DORA, que mostrou melhorias significativas no sono e no funcionamento diurno em ensaios clínicos, foi submetido ao FDA em janeiro de 2021⁴.

Graças às novas abordagens e perspectivas da medicina, temos uma expectativa, de um tratamento focado em células tronco. Seria promissora a realidade de transplante de hipocretina/orexina, levando em conta o desafio de se superar definitivamente a narcolepsia por meio das terapias medicamentosas presentes. Já houve testes nesse sentido, durante os quais se conseguiu extrair neurônios hipotalâmicos³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Depreende-se dos dados coletados que as pesquisas recentes sobre terapias medicamentosas da narcolepsia são promissoras, trazendo alternativas que satisfaçam a demanda apresentada pelos pacientes do distúrbio. Uma vez que, conforme descrito ao longo desta abordagem, a indústria farmacêutica não vê perspectivas vantajosas para esse público no mercado, faz-se necessário investimentos e mais pesquisas direcionadas à sofisticação dos experimentos de medicamentos previstos para aprimorar o tratamento da narcolepsia. Embora os efeitos colaterais das medicações em uso atualmente, se considerados em sua conjuntura, não invalidem a competência das mesmas, a ineficácia no enfrentamento de parte da sintomatologia do quadro reforça a necessidade das inovações expostas no fechamento da discussão.

REFERÊNCIAS:

1. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and Sleep Disorders: A Systematic Review. *J Headach Pain*. Oct 2020;21(1):126. DOI: 10.1186/s10194-020-01192-5.
2. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy. *Sleep Med Rev*. 2019;43:23-36. doi:10.1016/j.smrv.2018.09.006.
3. Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol*. 2017;152:89-113. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.002.
4. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hipocretin/orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:22-37. DOI: 10.1159/000514963.
5. Romigi A, Vitrani G, Giudice TL, Sentonze D, Franco vV. Profile of Ptolisant in The Management of Narcolepsy: Design, Development, and Place in Therapy. *Drog Des Devel Ther*. 2018;12:2665-2675. DOI: 10.2147/DDDT.S101145.
6. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Research. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(1):97-137. DOI: 10.1177/1745691614556680.
7. Drunen RV, Eckel-Mahan K. Circadian Rhythms of the Hypothalamus: From Function to Physiology. *Clocks Sleep*. 2021;3(1):189-226). DOI: 10.3390/clockssleep3010012.
8. Canto CB, Onuki Y, Bruinsma B, Werf YDVD, Zeeuw CID. The Sleeping Cerebellum. *Trends*

- Neurosci. 2017;40(5):309-323. DOI: 10.1016/j.tins.2017.03.001.
9. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and Sleep Disorders: A Systematic Review. *J Headach Pain*. Oct 2020;21(1):126. DOI: 10.1186/s10194-020-01192-5.
 10. Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep Problems in Narcolepsy and the Role of Hypocretin/Orexin Deficiency. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:103-116. DOI: 10.1159/000514959.
 11. Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, et al. Narcolepsy and Psychosis: A Systematic Review. *Acta Psychiatr Scand*. Jul 2021;144 (1):28-41. DOI: 10.1111/acps.13300.
 12. Lehert P, Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep*. 2018;41(12):zsy185. DOI: 10.1093/sleep/zsy185.
 13. Felmler MA, Morse BL, Morris ME. γ -Hydroxybutyric Acid: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicology. *AAPS J*. 2021;23(1):22. DOI: 10.1208/s12248-020-00543-z.
 14. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):469-489. DOI: 10.1111/bph.14524.
 15. Abad VC. Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:75-91. DOI: 10.2147/NSS.S245020.

O IMPACTO DA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

THE LIFESTYLE CHANGE IMPACT IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

Monique M. Lopes¹; Gleyce P. Oliveira²

¹Discente do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. mml.moniquemarques@gmail.com; ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: Este artigo aborda os impactos do estilo de vida no tratamento da endometriose. Por meio da elucidação do quadro de endometriose e seus efeitos sobre a paciente, pretende-se observar como tratamentos não farmacológicos se aplicam nesse contexto. **Objetivos:** A abordagem se alinha a uma prática clínica consciente, baseada no papel do profissional da saúde na promoção de qualidade de vida da sociedade. **Métodos:** as consultas foram realizadas nos repositores SCIELO, BVS, Thieme Connect e Pubmed. **Resultados:** as pesquisas experimentais sob este viés carecem de dados e critérios confiáveis. Comprova-se relação entre hábitos e atividades atuantes em neurotransmissores como possibilidade de prevenção. **Conclusões:** O esclarecimento sobre os impactos na mudança do estilo de vida sobre os sintomas da endometriose é necessário para a garantia da efetivação da saúde da mulher. Resultados mais detalhados poderiam contribuir para esses avanços. **Descritores:** Endometriose. Estilo de vida. Tratamento. Atividade física. Dor pélvica.

ABSTRACT:

Introduction: This article addresses the impacts of lifestyle on the treatment of endometriosis. Through the elucidation of endometriosis and its effects on the patient, it is intended to observe how non-pharmacological treatments apply in this context. **Aims:** The approach is aligned with a conscious clinical practice, based on the role of the health professional in promoting quality of life in society. **Methods:** consultations were carried out in SCIELO, VHL, Thieme Connect and Pubmed repositories. **Results:** experimental research under this bias lack reliable data and criteria. A relationship between habits and activities that act on neurotransmitters as a possibility of prevention has been proven. **Conclusions:** Clarification about the impacts of lifestyle changes on endometriosis symptoms is necessary to guarantee the effectiveness of women's health. More detailed results could contribute to these advances. **Keywords:** Endometriosis. Lifestyle. Treatment. Physical activity. Pelvic pain.

INTRODUÇÃO:

A incidência da endometriose é difícil de quantificar, já que as portadoras dessa patologia quase sempre são assintomáticas e os exames de imagem com pouca sensibilidade para o diagnóstico. Apesar disso, devido a sua relação com a dor pélvica e infertilidade, conseguimos quantificar a prevalência da endometriose nesses grupos. Nas mulheres inférteis, a prevalência relatada está entre 20 e 50%, e naquelas com dor pélvica, entre 40 e 50%¹.

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, benigna, estrogênio-dependente que acomete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. É definida pela presença de tecido endometrial, glândulas e estroma fora do sítio normal e caracterizada principalmente por dor crônica e infertilidade. Além disso, os sintomas incluem dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica, disuria e disquezia. A dismenorreia é comumente chamada de cólica menstrual, a dispareunia remete à dor durante a relação sexual, a disuria corresponde à dor ao urinar e disquezia à dor ao defecar^{1,2}.

Essa condição induz uma reação inflamatória crônica com episódios dolorosos constantes nessas mulheres e que, por conta disso, acabam levando a manifestação de depressão na grande maioria delas. Por ser uma patologia de alta complexidade e de difícil diagnóstico, muitas pacientes acabam sem um tratamento adequado³. Além disso, os tratamentos convencionais são à base de hormônios e/ou cirurgia. Os hormonais sendo desencadeadores de diversos efeitos adversos como ressecamento vaginal, ganho de peso, diminuição da libido, diminuição da massa óssea, entre outros, e a cirurgia sendo associada ao risco de complicações e ao risco de recidivas².

A mudança do estilo de vida com hábitos alimentares mais saudáveis e prática de exercícios físicos regulares, contribuem para diminuir o estresse e mudar o padrão de incidência de distúrbios hormonais, já que a endometriose está intimamente relacionada à ansiedade, ao estresse e ao estilo de vida nas grandes cidades especialmente³.

JUSTIFICATIVA:

Em razão da grande recorrência dos casos de endometriose no mundo e da baixa quantidade de opções de tratamento, faz-se necessário a avaliação dos benefícios de exercícios físicos regulares e de hábitos alimentares saudáveis específicos para a terapêutica em pacientes com esta condição com a finalidade de entender quais nutrientes e substâncias químicas podem estar envolvidas tanto na progressão quanto na regressão da doença.

OBJETIVOS:

Primário:

Analisar literaturas que associam a relação entre o processo inflamatório da endometriose e sua melhora com a mudança do estilo de vida.

MÉTODOS:

Para a realização desse trabalho, escolheu-se fazer uma revisão sistemática, para a qual as bases de dados utilizadas foram Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da ScientificElectronic Library Online (SciELO), Thieme Connect e também MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health). Além disso, também se consultou, para entender o caráter contextual da paciente, o livro (Visões do Feminismo – A Medicina da Mulher dos Sèculos XIX e XX). Priorizou-se pesquisas feitas nos últimos 20 anos no intuito de compreender a visão ampla da endometriose na literatura atual. Os descritores foram: “endometriose”, “tratamento”, “medicina complementar” e “tratamentos alternativos”. Os critérios de exclusão foram pesquisas de dissertação e tese ou informativos que não abrangessem o tratamento direcionado à doença.

RESULTADOS:

Com base na revisão sistemática realizada, identificou-se uma série de dados quantitativos e qualitativos que descrevem e investigam minuciosamente os traços patológicos da endometriose. Com isso, foi possível constatar que a endometriose consiste em uma doença debilitante, de caráter inflamatório, que abrange fatores hormonais, genéticos, psicológicos e ambientais, manifesta quando células do tecido do endométrio escapam da cavidade uterina e se instalam em outras regiões^{4,5,6}. Também verificou-se que tal patologia ocorre em quadros dos mais leves aos mais graves, exigindo medicação de controle hormonal e da dor ou intervenções cirúrgicas para a remoção de lesões avançadas⁶.

As principais características da endometriose são dependência de estrogênio, resistência a progesterona, dor pélvica como sintoma mais comum e sua associação com a infertilidade⁵. A maioria das pacientes descritas em dados de grupos participantes de pesquisas desfruta de condições socioeconômicas favoráveis e tem por volta de trinta anos, o que reforça a hipótese de que os custos envolvidos no acompanhamento médico afastam muitas mulheres do devido atendimento e tratamento, além do que a motivação responsável pela procura de atendimento clínico normalmente é a urgência em gestar^{2,8,9}.

Quanto ao questionamento central desta pesquisa, evidenciou-se, em primeiro lugar, que os experimentos realizados até a discussão presente são limitados, apresentam credibilidade duvidosa e qualidade precária. Por outro lado, dados teóricos fundamentam a hipótese de que tratamentos alternativos e complementares desempenhariam um papel importante no acompanhamento das assistidas. As práticas que englobam tais tratamentos não necessariamente correspondem a gastos elevados, integram iniciativas tanto de centros médicos quanto de empresas e até mesmo universidades, além do que promovem alterações positivas na qualidade de vida das pacientes e atenuam a dor pélvica, principal queixa das mesmas^{13,14,15}.

Cabe ainda indicar que, uma vez que, segundo as informações fornecidas ao longo da discussão presente, a falta de informação provoca avanços por vezes irreversíveis – ao menos no que se refere à fertilidade – da patologia, somado ao fato de que muitas das pacientes têm a doença desde jovens, porém somente a descobrem na fase adulta, pode-se afirmar que o engajamento de

mulheres, sobretudo adolescentes em práticas tais como as descritas nesta abordagem propiciaria não apenas a prevenção da endometriose como também a instrumentalização de conhecimento por parte das mulheres possivelmente acometidas da mesma. Afinal, através dessas práticas, elas passam a entender melhor seu corpo e mente, desenvolvendo, por conseguinte, uma consciência voltada para sua saúde e bem estar^{6,8,13,14,15}.

DISCUSSÃO:

Breve Análise do Quadro da Saúde da Mulher

No contexto atual, a prática da medicina deixou de se restringir aos cuidados clínicos mediante manifestação de irregularidades fisiológicas e abrange a promoção da qualidade de vida. Nesse sentido, destaca-se nesta abordagem a questão da saúde da mulher. Considerando que as transformações sociais promoveram uma realidade na qual se inicia precocemente a vida sexual, além do que os papéis sociais têm se reformulado, se faz necessário descrever como a mulher se encaixa nesse processo referente ao atendimento médico, sobretudo envolvendo doenças ginecológicas, uma vez que, tal como exploraremos ao longo da discussão, quaisquer distúrbios que perturbem as funcionalidade fisiológicas do corpo feminino, especialmente a fertilidade, refletem uma quebra de expectativa quanto à sua performance social e familiar, trazendo abalos que comprometem sua saúde física e mental. Logo, profissionais da saúde têm uma função transformadora e decisiva nas experiências das pacientes de endometriose.

No livro *Visões do Feminismo - A Medicina da Mulher nos Séculos XIX e XX*, Martins¹ aborda a fundamentação da ginecologia enquanto prática moderna repleta de controvérsias. Ao longo da exposição, discorre-se sobre a função do corpo feminino na manutenção de valores culturais bem como na validação de discursos normativos. Assim, institucionaliza-se o corpo da mulher, assaltando-lhe as liberdades, desejos e até mesmo sua imagem. Com papel higienizante e moralizante, a medicina instaura no século XX um modelo que, embora prometa ser moderno, pouco questiona as perspectivas de vida e bem estar da mulher na medida em que regula sua postura doméstica e social por meio de ferramentas e ideias imobilizantes, as quais visam definir o ideal de socialmente normal e patológico do corpo feminino, a ponto de intuir suas reais necessidades. Atualmente, o principal desafio da medicina ginecológica frente aos entraves sociais que atravessam, sobretudo, doenças que apresentam complicações à fertilidade, se concentra no resgate ou, no mínimo, garantia de dignidade da paciente enquanto um indivíduo autônomo, apto a manipular seu próprio destino e imerso nas práticas da esfera pública. É uma responsabilidade que evoca, muito além do compromisso profissional, um alinhamento com as políticas de assistência à mulher.

Definição, Causas e Manifestações da Endometriose

Segundo Torres et al², a endometriose atinge cerca de sete milhões de brasileiras e setenta milhões de pacientes ao redor do mundo. Em razão da proporção de seus prejuízos na qualidade de vida da mulher, o Ministério da Saúde publicou uma portaria em 2006 – atualizada em 2010 – no intuito de divulgar protocolos de acompanhamento médico direcionados a diagnóstico dessa

doença.

Considera-se profundos os impactos da endometriose, uma vez que, segundo Mirzaee e Ahmadi² e Torres², a paciente sofre com dores pélvicas, infertilidade, disfunção sexual e abalos emocionais. Ainda de acordo com os autores, o surgimento da doença se associa ao estilo de vida moderno, uma vez que, com base em relatos elaborados nas primeiras observações do quadro patológico, trata-se de uma síndrome desencadeada pelos novos hábitos reprodutivos da mulher envolvendo maior quantidade de períodos menstruais e exposição a poluentes industriais no ambiente urbano de moradias e trabalho.

Define-se endometriose pela presença de tecido de endométrio fora das cavidades uterinas, ficando na cavidade abdominal ou avançando para outras regiões. Baroni et al⁴ descrevem que é comum encontrar endométrio ectópico no peritônio vaginal, ovários e septo retovaginal, embora ocorram casos raros desse conteúdo na pleura ou nos pulmões, por exemplo. Os autores colocam que por vezes a endometriose pode abranger os tratos gastrointestinal e urinário.⁴ Segundo Giudice e Burney⁵, a doença é caracterizada pela dependência de estrogênio e resistência à progesterona. Além disso, o desequilíbrio na atividade da metaloproteinases, promoveria falhas na renovação cíclica do endométrio – processo este também descrito por Rolla⁶ enquanto uma remodelação feita a cada doze meses -, o que resultaria na invasão de células do endométrio em superfície de outras regiões do organismo.

Temos algumas teorias que se debruçam sobre as causas da endometriose. Evidências indicam que a endometriose se configura enquanto processo inflamatório, sendo descrito, com base em pesquisas de Rolla⁶, como uma condição de inflamação pélvica. Partindo de tal ponto, microbiotas favoráveis a inflamações se formariam em razão de fatores genéticos e imunológicos. O líquido peritoneal tem uma concentração aumentada de macrófagos ativados e um perfil inflamatório no eixo citocina/quimiocina⁶

A teoria mais aceita consiste na teoria de Implantação de Sampson, segundo a qual, durante a menstruação, o tecido endometrial retornaria pelas trompas de falópio, se instalando na cavidade abdominal ou em outras regiões, chegando a desenvolver lesões ou até danificar severamente as estruturas invadidas⁴. Baroni et al⁴, Giudice e Burney⁵ e Rolla⁶ indicam outros pontos de vista sobre a patogênese, concentrando-se em descrever a formação dos endometriomas. Temos, por exemplo, a hipótese de que folículos dos ovários a ocasionariam. Essa teoria não apresentou até o momento evidências e elucidações claras. Outra proposição justificaria os endometriomas com o acúmulo de detritos menstruais em forma de pseudocistos. Alguns dos posicionamentos trazidos pela investigação bibliográfica construída por Rolla⁶ indicam como se daria o fenômeno descrito por Sampson ou apresentam outras possibilidades que, segundo Giudice e Burney⁵ divergem em torno do questionamento sobre se as manifestações da endometriose são intrauterinas ou extrauterinas. Rolla⁶ explora a abordagem segundo a qual os implantes de fluido endometrial iniciariam ainda nos primeiros meses de vida, durante circunstâncias de sangramento. Ele sintetiza que esse resíduo ficaria armazenado na cavidade abdominal, oculto em virtude da inatividade de estrogênio antes da puberdade. Somente com a produção de hormônios sexuais, portanto, a manifestação ocorreria.

Por sua vez, a teoria da metaplasia celômica descreve, segundo Baroni et al⁴ e Giudice

e Burney⁵, a transformação de epitélios celômicos em células endometriais, o que explicaria a transição de endométrio ectópico para o peritônio. Há ainda a teoria da Metástase benigna, segundo a qual ações do sistema linfático determinariam implantes ectópicos. Casos retratando pacientes com endometriose localizada em regiões tais como o cérebro, muito afastadas do útero, validariam a hipótese⁴. Por fim, Baroni et al⁴ expõem a teoria da indução, que se baseia em ações de secreção de neurotransmissores para explicar a influência do endométrio nas regiões ao redor ao liberar resíduos do tecido.

Seja como for, sabe-se que outros fatores tais como genéticos, hormonais e ambientais interferem na manifestação dessa doença. Logo, segundo Rolla⁶, pesquisas indicam que a ação de proteínas vinculadas a macrófagos bem como a redução de atividades de fagocitose teriam relação com a origem da endometriose, além de inibição de macrófagos e produção de interleucinas. Também se reconhece a ação do estrogênio na invasão do tecido endometrial em regiões inadequadas, além de uma reação à progesterona, a qual ocasionaria uma atrofia do tecido. Rolla⁶ reforça a relevância de se ponderar os fatores em torno do diagnóstico e acompanhamento das pacientes:

“Células endócrinas, imunes, tronco/progenitoras e modificações epigenéticas devem ser consideradas no contexto de antecedentes genéticos, bem como reprogramação impulsionada por estímulos do trato reprodutivo feminino”⁶

A classificação da endometriose é mensurada em níveis denominados mínima, leve, moderada e severa de acordo com sua localização anatômica bem como extensão e intensidade das lesões⁴. Segundo Tanbo e Fedorcsak⁷, tem-se um desafio maior envolvendo a fertilidade a partir da endometriose moderada. O nível mais avançado em termos de extensão da doença consiste na Endometriose Profunda Infiltrativa (DIE em inglês), apresenta aspectos marcantes tais como fatores de crescimento nervoso e adesão molecular intercelular. Rolla⁶ observa:

“O comportamento agressivo do DIE pode ser explicado pela apoptose extremamente diminuída. NF-κB (Nuclear factor kappa-lightchain-enhancer of activated B cells), Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), hormônio anti-Mülleriano e o aumento da atividade de proliferação relacionada ao estresse oxidativo (NF-κB, espécies reativas de oxigênio, quinases reguladas por sinal extracelular e proteínas de oxidação avançada) também contribuem.”⁶

Os sinais sugestivos de endometriose profunda infiltrativa são nodulações palpáveis no fórnice vaginal posterior ou septo retovaginal, espessamento dos ligamentos uterossacros ou lesões com colorações variadas⁴.

Entendendo A Paciente de Endometriose

Mirzaee e Amadi³ indicam que boa parte das estatísticas que descrevem pacientes com endometriose se concentra em classes socioeconômicas mais favorecidas, dado justificado pelos altos custos envolvidos no acompanhamento médico em torno do diagnóstico e tratamento da doença. Além disso, muitas sequer chegam a procurar atendimento médico ou o postergam até que as dores e desconfortos se tornem extremamente desagradáveis.

Jaeger et al⁸ também realizaram estudos alinhados com a questão da dor, aplicados em mulheres austríacas. Na coleta de dados, se evidenciou que a maioria das pacientes de endometriose sofre desde a menarca e seu ciclo menstrual é repleto de dificuldades e/ou traumas. Vale ressaltar

a descrição vívida das entrevistadas sobre o que sentem. Além de não se reconhecerem e se compreenderem claramente a partir das suspeitas de que talvez houvesse algo errado em seu corpo, elas abordam sua dor como sensação de choques, golpes e uma delas chega a narrar que é como se um monstro fosse gerado dentro dela. Muitas demonstram um esforço por vezes frustrante em tentar descrever e elucidar o que sentem, elemento este que pesa significativamente na prática clínica durante a consulta. Elas também relatam dificuldades no ajuste de tratamentos e alegam a assistência fisioterapêutica como um dos recursos do acompanhamento após o diagnóstico.

Coloca-se ainda a ausência de explicações claras, objetivas e ricas fornecidas pelo médico à sua paciente. A falta de informação as angustia, uma vez que muitas dessas mulheres tinham ignorância sobre o assunto antes de se descobrirem atingidas por ele. Muito além das experiências negativas em consultório, há um desejo por parte das pacientes de mais discussões na esfera pública em torno do tema. O baixo interesse social sobre a endometriose propicia ações de insensibilidade ou mesmo discriminatórias, tanto no meio familiar quanto profissional, além do silenciamento da paciente, que não consegue comunicar as percepções da sua vivência⁶.

Cardoso et al⁹ realizaram uma pesquisa em dois hospitais de referência no tratamento da endometriose em São Paulo e constataram que a endometriose nas tubas uterinas protagoniza os casos de infertilidade. Além disso, a incidência de dispareunia, um dos sintomas mais desconfortáveis, geralmente resulta de sensibilidade provocada no ligamento uterossacro. Outro dado revela que diagnósticos via exames de imagem foram realizados majoritariamente por entrevistadas mais jovens, o que, segundo os autores, demonstra que os exames mais assertivos são procurados por mulheres casadas e no auge de sua vida fértil, perfil social para o qual pesaria mais as preocupações mediante o fracasso nas tentativas de gestar.⁹

Becker et al¹⁰ coletaram dados investigando o que a literatura indica juntamente com análises de relatos de pacientes com endometriose. O grupo de pesquisadores coloca que, na manifestação dos sintomas, a dor crônica ganha destaque. Nesse contexto, expostas a dores extremamente desagradáveis, as pacientes frequentemente são ridicularizadas, o que explicita o fator sociocomportamental que banaliza a dor da mulher, uma vez que esta é considerada como fisiologicamente mais resistente a sofrimentos. Por conseguinte, a própria vítima dos desconfortos se compromete em suportar dores e sangramentos sem se queixar.¹⁰

Além disso, a fase antes do diagnóstico é marcada por sucessivas tentativas frustradas de solução dos incômodos com o uso de analgésicos. Entre trocas de medicação, pode ocorrer ainda o comparecimento da paciente a centros de atendimento de emergência, onde se faz aplicações intravenosas visando alívio imediato.^{9,10}

Mediante esse quadro, Becker et al¹⁰ reforçam o papel da rede de apoio, pois, na sua ausência, o panorama teórico presente leva a crer que a mulher terá dificuldade em cogitar a possibilidade de recorrer a profissionais da saúde, chegando a naturalizar mesmo os sinais visíveis de alterações físicas e/ou fisiológicas e, conseqüentemente, ficando sem amparo suficiente no enfrentamento do problema. Aqui se tem mais um ponto de alerta tanto para o SUS - quanto para a comunidade médica e de enfermagem - no preparo bem como na implementação de estratégias técnicas e estruturais ao observar, orientar e acompanhar tais indivíduos.

Cabe registrar a proporção que os gastos ao longo do acompanhamento médico toma quando as primeiras consultas não propõem soluções eficientes. Além da supracitada indiferença às queixas de dores - cometidas também por profissionais da saúde -, ocorrem equívocos nos laudos, prescrição de exames inadequados e diálogos mal sucedidos, o que resulta, por vezes, de buscas empreendidas pela paciente em prol da localização de especialistas mais competentes ou com foco na endometriose.^{6,9,10}

Diagnóstico do Quadro Clínico de Endometriose

No diagnóstico da endometriose, Rolla⁶ argumenta que a anamnese é crucial no primeiro passo do acompanhamento médico de pacientes ainda em fase de suspeita. Saber ouvir as dores da paciente e observar sua expressão durante o diálogo faz toda a diferença na análise dos sintomas e identificação do quadro clínico⁶. As pesquisas de Becker et al⁹ corroboram com tais afirmações, ressaltando a importância da escuta enquanto procedimento clínico.

Quanto ao quadro clínico, diversas realidades são registradas, entre elas concentram-se casos que vão desde pacientes assintomáticas até queixas envolvendo dores pélvicas, dismenorreia e desconfortos urinários ou ao evacuar, além de incidência de inflamações.⁴ Contudo, a dor pélvica crônica consiste no principal sintoma. Os relatos incluem desconfortos durante relações sexuais bem como detalhes fora do padrão envolvendo ciclo menstrual. Há registros de casos raros que abrangem sangramento umbilical e nasal como parte dos sintomas de algumas mulheres.⁵

A realização do exame vaginal requer cuidado e sensibilidade⁶. Partindo de toques na região abdominal, o profissional palpa a região vaginal chegando ao útero, saco de Douglas e zonas anexas. O procedimento pode apresentar sinais de endometriomas, já que os locais por elas afetados reagem causando muitas dores. Sobre incômodos e sintomas comuns, Rolla⁶ justifica:

“A retroversão uterina fixa é frequentemente devido ao comprometimento do ligamento uterossacro ou aderências no saco de Douglas. A mobilização uterina dolorosa é outro sinal típico de endometriose. A compressão do fundo uterino é frequentemente dolorosa quando há adenomiose. A dispareunia frequentemente corresponde à palpação extremamente dolorosa dos ligamentos sacro-uterinos.”⁶

O autor ainda coloca que, embora existam pesquisas constatando biomarcadores da endometriose, nenhuma delas apresentou qualidade em dados e procedimentos, o que revela a dependência dos exames já aplicados como forma de diagnosticar a doença com credibilidade. No entanto, alguns biomarcadores teriam efetividade em fases pós-operatórias.

Ainda sobre os biomarcadores, o autor complementa que há uma perspectiva de aspectos genéticos de diagnóstico. Isto com base em uma série de pesquisas que visam investigar a transcrição genética de grupos de pacientes com endometriose, o que resultou em achados envolvendo sequências reguladoras de DNA. A iniciativa é promissora, mas ainda tem um longo caminho pela frente.

Abordando ainda a questão genética, Giudice e Burney⁵ constataam a recorrência de parentesco de primeiro grau entre pacientes. Além disso, descrevem que o endométrio apresenta um caráter de certa vulnerabilidade a modificações em suas combinações genéticas, o que apoiaria

o interesse de pesquisadores pelos aspectos genéticos/hereditários na endometriose.^{5,6}

Pode-se observar eficácia na ultrassonografia pélvica. Também recorre-se à transvaginal para constatar presença de tecido endometrial na bexiga bem como ao longo da região pélvica e a ressonância magnética para endometriose intestinal. Mesmo assim, a videolaparoscopia permanece operando como procedimento de avaliação ideal.⁴

Tratamento Medicamentoso e Cirúrgico da Endometriose

Em casos de suspeita de endometriose mínima ou leve, indica-se a administração de anticoncepcionais orais durante três meses. Rolla⁶ defende que o uso prolongado dos contraceptivos no tratamento da endometriose pode interferir negativamente nos resultados esperados, chegando a provocar avanços da doença e, em casos raros, ocasionando danos severos tais como hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, e hepático⁶. Por outro lado, pílulas à base exclusivamente de progesterona teriam potencial de evitar a extensão das lesões.⁶

Persistindo os sintomas, parte-se para a aplicação de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), aromatase, antagonistas de progesterona, sistemas de liberação intrauterina com progestina e moduladores de receptores^{4,5,6}. Segundo Baroni⁴, o tratamento medicamentoso da endometriose se baseia na lógica de ações secretoras do endométrio. Vale ressaltar sobre esse aspecto que o endométrio apresenta células de alto nível de interação por conta de seu padrão endócrino – especialmente envolvendo LH e FSH –, algo que justificaria sua fixação em outras regiões do corpo. Nesse sentido, a medicação visa inibir o desequilíbrio hormonal do tecido.⁴

Segundo Mirzaee e Ahmadi³, destaca-se no tratamento da doença o uso de andrógenos tais como o medicamento Darnasol e inibidores do hormônio luteinizante. Os autores também colocam que, em geral, o mecanismo por detrás dos tratamentos direcionados às pacientes de endometriose consiste numa simulação de gestação visando intervir na aderência de tecido endometrial em regiões além do útero.³

Há ensaios clínicos voltados para uma farmacologia empenhada em inibir o desenvolvimento da endometriose atuando diretamente na inflamação, a angeogênese e a atividade da metaloproteinase. Rolla⁶, abordando a busca de tais inovações, informa que novos medicamentos no mercado (e em pesquisa) possuem efeitos farmacológicos nas funções endócrinas e inflamatórias associadas à patogênese da doença.⁶

Este é o desafio das pesquisas sobre tal patologia, uma vez que a eliminação das lesões por completo ainda não é possível por meio de medicação e, não obstante, ocorre a reincidência dos sintomas.

“interromper o crescimento e a atividade das lesões de endometriose. O tratamento médico mais utilizado para a endometriose envolve o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e contraceptivos orais. Os agentes convencionais também incluem derivados de andrógenos e progestinas. Devido à natureza crônica desta doença, podem ser necessários cursos de longo prazo ou repetidos de medicação para controlar seus sintomas relacionados.”¹¹

Para Huang¹¹, a principal finalidade dessa medicação consiste no hipoestrogenismos

induzindo a atrofia dos implantes ectópicos de endométrio. Sobre os resultados das medicações convencionais no tratamento de endometriose, especialmente o análogo de GNRH, ele afirma que os efeitos dos análogos tendem a desaparecer na retomada da menstruação em função de pausa na medicação.

Sobre os andrógenos, Huang¹¹ traz algumas considerações:

“Andrógenos podem induzir um estado de hiperandrogenismo e atrofia de endométrio, razão pela qual são usados no tratamento da endometriose. O Danazol, um derivado sintético do isoxazole, quimicamente relacionado à 17 α -etiniltestosterona, atua para aumentar a concentração de testosterona livre ligando-se à globulina de ligação ao hormônio sexual e inibindo o aumento do hormônio luteinizante (LH) e a produção de hormônio esteróide pelos ovários, resultando em um estado hipoestrogênico.”¹¹

Vale registrar que, segundo o autor, essa medicação pode gerar efeitos colaterais tais como voz grossa e acne e Rolla⁶ observa que o medicamento deixou de ser considerado como um tratamento efetivo atualmente.

A cirurgia vem, então, caso tais tratamentos não surtam efeitos ou se houver constatação de endometriomas desenvolvidos⁴. Os procedimentos cirúrgicos variam de leves até intervenções profundas visando, em geral, atenuar as dores ou propiciar a fertilização. A endometriose ovariana é outro quadro que motiva a realização de procedimentos cirúrgicos.^{4,5}

A reprodução assistida também pode ser oferecida como auxílio a pacientes em condição de infertilidade, sendo a fertilização in vitro mais adequada para graus avançados da endometriose, sobretudo para pacientes acima dos trinta e cinco anos. É cabível encaminhar a paciente a intervenções cirúrgicas para se atingir o mesmo fim de gestação. As técnicas de reprodução assistida consistem, segundo Dampo e Fedorsac⁷, em procedimentos nos quais ocorre estimulação hormonal folicular visando o preparo de gametas que se articulem acima das condições desfavoráveis na fisiologia da paciente. Os procedimentos dividem-se entre in vivo e in vitro. Na primeira situação, temos a inseminação, que pode ser feita através da transferência de gametas para dentro das trompas de falópio assim como do depósito de espermatozoides diretamente nas trompas ou no peritônio. Por sua vez, o procedimento in vitro contempla o cultivo do material coletado em laboratório, seguido da inseminação.⁷

Os Impactos de Mudanças no Estilo de Vida na Prevenção e Tratamento da Endometriose

Considerando a complexidade da patogênese e dos danos da endometriose, faz-se necessário elaborar e repensar os conceitos e métodos terapêuticos vigentes no tratamento da doença. Baroni et al⁴ observam o surgimento da endometriose como fenômeno do perfil moderno que a mulher apresenta. O trabalho, estresse e demandas afetam diretamente em sua fisiologia. Mediante o exposto, surgem pesquisas no intuito de identificar quais os tratamentos alternativos da endometriose vêm sendo aplicados e de que forma eles atuam na qualidade de vida e no enfrentamento da doença bem como numa possível prevenção.

Mirzaee e Ahmadi³ investigaram a hipótese da medicina complementar como tratamento

da endometriose. Isso porque medidas que integram a medicina complementar agem sobre problemas inflamatórios e, conforme já abordado na discussão presente, a endometriose é descrita na literatura científica como um tipo de inflamação. Nesse contexto, o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas somado ao sedentarismo poderiam causar a doença e/ou a mudança de hábitos em prol de um estilo de vida com atividades físicas e sem consumo de substâncias tóxicas ao organismo auxiliariam ou proporcionariam a cura da mesma.³

As análises do grupo permitem notar que, de fato, a medicina complementar atua no combate ao estresse, além de favorecer o controle da insulina e a manutenção de toxinas no organismo. Basicamente, hábitos tais como acupuntura, ioga e alimentação saudável exercem efeitos promissores tanto na interação de neurotransmissores quanto no sistema imune. Ainda assim, a ideia de que essas práticas operem como prevenção ou tratamento da endometriose não se fundamenta, no ponto de vista dos autores, visto que os estudos produzidos nesse viés até o momento se mostraram fracos.

Ribeiro et al¹² observam, com base em dados coletados a partir de questionários, que as pacientes de endometriose tendem a desenvolver estratégias que podem se apoiar no enfrentamento direto do problema e em práticas religiosas, além de também recorrerem a uma abordagem voltada para suas emoções bem como apoio social, sendo as duas últimas menos frequentes do que as primeiras. Isto demonstra a demanda de recursos que consigam, muito além do que substituir, complementar o tratamento medicamentoso/cirúrgico.

Por sua vez, Silva et al¹³ investigaram a composição corporal e informações nutricionais de pacientes, baseados em achados da literatura que estabelecem relação entre endometriose e obesidade e hábitos alimentares, além da hipótese de que o tecido adiposo teria propriedades imunológicas. Os autores concluem que não houve resultados significativos referentes a massa corporal das participantes, mas ressaltam que o fato de a maioria delas apresentar quadro de obesidade evidencia os pressupostos teóricos de apoio.

Por sua vez, Amaral e Falcade¹⁴ apresentam dados que validam a competência de um estilo de vida consciente e sadio na prevenção da endometriose. A pesquisa expõe as limitações da linha de investigação em questão, justificadas pela pouca sofisticação quanto à qualidade das produções e experimentos feitos em torno do tema até então. Ainda assim, as autoras estabelecem evidências de que hábitos tais como atividades físicas são determinantes na manutenção do estresse no organismo e na regulação de processos fisiológicos, o que impediria a formação de inflamações.¹⁴

Segundo as autoras, exercícios aeróbicos, se praticados numa intensidade ao menos moderada acima de dez minutos, promovem atividades do córtex, estimulando neurotransmissão de dopamina, serotonina e noradrenalina. Além disso, eles induzem mecanismos que reduzem o estradiol e favorecem a imunidade, fatores estes atuantes nas causas observadas da endometriose. Logo, Amaral e Falcade afirmam que atividades físicas têm potencial de auxiliar na prevenção da doença, sobretudo tratando-se de endometriose ovariana e endometriomas.¹⁴

A pesquisa feita por de Marqui¹⁵ traz contribuições na mesma linha de investigação com resultados semelhantes. Em sua produção, a autora admite a carência de pesquisas com melhor

qualificação e fundamentação, seletividade nos critérios e clareza na aplicação metodológica escolhida. Contudo, legitima-se o papel de abordagens além da farmacologia no tratamento da doença.

Nesse sentido, a autora analisa pesquisas voltadas para práticas tais como acupuntura, pilates, massagens, acompanhamento fisioterapêutico e terapia cognitiva comportamental (TCC), além de programas com fins psicoeducativos. Dados das pesquisas demonstram alívio significativo tanto na dor pélvica quanto na dismenorreia. Outra informação fornecida pelos resultados constata o impacto das práticas e acompanhamentos na qualidade de vida das pacientes assistidas, de modo que passam a compreender melhor o processo clínico que estão enfrentando, têm a autoestima elevada e superam situações de depressão e ansiedade provocadas pelo sofrimento da endometriose.¹⁵

Além disso, de Marqui¹⁵ sustenta que as atividades em discussão não apresentam riscos nem contraindicações desde que executadas por profissionais competentes, que utilizem os princípios técnicos corretos. Isto vem ao encontro das ideias de Rolla⁶, que explicita o papel de um trabalho multidisciplinar durante todo o processo de acompanhamento da paciente.

CONCLUSÕES:

As doenças ginecológicas felizmente vêm ganhando atenção midiática e intelectual cada vez maior, gerando expectativas de que será possível aprimorar a promoção à saúde da mulher. Com base no reconhecimento da efetividade de trabalhos multidisciplinares no cenário clínico, considera-se, ao fim desta pesquisa, necessária a elaboração de mais pesquisas, nos devidos moldes de refinamento que a metodologia impõe, visando investigar como hábitos saudáveis, atividades físicas e outras práticas podem contribuir na prevenção e/ou tratamento da endometriose, uma vez que este quadro tem um caráter crônico que ameaça o bem estar e a qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS:

1. Martins APV. Visões do Feminismo A Medicina da Mulher nos Séculos XIX e XX. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004.
2. Mirzaee F, Ahmadi A. Overview of the Effect of Complementary Medicine on Treating or Mitigating the Risk of Endometriosis. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2021, v. 43, n. 12 [Accessed 27 June 2022] , pp. 919-925. Available from: <<https://doi.org/10.1055/s-0041-1735156>>
3. Torres JISL, Araújo JL, Vieira JA, Souza CS, Passos ING, Rocha LM. Endometriose, Dificuldades no Diagnóstico Precoce e A Infertilidade Feminina: uma revisão. RSD.2021;10(6):e6010615661
4. Baroni S, Sampaio SS, Barcelos RP, Moresco NM, Fernandes MDB, Filho LAF, Soares IA, dos Santos DB. Uma abordagem integrada da endometriose. UFRB. 2012. 93-109. Available from: <http://www.repositorio.ufrb.edu.br/bitstream/123456789/772/1/uma%20abordagem%20integrada%20da%20endometriose%281%29.pdf>
5. Giudice LC, Burney RO. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. Fertil Steril. 2012;98(3):511-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.6.029.

6. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019;8:f1000 Faculty Rev-529. DOI: 10.12688/f1000research.14817.1.
7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-667. DOI: 10.1111/aogs.13082.
8. Jaeger M, Gstoettner M, Fleischanderl I. “A little monster inside me that comes out now and again”: endometriosis and pain in Austria. *Cad Saude Publica*. 2022 Feb 11;38(2):e00226320. doi: 10.1590/0102-311X00226320.
9. Cardoso JV, Machado DE, Silva MC, Berardo PT, Ferrani R, et al. Epidemiological Profile of Women with Endometriosis: A Retrospective Descriptive Study. *Rev Bras Saude Matter Infant*. 2020;20(4):1069-1079
10. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh S. Reevaluating Response and Failure of Medical Treatment of Endometriosis: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2017;108(1):125-136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.004.
11. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J*. 2008 Sep-Oct;31(5):431-40.
12. Ribeiro HSAA, Paiva AMF de, Taliberti B da CP, Gonçalves ALL, Condes RP, Ribeiro PAGA. Psychological Problems Experienced by Patients with Bowel Endometriosis Awaiting Surgery. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]*. 2021, v. 43, n. 09 [Accessed 27 June 2022], pp. 676-681. Available from: <<https://doi.org/10.1055/s-0041-1735938>>
13. Silva JB da, Gurian MBF, Nonino CB, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Reis FJC dos, et al. Analysis of Body Composition and Pain Intensity in Women with Chronic Pelvic Pain Secondary to Endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]*. 2020, v. 42, n. 08, pp. 486-492. Available from: <<https://doi.org/10.1055/s-0040-1713912>>
14. Falcade AC, Amaral VF. Exercício físico como coadjuvante no tratamento dos sintomas da endometriose: revisão de literatura. *Reprodução & climatério*, v. 24, n. 3, p. 113 – 120, 7 2009. Available from: http://www.sbrh.org.br/files/2009/2009_vol24-n3-reproducao-e-climaterio.pdf#page=34
15. Marqui ABT. Abordagem não farmacológica da dor em endometriose. *SciELO*. 2014 Oct 27: 1 1. Available from: https://www.scielo.br/j/rdor/a/xSZbVwb8NZV6W4kV_wc8GTSc/?lang=pt

OSTEOMIELITE: POSSÍVEIS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS E CIRÚRGICOS

OSTEOMYELITIS: POSSIBLE DRUG AND SURGICAL TREATMENTS

Mateus J. Dutra¹; Sandro Silos²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A osteomielite é um processo inflamatório que acomete os ossos, geralmente de origem infecciosa. Pode ser aguda ou crônica e seu diagnóstico é realizado com base no exame clínico associado a exames de imagem, sendo o exame de cultura essencial para o tratamento. Entretanto, há altos índices de recorrência e o diabetes mellitus e doença cardiovascular aumentam o risco da doença. **Objetivo:** Descrever o tratamento medicamentoso e cirúrgico da osteomielite, com base em estudos clínicos dos últimos cinco anos. **Metodologia:** Estudo de revisão bibliográfica da literatura, com busca feita em artigos de ensaios clínicos encontrados nas bases de dados: Scielo, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, sendo selecionado um total de 13 publicações. **Resultados:** Os estudos utilizaram uma grande variedade de antibióticos, o que mostra a importância da realização prévia da cultura, para direcionar a escolha mais adequada. Também foram encontrados estudos demonstrando a importância do preenchimento do defeito ósseo que fica após o desbridamento da lesão. **Conclusão:** A associação do desbridamento cirúrgico com a antibioticoterapia é o tratamento mais indicado para osteomielite, em especial a crônica, pois é fundamental a remoção do tecido necrótico e infectado, juntamente com o uso do antibiótico mais efetivo, evitando a reincidência da doença. Após o desbridamento, pode-se ser necessário o preenchimento do defeito ósseo, havendo opções interessantes associadas a antibioticoterapia, como o cimento ósseo e o vidro bioativo S53P4, sendo que esse último ainda carece de mais pesquisas. Também se mostra promissora a terapia envolvendo aplicações de tecido do cordão umbilical. **Descritores:** Osteomielite; terapêutica; complicações pós-operatórias.

ABSTRACT

Introduction: Osteomyelitis is an inflammatory process that affects the bones, usually of infectious origin. It can be acute or chronic and its diagnosis is based on clinical examination associated with imaging tests, with culture being essential for treatment. However, there are high rates of recurrence and diabetes mellitus and cardiovascular disease increase the risk of the disease. **Aim:** To describe the drug and surgical treatment of osteomyelitis, based on clinical

studies from the last five years. **Methodology:** Bibliographic review study of the literature, with a search made in articles of clinical trials found in the databases: Scielo, PubMed and Virtual Health Library, being selected a total of 13 publications. **Results:** The studies used a wide variety of antibiotics, which shows the importance of performing the culture beforehand, to guide the most appropriate choice. Studies were also found demonstrating the importance of filling the bone defect that remains after debridement of the lesion. **Conclusion:** The association of surgical debridement with antibiotic therapy is the most suitable treatment for osteomyelitis, especially chronic, as it is essential to remove necrotic and infected tissue, together with the use of the most effective antibiotic, preventing recurrence of the disease. After debridement, it may be necessary to fill the bone defect, with interesting options associated with antibiotic therapy, such as bone cement and S53P4 bioactive glass, the latter of which still needs further research. Therapy involving applications of umbilical cord tissue also shows promise. **Keywords:** Osteomyelitis; therapeutics; postoperative complications.

INTRODUÇÃO

A osteomielite é um processo inflamatório que acomete os ossos, geralmente de origem infecciosa, causada por bactérias e raramente por fungos. A sua incidência pode ocorrer em qualquer faixa etária, afetando qualquer tecido ósseo, sendo as regiões mais acometidas a medula óssea, o córtex, o periósteo, o endósteo e os canais vasculares.(1)

As vias de infecção podem ser: hematogênica, por meio da circulação sanguínea por bacteremia; por contiguidade, em que ocorre infecção por proximidade de foco infeccioso adjacente; ou até mesmo por inoculação direta de bactérias por um mecanismo traumático, seja por ferimento penetrante, fratura exposta ou cirurgia.(2,3) O *Staphylococcus aureus* é o patógeno de maior incidência para osteomielite aguda e crônica em todas as faixas etárias.(1,4) No entanto, um estudo epidemiológico recente também identificou o envolvimento de bactérias Gram-negativas da família Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp.* na etiologia da osteomielite. O mesmo estudo também identificou que muitos isolados foram considerados resistentes a agentes antimicrobianos empíricos comumente usados.(5)

A osteomielite pode ser classificada com base nos achados histopatológicos em aguda ou crônica. A aguda é uma infecção caracterizada por edema, diminuição local do suprimento sanguíneo e formação de pus, sendo esses sintomas aparentes dentro de duas semanas após a infecção, associados com modificações inflamatórias do tecido ósseo, ocasionadas por bactérias patogênicas.(1,4) Na osteomielite crônica, o osso necrótico está presente e é quando o processo infeccioso se encontra situado e presente há mais de um mês, sendo originada por uma infecção óssea por contiguidade a partir de um processo infeccioso crônico de partes moles adjacentes, geralmente pela evolução de um foco infeccioso agudo manejado de forma incorreta.(4,6)

A abordagem do paciente com suspeita de osteomielite é de suma importância e se inicia com uma anamnese detalhada do histórico clínico, sendo necessário obter informações como infecção prévia focal ou sistêmica, histórico de trauma anterior que possa ter levado a complicações

de pele ou partes moles, bem como a ocorrência de fratura e suas especificações, como nível de exposição e abordagem.(6)

O diagnóstico de osteomielite é realizado com base no reconhecimento dos sintomas clínicos e com auxílio nos exames laboratoriais e de imagem, sendo a realização do exame de cultura essencial para o diagnóstico e tratamento.(4) A radiografia simples deve ser realizada, mas a sensibilidade é baixa nos estágios iniciais da doença. Já a ressonância magnética com e sem meio de contraste tem maior sensibilidade para identificar áreas de necrose óssea em estágios mais avançados. A biópsia óssea e as culturas microbianas oferecem um diagnóstico definitivo e identificação do(s) agente(s) envolvido(s).(7)

O tratamento da osteomielite tem como pilares a eliminação do patógeno causador da infecção e a preservação da função fisiológica ideal da região acometida. Para tanto, os antibióticos são a principal opção de tratamento e devem ser adaptados com base nos resultados da cultura e nos fatores individuais do paciente. Além do manejo adequado com antibioticoterapia apropriada, frequentemente o paciente necessita do desbridamento do tecido necrótico e da região infectada, e uma intervenção cirúrgica adicional pode ser necessária em pacientes de alto risco ou naqueles com doença extensa. Entretanto, os altos índices de recorrência, a elevação dos custos médicos e a longa duração da incapacidade são os principais desafios terapêuticos. Por outro lado, diabetes mellitus e doença cardiovascular aumentam o risco geral de osteomielite aguda e crônica.(4,7,8)

Dessa forma, diante dos desafios que a doença propõe, justifica-se o interesse desse trabalho em levantar informações e inovações sobre os tratamentos medicamentosos e cirúrgicos disponíveis para osteomielite.

OBJETIVO

Descrever o tratamento medicamentoso e cirúrgico da osteomielite, com base em estudos clínicos dos últimos cinco anos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica da literatura. A busca foi feita em artigos encontrados nas bases de dados: Scielo, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios de inclusão foram serem artigos clínicos, publicados entre 2017 e 2022, em inglês, espanhol ou português, que pudessem ser acessados online. Os critérios de exclusão foram: artigos sobre osteomielite em animais; artigos sobre osteomielite crônica não bacteriana (que é uma doença esquelética inflamatória rara); artigos de revisão ou relatos de caso; artigos que não se referissem exclusivamente ao tratamento da osteomielite. As palavras chaves utilizadas foram: osteomielite (osteomyelitis); terapêutica (therapeutics).

No banco de dados Scielo foram ofertados 35 artigos e selecionado apenas um; no PubMed foram 36 artigos, sendo selecionados seis; e na BVS 51 artigos (porém com várias duplicidades em relação as demais bases de dados) e selecionados mais seis. Ou seja, no total foram selecionados 13 artigos trazendo resultados clínicos sobre o tratamento da osteomielite.

RESULTADOS

Como já visto, no tratamento da osteomielite, os antibióticos são fundamentais, mas muitas vezes também é necessária uma intervenção cirúrgica, para desbridamento do tecido necrótico e da região infectada.(4,7,8) Sendo assim, os resultados dessa pesquisa trazem exemplos de tratamentos clínicos realizados por pesquisadores, publicados em 13 estudos dos últimos cinco anos, em ensaios clínicos, randomizados ou não.

Especificamente sobre antibióticos, o estudo de Sipahi et al.(9) verificou se a daptomicina, que é altamente eficaz contra bactérias Gram-positivas multirresistentes, seria eficiente no tratamento da osteomielite. Os pesquisadores alegam que, historicamente, a vancomicina, a teicoplanina e a oulinezolida podem ser indicadas no tratamento empírico e/ou baseado na etiologia da osteomielite. No entanto, apesar de serem agentes antibacterianos de amplo espectro, falhas clínicas e microbiológicas não são raras, o que motivou a pesquisa sobre a daptomicina. Com isso, analisaram comparativamente 72 pacientes, que foram divididos em dois grupos: 38 no grupo daptomicina e 34 no grupo teicoplanina, diagnosticados com osteomielite. Destes, 12 no primeiro grupo também realizaram desbridamento da lesão e dez no segundo grupo. O sucesso clínico no final da terapia de indução foi alcançado em 32/38 (84,21%) casos no grupo de daptomicina versus 30/34 (88,23%) casos no grupo de teicoplanina. Esses dados sugerem que a daptomicina pode ser uma alternativa segura aos glicopeptídeos no tratamento da osteomielite.(9)

Bradley et al.(10) também avaliaram a eficácia e a segurança da daptomicina, porém na osteomielite hematogênica aguda em crianças, que é uma infecção musculoesquelética pediátrica que requer avaliação cuidadosa e manejo com terapia médica e cirúrgica para evitar complicações mais graves. Se reconhece o *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) e o resistente à meticilina (MRSA) como as causas mais comuns, no entanto, a osteomielite por MRSA pode ser particularmente difícil de tratar, devido à rápida progressão e maior morbidade, e pode exigir um tratamento mais longo do que as infecções típicas por MSSA.(10)

Diante disso, os pesquisadores realizaram um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, sendo o primeiro estudo randomizado, controlado e cego em osteomielite pediátrica, avaliando prospectivamente a eficácia e segurança da daptomicina versus um comparador ativo (vancomicina, nafcilina ou equivalente). Foram randomizados 73 pacientes entre 1 e 17 anos, em dois grupos, que receberam hospitalização e terapia intravenosa para daptomicina intravenosa (uma vez ao dia, doses ajustadas à idade) ou comparador (vancomicina, nafcilina ou equivalente) ≥ 4 dias, seguido por terapia oral (14-42 dias no total). No geral, 82% dos pacientes com daptomicina e 87% dos que receberam outros antibióticos alcançaram a cura clínica, sendo que essa diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, não houve diferenças estatisticamente significativas na eficácia entre os grupos de tratamento, sugerindo resultados de tratamento semelhantes ao usar daptomicina ou os antibióticos padrão de tratamento. Além disso, os eventos adversos foram menores nos pacientes do grupo daptomicina.(10)

Wilson et al.(11), compararam os resultados clínicos de pacientes tratados para osteomielite relacionada ao pé diabético com e sem rifampicina adjuvante em regimes antimicrobianos, para verificar se ela resulta em melhores taxas de cura. Foram avaliados os resultados de 130 pacientes,

sendo constatado que aqueles que receberam rifampicina apresentaram taxas mais baixas de óbito e amputação do que os pacientes não tratados com rifampicina. Esses resultados sugerem que a adição de rifampicina aos regimes de tratamento atuais pode ser uma opção antimicrobiana útil no tratamento da osteomielite relacionada ao pé diabético.(11)

Johnson et al.(12) trazem em seu estudo a experiência clínica de pacientes com osteomielite gram-positiva tratados com ceftarolina fosamil, na fase 4 do estudo Clinical Assessment Program e Teflaro® Utilization Registry (CAPTURE). O estudo analisou os resultados de 150 pacientes, que demonstrou sucesso clínico em 139/150 (92,7%) pacientes em geral, em 81/89 (91,0%) pacientes com diabetes ou doença arterial periférica. Além disso, pacientes infectados com MRSA ou MSSA tiveram taxas de sucesso clínico de 92,5% (86/93) e 100% (21/21), respectivamente. Assim, esse tratamento se mostra bastante promissor, pois as taxas de sucesso clínico com ceftarolina fosamil foram altas em pacientes com osteomielite gram-positiva, incluindo aqueles com diabetes ou doença arterial periférica e aqueles com MRSA ou MSSA.(12)

No estudo de Carabelli et al.(13), o objetivo dos pesquisadores foi analisar os resultados em pacientes com osteomielite relacionada à úlcera por pressão ao redor da pelve, sendo tratados com desbridamento e retalho para cobertura do defeito de tecido mole. Os pacientes foram tratados em dois tempos cirúrgicos: Primeiro desbridamento e, em seguida, retalho para preenchimento do remanescente defeito tecidual. No total, 27 úlceras de pressão foram tratadas em 15 pacientes. Apenas três úlceras apresentaram um único microrganismo. As restantes envolviam mais de um microrganismo. Foram administrados antibióticos intravenosos (IV) por pelo menos 4-6 semanas. (13)

Os microrganismos Gram-negativos responderam ao imipenem, ciprofloxacina ou ertapenem intravenosos, enquanto o tratamento para microrganismos Gram-positivos consistiu principalmente de vancomicina, ceftriaxona, imipenem, ampicilina/sulbactam. No acompanhamento do tratamento, verificou-se que, inicialmente, os valores da velocidade de hemossedimentação e da proteína C ultrasensível reativa foram de 72 mm/h e 55 mg/L, respectivamente, após três meses da cirurgia do retalho, e diminuíram para 49 mm/h e 20 mg/L, respectivamente. Com isso, os pesquisadores concluíram que esse protocolo reduziu o tempo de tratamento, uma vez que não se esperou a suspensão do antibiótico para a realização do retalho. Também consideraram que realizar a cobertura de defeitos de tecidos moles o mais rápido possível reduz a colonização de novos microrganismos na região envolvida.(13)

Conforme explicam Ciclamini et al.(14), no tratamento da osteomielite crônica, geralmente é feita a combinação de antibióticos e cirurgia (com desbridamento radical e reconstrução secundária ou concomitante). No entanto, o manejo em um estágio é uma abordagem alternativa que ainda tem poucos casos relatados na literatura. Sendo assim, os pesquisadores realizaram um estudo multicêntrico para avaliar os resultados de reconstruções em um estágio, com retalhos ósseos vascularizados, com seguimento médio de 63,6 meses, em 14 pacientes, com osteomielite em ossos longos. Foi obtida a união óssea em 10 casos (71,4%) em um período médio de 7,9 meses. A não união ocorreu nos demais quatro casos (28,6%), sendo dois deles com persistência da infecção. Observou-se que o risco de não união óssea aumenta em infecções polimicrobianas e em usuários

de drogas. A cicatrização da infecção foi alcançada em 11 casos (78,6%), mas recorreu nos demais três casos (21,4%), em 10 meses em média. A recorrência da infecção esteve associada a infecções polimicrobianas e em usuários de drogas, porém sem relação estatisticamente significativa.(14)

Em conclusão, o tratamento cirúrgico em um estágio se mostrou como uma abordagem eficaz, principalmente em casos em que há comprometimento importante do tecido mole local e exposição óssea, sendo necessária a cobertura óssea imediata com tecido vascularizado. Os resultados do estudo mostraram uma alta taxa de sucesso do manejo em um estágio da osteomielite de ossos longos, atingindo a consolidação óssea e a cicatrização da infecção na maioria dos casos. Segundo os pesquisadores, a maioria das complicações ocorreu em pacientes com culturas polimicrobianas e em usuários de drogas, sendo recomendado, para esses, uma abordagem mais cautelosa em dois estágios. Também recomendam que mais pesquisas sejam realizadas, com comparação entre procedimentos de um e dois estágios, para fortalecer o nível de evidência.(14)

Em um estudo piloto prospectivo e randomizado, os pesquisadores Gariani et al.(15) analisaram 93 pacientes com osteomielite do pé diabético submetidos a desbridamento cirúrgico. O objetivo foi investigar se uma duração curta (3 semanas) em comparação com uma duração longa (6 semanas) de tratamento antibiótico sistêmico estaria associada a resultados não inferiores para remissão clínica e eventos adversos. Foram utilizadas 47 combinações de antibióticos diferentes, com os seguintes agentes: co-amoxiclav (amoxicilina + ácido clavulânico, em 63%), levofloxacina (22%), clindamicina (17%), cotrimoxazol (9%), doxiciclina (9%) e rifampicina, que foi administrada em apenas um caso. A duração mínima de seguimento após o término da terapia foi de 2 meses. De acordo com os autores, um curso de antibioticoterapia sistêmica pós-desbridamento para osteomielite do pé diabético de 3 semanas ofereceu incidências semelhantes (e estatisticamente não inferiores) de remissão e de eventos adversos em comparação com as do curso de 6 semanas.(15)

Em outro estudo abordando a relação à osteomielite associada ao pé diabético, Ehya et al.(16) avaliaram a eficácia clínica do cimento ósseo com antibiótico no tratamento primário, através de um estudo controlado randomizado, com 36 pacientes com úlcera do pé diabético complicada por osteomielite. Primeiramente, todos os pacientes foram submetidos ao desbridamento minucioso das feridas para, em seguida, serem divididos em grupo controle (grupo A), no qual receberam tratamento convencional de drenagem de vedação a vácuo; e grupo estudo (grupo B), onde receberam reparo de cimento ósseo com antibiótico como tratamento primário. Os antibióticos foram selecionados de acordo com os resultados da cultura bacteriana e sensibilidade à droga e utilizados com o cimento ósseo de polimetilmetacrilato. O antibiótico específico (vancomicina, cefoperazona ou gentamicina) em pó e o pó de cimento ósseo foram misturados na proporção de 3:40, e o monômero foi adicionado para formar uma pasta. Todos foram acompanhados por um período de 12 meses após a alta.(16)

De acordo com os resultados, os pacientes do grupo B apresentaram diferença significativa na erradicação de patógenos de linha de base, escore de dor, tempo de internação e custo, redução da superfície da ferida, tempo de cicatrização, baixa taxa de complicações e recorrência da infecção. Sendo assim, os pesquisadores concluíram que o cimento ósseo com antibiótico pode ser

utilizado com eficiência para o tratamento de feridas diabéticas com infecção de tecidos moles e osteomielite.(16)

Também testando a eficácia de um cimento ósseo, Lang et al.(17) utilizaram cimento de fosfato de cálcio carregado de vancomicina no tratamento da osteomielite crônica. Foram alocados aleatoriamente 98 pacientes para grupo de pesquisa (Grupo A), no qual receberam o tratamento do estudo após o desbridamento, ou para grupo controle (Grupo B), no qual receberam um dispositivo de irrigação e drenagem que administrou antibióticos irrigados, após o desbridamento. Os locais afetados incluíram 10 úmeros, 4 ossos rádio e ulna, 6 ossos metacarpais, 2 pelves, 24 fêmures, 32 tíbias, 16 calcâneos e 4 ossos metatarsais. Todas as culturas bacterianas foram sensíveis à vancomicina. Os pacientes foram acompanhados por um período de 12 meses.(17)

Conforme mostrou a radiografia, o preenchimento com cimento ósseo e vancomicina foi eficaz e a área do defeito ósseo foi curada na maioria dos pacientes, com nenhuma recidiva, 30 pacientes foram 100% curados, 16 melhoraram significativamente e apenas três tiveram incisões que não cicatrizaram por completo. Já no grupo controle, 11 pacientes apresentaram recidivas, 16 foram curados, 20 melhoraram e 13 não cicatrizaram e precisaram de nova cirurgia. Em conclusão, os pesquisadores disseram que o uso do cimento de fosfato de cálcio carregado de vancomicina em um estágio preencheu a cavidade do defeito ósseo, permitiu que os pacientes continuassem a combater a infecção, induziu a osteogênese dos defeitos ósseos e reduziu a recorrência de osteomielite crônica, sendo um método eficaz para seu tratamento.(17)

No estudo de Al Malat et al.(18), os pesquisadores alegam que o gerenciamento do espaço morto e o preenchimento adequado do defeito ósseo são essenciais para o sucesso do tratamento da osteomielite. Diante disso, testaram o vidro bioativo S53P4 (BAG-S53P4), que é um substituto de enxerto ósseo inorgânico que possui propriedades antibacterianas, osteocondutoras, osteoestimuladoras e angiogênicas, na evolução de pacientes com osteomielite crônica. Foram analisados 50 pacientes, cujos defeitos ósseos foram preenchidos com BAG-S53P4, após o desbridamento. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia sistêmica por pelo menos 14 dias, de acordo com o antibiograma. Quando o patógeno era desconhecido, o tratamento antibiótico foi realizado com cefazolina. O seguimento médio foi de 12,3 meses e os resultados demonstraram que 83,3% dos defeitos ósseos preenchidos foram curados, não houve complicações em 76% dos pacientes, mas sete pacientes sofreram reinfecção. Contudo, nenhuma complicação associada ao BAG foi observada. Portanto, pode-se concluir que o uso de BAG-S53P4 em pacientes com osteoartrite crônica é promissor.(18)

Além das tradicionais, novas terapias têm sido tentadas, sendo uma delas o uso de membrana amniótica e do tecido do cordão umbilical, que são reconhecidos por exercerem propriedades anti-inflamatórias, anticicatrizantes (ou seja, de reduzir a formação de tecido cicatricial ou conjuntivo, em vez do tecido normal) e pró-regenerativas únicas em várias indicações.(19)

Assim, o estudo multicêntrico de Marston et al.(19) testou o cordão umbilical humano criopreservado (TTAX01) em 32 indivíduos apresentando úlceras do pé diabético com evidência clínica e radiográfica de osteomielite subjacente crônica, com duração média de $6,1 \pm 9,0$ meses. O tratamento consistiu em desbridamento cirúrgico agressivo na linha de base, o que resultou em 17

amputações menores e um aumento na área média da ferida, com terapia antibiótica sistêmica por pelo menos seis semanas em conjunto com a aplicação inicial de TTAX01. Aplicações repetidas foram feitas em intervalos não inferiores a quatro semanas durante 16 semanas. Segundo mostraram os resultados, o tempo médio global para cicatrização foi de $12,8 \pm 4,3$ semanas; a redução média da área da ferida da linha de base foi de 91% para todas as feridas; e o produto foi bem tolerado por todos os pacientes.(19)

Raphael e Gonzales(20) também avaliaram o uso de aloenxerto de cordão umbilical humano criopreservado, associado com terapia de feridas por pressão negativa no tratamento de úlceras complexas do pé diabético com exposição óssea e osteomielite. Foram tratadas 14 feridas em 13 pacientes. Todos alcançaram a reepitelização completa com um tempo médio de fechamento de $24,0 \pm 10,9$ semanas, usando entre 2-5 aplicações de cordão umbilical humano e terapia por pressão negativa e nenhum evento adverso foi observado. Além disso, nenhuma das feridas necessitou de amputação durante o seguimento de 24 meses. Esses resultados sugerem que o uso combinado de dessas terapias pode ser eficaz na melhoria da cicatrização de úlceras complexas do pé diabético que apresentam osteomielite.(20)

DISCUSSÃO

Após a apresentação dos resultados dos tratamentos encontrados nos estudos clínicos selecionados por essa pesquisa, cabe agora, nessa seção de discussão, fazer uma análise do conteúdo apresentado por essas publicações.

Verificou-se uma ampla gama de antibióticos para uso em osteomielite, que deve ser feita de acordo com o que revelam os exames de cultura e antibioticoterapia. Ao se realizar a escolha adequada, com base desses resultados, o tempo de tratamento pode ser reduzido, como mostrou o estudo de Gariani et al.(15), no qual os resultados de tratamento foram os mesmos para aqueles que utilizaram antibióticos no período de três semanas em comparação com os que utilizaram por seis semanas. Esse dado é importante, pois ajuda a reduzir o custo do tratamento.

Os antibióticos utilizados pelos estudos, selecionados após cultura e antibiograma, e que mostraram eficácia no tratamento da osteomielite foram: imipenem, ciprofloxacina, ertapenem, ceftriaxona, ampicilina/sulbactam(13) co-amoxiclav, clindamicina, cotrimoxazol, doxiciclina(15), cefoperazona, gentamicina(16), teicoplanina(9), cefazolina(18), nafcilina(10), ceftarolina fosamila(12), daptomicina(9,10), rifampicina(11,15), e vancomicina(10,13,16,17).

Em casos de osteomielite relacionada com úlcera por pressão, há o envolvimento de lesão considerável de tecidos moles. Portanto, envolve o manejo curativo dessa lesão em concomitância com a lesão óssea. O estudo de Carabelli et al.(13) mostrou um tratamento interessante, ao associar o desbridamento de ambas as lesões com o uso de um retalho para cobrir o defeito do tecido mole, pois isso forneceu maior proteção ao local da lesão, reduzindo o risco de infecções. Com isso, houve menor gasto com tratamento antibiótico e uma recuperação mais rápida do paciente.

Também há a opção do uso de retalhos ósseos vascularizados para cobrir a ferida óssea após o desbridamento, como mostrado no estudo de Ciclamini et al.(14), com resultados bastante

positivos. Afinal, em casos cujo desbridamento da lesão óssea é extenso, se faz necessário o uso de o preenchimento do defeito ósseo. Para isso, além do retalho ósseo, há materiais que podem ser utilizados em associação com a antibioticoterapia.

O estudo de Ehya et al.(16) trouxe ótimos resultados nesse sentido, com o uso de cimento ósseo, que em seu preparo pode adicionar o antibiótico de escolha. Lang et al.(17) também trouxeram excelentes resultados com o uso de cimento ósseo associado a vancomicina. Já o estudo de Al Malat et al.(18) testou o vidro bioativo S53P4, que apresenta propriedades antibacterianas, osteocondutoras, osteoestimuladoras e angiogênicas, podendo ser utilizado juntamente com antibioticoterapia sistêmica, e também encontrou ótimos e promissores resultados com esse biomaterial. Caberá ao cirurgião de cada caso avaliar qual a melhor opção, se realizar um preenchimento com cimento ósseo ou outro material, ou se o retalho ósseo se apresenta como solução mais indicada.

Contudo, no caso do cimento ósseo, seu uso para preenchimento de defeitos ósseos já é consagrado na literatura. No caso do BAG-S53P4, ainda se faz necessária uma pesquisa mais ampla, com estudos randomizados, maior número de pacientes e acompanhamento prospectivo para comprovar sua eficácia, apesar dos resultados promissores encontrados por Al Malat et al.(18)

Ainda há campo para pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias, como as que utilizam membrana amniótica e tecido do cordão umbilical, que podem ser de grande valia no tratamento da osteomielite, como mostraram os estudos de Marston et al.(19) e Raphael e Gonzales.(20) Essa é uma área bastante interessante para investigações futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dessa pesquisa, pode-se observar que a associação do desbridamento cirúrgico com a antibioticoterapia é o tratamento mais indicado para osteomielite, em especial a crônica, pois é fundamental a remoção do tecido necrótico e infectado, juntamente com o uso do antibiótico mais efetivo para combater o(s) microrganismo(s) envolvido(s) na infecção, evitando a reincidência da doença.

Os estudos utilizaram uma grande variedade de agentes antibióticos nos esquemas de tratamento, muitas vezes em combinações entre eles, o que mostra a importância da realização prévia da cultura e antibiograma, para direcionar a escolha por esses antibióticos, de forma a tornar a terapia mais eficaz.

Após o desbridamento, pode-se ser necessário o preenchimento do defeito ósseo, havendo opções interessantes associadas a antibioticoterapia, como o cimento ósseo e o vidro bioativo S53P4, sendo que esse último ainda carece de mais pesquisas, apesar de se mostrar promissor. Também se mostra promissora a terapia envolvendo aplicações de tecido do cordão umbilical em osteomielite relacionada ao pé diabético.

Em relação a possíveis complicações pós-cirúrgicas, os estudos demonstraram que são mínimas, quando o tratamento antibiótico é feito com base no resultado da cultura e antibiograma. Inclusive, a aplicação do antibiótico mais adequado com base nessa permissão pode ser feita por

tempos mais curtos, reduzindo o custo do tratamento.

Também pode-se constatar que pacientes com pé diabético e com úlceras de pressão são pré-dispostos a desenvolver osteomielite, portanto requerem cuidados redobrados da equipe médica para prevenir que essa complicação ocorra.

REFERÊNCIAS

1. Gomes D, Pereira M, Bettencourt AF. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2013; 49(1):13-27.
2. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E; Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(5):526-34.
3. Moura DL, Ferreira R, Garruço A. Transformação maligna na osteomielite crônica. *Rev Bras Ortop.* 2017; 52(2):141-147.
4. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician.* 2011; 84(9):1027-1033.
5. Mthethwa PG, Marais LC. The microbiology of chronic osteomyelitis in a developing world setting. *SA Orthopaedic Journal.* 2017; 16(2):39-45.
6. Heitzmann LG, Battisti R, Rodrigues AF, Lestingi JV, Cavazzana C, Queiroz RD. Osteomielite crônica pós-operatória nos ossos longos – O que sabemos e como conduzir esse problema. *Rev Bras Ortop.* 2019; 54(6):627-35.
7. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2021; 104(4):395-402.
8. Bilge A, Öztürk Ö, Adali Y, Üstebay S. Could ozone treatment be a promising alternative for osteomyelitis? An experimental study. *Acta Ortop. Bras.* 2018; 26(1):67-69.
9. Sipahi OR, Erdem HA, Kahraman H, Kurşun E, Suntur BM, Demirdal T, et al. Daptomycin versus teicoplanin in the treatment of osteomyelitis: Results of the Göztepe retrospective cohort study. *Infect Dis Now.* 2021 Jun;51(4):362-367.
10. Bradley JS, Arrieta AC, Digtyar VA, Popejoy MW, Grandhi A, Bokesch P, et al. Daptomycin for pediatric gram-positive acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(9):814-823.
11. Wilson BM, Bessesen MT, Doros G, Brown ST, Saade E, Hermos J, et al. Adjunctive rifampin therapy for diabetic foot osteomyelitis in the veterans health administration. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(11):e1916003.
12. Johnson LB, Ramani A, Guervil DJ. Use of ceftaroline fosamil in osteomyelitis: CAPTURE study experience. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):183.
13. Carabelli G, Cafruni VM, Barla J, Taype DE, Sancineto CF. Tratamiento de la osteomielitis asociada a úlceras alrededor de la pelvis. *Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol.* 2018; 83(4):248-255.
14. Ciclamini D, Antonini A, Tos P, Crosio A, Piccato A, Battiston B. Treatment of chronic osteomyelitis with vascularized bone flaps in one-stage-procedure. *Handchir Mikrochir Plast*

Chir. 2020; 52(2):116-122.

15. Gariani K, Pham TT, Kressmann B, Jornayvaz FR, Gastaldi G, Stafylakis D, et al. Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: a prospective, randomized, noninferiority pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(7):e1539-e1545.
16. Ehya REM, Zhang H, Qi B, Yu A. Application and clinical effectiveness of antibiotic-loaded bone cement to promote soft tissue granulation in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis: A randomized controlled trial. *J Diabetes Res*. 2021; 2021:9911072.
17. Lang ZG, Zhang X, Guo Q, Liang YX, Yuan F. Clinical observations of vancomycin-loaded calcium phosphate cement in the 1-stage treatment of chronic osteomyelitis: a randomized trial. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(6):6706-6714.
18. Al Malat T, Glombitza M, Dahmen J, Hax PM, Steinhausen E. The use of bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in the treatment of chronic osteomyelitis and infected non-unions - a retrospective study of 50 patients. *Z Orthop Unfall*. 2018; 156(2):152-159.
19. Marston WA, Lantis JC 2nd, Wu SC, Nouvong A, Lee TD, McCoy ND, et al. An open-label trial of cryopreserved human umbilical cord in the treatment of complex diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Wound Repair Regen*. 2019; 27(6):680-686.
20. Raphael A, Gonzales J. Use of cryopreserved umbilical cord with negative pressure wound therapy for complex diabetic ulcers with osteomyelitis. *J Wound Care*. 2017; 26(Sup10):S38-S44.

COVID-19 NAS LESÕES RENAIIS AGUDAS E NO IMPACTO AOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

*COVID-19 IN ACUTE KIDNEY INJURIES AND IMPACT ON PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE*

Nathalia B. Oliveira¹; Carlos P. Nunes²

¹ Aluna do curso de graduação de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Orgãos. ² Professor do curso de graduação de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Orgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

O SARS-CoV-2 causou um surto de doença respiratória com alta transmissibilidade e potencial gravidade. Suas manifestações vão desde uma doença do trato respiratório leve até uma síndrome respiratória grave e morte. O acometimento renal desses pacientes, tem sido alvo de muita preocupação. Tal lesão afeta aproximadamente 20-40% dos pacientes graves internados e vem sendo considerada um marcador de gravidade da doença e um fator de prognóstico ruim. Objetivos: Entender a fisiopatologia da Lesão renal na infecção por COVID-19; Buscar quais os possíveis fatores de risco envolvidos na LRA por COVID-19; Avaliar os desfechos clínicos e prognóstico associados à infecção por COVID-19 em pacientes com de DRC em hemodiálise. Métodos: Revisão bibliográfica com base no banco de dados eletrônicos da PubMed, adotando a estratégia PICO. Resultados e discussão: Algumas hipóteses são prevalentes sobre a correlação da LRA com o SARS-Cov 2, incluindo lesão tubular, lesão endotelial, mediadores inflamatórios, ativação do complemento, lesão micro ou macrovascular e lesão de podócitos. Sobre os fatores de risco para desenvolvimento de LRA, foram encontrados idade avançada, sexo masculino, doença grave, diabetes, creatinina sérica mais alta, linfopenia e níveis elevados de dímero D, como fatores envolvidos. Já para os pacientes com DRC prévia, os fatores de gravidade identificados são a hipertensão como mais prevalente, seguido por diabetes e doença cardiovascular. Conclusão: O principal mecanismo envolvido seria um estado de hiperinflamação que ocorre nos pacientes mais graves e em ventilação mecânica, sendo de extrema relevância discutir estratégias de prevenção de complicações e manejo da patologia. **Descritores:** Renal, Hemodiálise, Doença Renal Crônica, Lesão renal aguda, COVID-19.

ABSTRACT:

SARS-CoV-2 caused an outbreak of respiratory disease with high transmissibility and potential severity. Its manifestations range from mild respiratory tract illness to severe respiratory syndrome and death. The renal involvement of these patients has been the subject of much

concern. Such a lesion affects approximately 20-40% of hospitalized critically ill patients and has been considered a marker of disease severity and a poor prognostic factor. Aims: Understand the pathophysiology of Kidney Injury in COVID-19 infection; Search for the possible risk factors involved in AKI by COVID-19; To assess clinical outcomes and prognosis associated with COVID-19 infection in patients with CKD on hemodialysis. Methods: Bibliographic review based on PubMed's electronic database, adopting the PICO strategy. Results and Discussion: Some hypotheses are prevalent about the correlation of AKI with SARS-Cov 2, including tubular injury, endothelial injury, inflammatory mediators, complement activation, micro or macrovascular injury, and podocyte injury. Regarding risk factors for the development of AKI, advanced age, male gender, severe disease, diabetes, higher serum creatinine, lymphopenia and high levels of D-dimer were found as factors involved. For patients with previous CKD, the severity factors identified are hypertension as the most prevalent, followed by diabetes and cardiovascular disease. Conclusion: The main mechanism involved would be a state of hyperinflammation that occurs in the most severe patients and in mechanical ventilation, being extremely relevant to discuss strategies for the prevention of complications and management of the pathology. **Keywords:** kidney, Hemodialysis, Chronic kidney disease, Acute kidney Injury, COVID-19.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi identificado em Wuhan – China um vírus denominado SARS-CoV-2 (COVID-19) como a causa de um surto de doença respiratória com alta transmissibilidade de pessoa para pessoa e que em pouco tempo tomou o mundo como uma pandemia e uma grave emergência de saúde pública, devido seu grande potencial de disseminação e gravidade, levando a muitas mortes.¹

Seus efeitos estão se tornando cada vez mais evidentes, que vão desde uma doença do trato respiratório leve e autolimitada até uma síndrome de angústia respiratória aguda grave (SRAG) por uma hemorragia alveolar difusa, falência de múltiplos órgãos e morte. Embora o trato respiratório seja o principal alvo do SARS-CoV-2, outros órgãos podem ser atingidos pelo vírus, incluindo o sistema renal.^{2,3} Pesquisas atuais estão indicando um envolvimento freqüente do rim que pode levar a um quadro agudo de lesão renal avançada.

A lesão renal aguda (LRA) é comum entre pacientes internados graves com COVID-19, afetando aproximadamente 20-40% dos pacientes e vem sendo considerada um marcador de gravidade da doença e um fator de prognóstico ruim na recuperação.³ Esses pacientes internados em UTI com COVID-19 estão requerindo terapias dialíticas cerca de 15 dias do início da internação. Portanto, torna-se de extrema importância o reconhecimento precoce do envolvimento renal e uso de medidas preventivas e medidas terapêuticas para limitar LRA e sua progressão para estágios mais graves, e diminuindo o impacto na morbimortalidade.³

Até o momento, não se tem um mecanismo bem determinado para a causa da LRA, sendo provavelmente de causas multifatoriais, associada com comorbidade cardiovascular e outras situações predisponentes como obesidade, sepse e hipovolemia.³ Dados de necropsia, indicam que

o endotélio no rim está afetado, e além disso, o vírus pode infectar diretamente a região renal, o epitélio tubular e podócitos levando a necrose tubular aguda associada a nefrite tubulointersticial linfocitária, com presença de macrófagos e deposição tubular do complexo de ataque de membrana do complemento. Outros mecanismos envolvem a desregulação da resposta imune, rabdomiólise, formação de microtrombos pelo contexto da hipercoagulabilidade.^{3,4}

Ainda nessa perspectiva fisiopatológica, essa inflamação sistêmica e o estado pro trombótico, além da LRA, são importantes para os desfechos clínicos e o prognóstico de pacientes com comorbidades preexistentes tais como doença renal crônica (DRC) e doença renal em estágio terminal (DRET), que parecem estar associadas a piores prognósticos e maior mortalidade e que devido a dificuldade de isolamento social pela necessidade de ir as unidades para o tratamento, tornam-se uma população com alto risco de transmissibilidade.⁵

Portanto, é de extrema relevância estudos que estabeleçam os principais mecanismos envolvidos na etiologia da LRA por COVID-19, bem como o impacto real nos pacientes com doença renal pré-estabelecida e todo seu histórico de comorbidades para que futuramente seja possível alcançar melhores desfechos para essa população.

OBJETIVOS:

Primário:

Entender a fisiopatologia da Lesão renal na infecção por COVID-19.

Secundários:

- Buscar quais os possíveis fatores de risco envolvidos na LRA por COVID-19.
- Avaliar os desfechos clínicos e prognóstico associados à infecção por COVID-19 em pacientes com de DRC em hemodiálise.

MÉTODOS:

Revisão bibliográfica com base no banco de dados eletrônicos da PubMed foi realizada entre maio de 2021 até junho de 2022, adotando a estratégia PICO, utilizando os seguintes termos MeSH: “Renal” OU “Rim” OU “kidney” OU “ Hemodiálise” OU “Hemodialysis” E “Doença Renal Crônica” OU “Chronickidneydisease” OU “Lesão renal aguda” “AcuteKidneyInjury” E “COVID-19”. A revisão tem como idéia principal selecionar as evidências mais recentes sobre os objetivos apontados. Foi aplicada seleção de idioma para português e inglês e artigos com data de publicação a partir de 2020. Foi feita uma análise na bibliografia dos artigos encontrados, para localizar outros estudos relevantes.

Foram incluídos artigos que relataram a prevalência de LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19, artigos sobre patogênese da LRA no COVID-19, bem como os que tratavam dos fatores de risco e impacto nos pacientes com doença renal crônica.

Artigos que não contemplem as perguntas não foram considerados. Também foram excluídos artigos de relatos de casos e pesquisas com pacientes menores de 18 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A LRA está presente em mais de um terço dos pacientes hospitalizados com COVID-19.^{6,7}Sobre a correlação da LRA com a infecção por SARS-Cov 2, algumas hipóteses são prevalentes nos estudos encontrados, porém não são bem elucidadas por falta de estudos patológicos consistentes que possam de fato concluir a real patogênese, porém, vários mecanismos fisiopatológicos foram aventados, incluindo lesão tubular, lesão endotelial, mediadores inflamatórios, ativação do complemento, lesão micro ou macrovascular e lesão de podócitos. Uma hipótese é de que os mecanismos relacionados à lesão renal aguda se iniciam com a lesão pulmonar, que libera múltiplos padrões moleculares associados a danos (DAMPs) na circulação e que são filtrados no glomérulo, se ligam a receptores de reconhecimento de padrões nas células epiteliais tubulares. Esses DAMPs também causam inflamação sistêmica que danifica os rins e outros órgãos.⁶ Outro componente relacionado é a utilização de medicações potencialmente nefrotóxicas no manejo de pacientes graves e o uso de ventilação mecânica. Não é comum o envolvimento cardíaco no COVID-19, mas quando ocorre, leva a efeitos deletérios em vários sistemas, incluindo o renal.⁶ Fatores genéticos provavelmente modificam o risco e a apresentação da doença. Diferente do que se pensou inicialmente a coagulação intravascular disseminada é atípica e a contagem de plaquetas permanece normal na maioria dos pacientes, sugerindo que o rim não está sendo danificado por microangiopatia trombótica.^{6,8} Uma outra pesquisa já descreve uma proposta que vai além desses mecanismos inespecíficos, e menciona uma lesão viral direta renal via receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) que é altamente expresso no rim, um sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA) desequilibrado, uma elevação de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela infecção viral e trombose microvascular.⁷

O mecanismo que descreve desregulação do SRAA pela invasão viral seria a ligação do SARS-CoV-2 ao ACE2 que induziria uma regulação negativa do receptor ligado à membrana promovendo o acúmulo de angiotensina II, reduzindo sua degradação em angiotensina. Assim, o acúmulo de angiotensina II mediado por COVID-19 pode promover uma ativação desequilibrada do SRAA, levando a inflamação, fibrose, vasoconstrição.⁷

Os autores de uma pesquisa de glomerulopatia colapsante em seis pacientes negros com COVID-19, observaram alterações na expressão gênica em amostras de biópsia renal, e não encontraram evidências de infecção viral renal direta, sugerindo que indivíduos negros com APOL1, o genótipo de alto risco e a infecção por coronavírus 2 têm risco aumentado de sofrer uma forma agressiva de doença renal associada a altas taxas de insuficiência renal.⁹

Analisando um artigo de patologia renal que avaliou 42 pacientes no post-mortem, os achados mais significativos incluíram lesão tubular aguda leve, que no cenário de elevação grave da creatinina sugere uma patogênese envolvendo lesão tubular e fatores hemodinâmicos (como gerenciamento agressivo de fluidos) e potencial para recuperação da função renal após a resolução da infecção.¹¹Um outro estudo que avaliou 26 pacientes, descrevem uma Lesão proeminente aguda de túbulo proximal, sendo onze pacientes tinham história de hipertensão ou diabetes ou ambos. As lesões foram manifestadas com perda da borda em escova, degeneração vacuolar, dilatação do lúmen tubular com detritos celulares e, ocasionalmente, até mesmo necrose franca e descolamento

do epitélio com membrana basal tubular observada (o último observado em 4 casos). Concluíram que existem evidências de infecção viral epitelial tubular parenquimatosa direta e podocitária em COVID-19 letal grave. Porém, menciona que existem fraquezas no estudo, como o número pequeno de casos e a falta de tecido de controle de pacientes com COVID-19 menos grave com evidência de LRA.¹¹

Uma revisão sistemática e meta-análise de 54 estudos observou que a lesão renal aguda atingiu cerca de 30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, complicou o curso de mais de 45% dos pacientes de UTI, e 1 a cada 5 pacientes precisou de terapia de substituição renal, como hemodiálise.¹³ Este mesmo estudo, abordou sobre a questão dos pacientes graves, especulando que um quadro clínico semelhante ao que ocorre com pacientes graves em estado de choque, possam ocorrer em pacientes com COVID-19 como a expansão de fluidos que pode levar a um balanço hídrico positivo e prejudicando os pacientes com Síndrome respiratória aguda grave (SRAG), pois aumenta o vazamento alvéolo-capilar, e piora a congestão da veia renal, levando à síndrome do compartimento renal. No entanto, referem que o estado do equilíbrio hídrico não foi relatado nas publicações recentes. Rabdomiólise, acidose metabólica e hipercalemia também podem ocorrer em pacientes com COVID-19 e quase sempre estão associadas à instabilidade hemodinâmica.¹²

Em um estudo de coorte observacional retrospectivo de um grande sistema de saúde de Nova York, que avaliou 5.449 pacientes admitidos com Covid-19, foi observado que a LRA se desenvolveu em 1.993 (36,6%). Destes, 14,3% necessitaram de terapia renal substitutiva (TRS). A LRA foi observada principalmente nos pacientes com insuficiência respiratória, com 89,7% dos pacientes em ventilação mecânica desenvolvendo LRA em comparação com 21,7% dos pacientes não ventilados. 276/285 (96,8%) dos pacientes que necessitaram de TRS estavam em ventiladores. Dos pacientes que necessitaram de ventilação e desenvolveram LRA, 52,2% tiveram início da LRA em até 24 horas após a intubação.¹³

Quando se busca identificar os fatores de risco que levam o desenvolvimento da lesão renal aguda, um estudo retrospectivo que avaliou 327 pacientes hospitalizados com COVID-19 observou que diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, doenças cardíacas e doença renal prévia, estão mais relacionados com o desenvolvimento de LRA durante hospitalização. Além disso, a mortalidade foi significativamente maior entre pacientes com LRA em comparação com pacientes sem LRA (58,1 vs. 19,6%).⁸

Outro estudo com 99 pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica e acompanhamento completo, 75 % desenvolveram LRA e 17,7% necessitaram de TRS contínuo até o último seguimento. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, a idade mediana foi de 61 anos e >25% eram obesos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (52,9%) e diabetes (13,6%).¹⁴

Uma pesquisa retrospectiva em um hospital de Wuhan, na China, que analisou 1392 pacientes, concluiu que idade avançada, sexo masculino, doença grave, diabetes, creatinina sérica mais alta, linfopenia e níveis elevados de dímero D, proteína C reativa de alta sensibilidade e lactose desidrogenase foram fatores de risco associados a LRA.¹⁶ Já para os pacientes com DRC prévia, uma coorte realizada com 130 pacientes hospital português, identificou hipertensão como a comorbidade mais prevalente (81,5%), seguido por diabetes (54,6%) e doença cardiovascular

(36,2). A análise multivariada identificou uma associação de mortalidade entre idade avançada, níveis de ferritina e LDH mais aumentados.¹⁶

Além dessa preocupação com o desenvolvimento de lesão renal aguda nos pacientes com COVID-19, é importante mencionar o impacto nos pacientes que já sofrem de doença renal crônica em hemodiálise. Ainda existem poucas evidências relativas ao manejo desse grupo de pacientes, porém, vale ressaltar que estes já são de alto risco devido à presença de comorbidades, especialmente hipertensão, cardiopatias, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus, entre outras. No entanto, ainda não está claro se a terapia de diálise sozinha está associada a um pior prognóstico em pacientes infectados com SARS-CoV-2 ou a infecção poderia descompensar a DRC subjacente.⁵

Um estudo retrospectivo de 114 pacientes em hemodiálise que foram hospitalizados com COVID-19 em dois grandes hospitais do Bronx cidade de Nova York, observou que a taxa de mortalidade hospitalar observada em pacientes em hemodiálise crônica foi de 28%, enquanto que em pacientes sem doença renal terminal foi de 23%. Para os pacientes que precisaram de UTI, a taxa de mortalidade foi de 87%, e/ ou ventilação mecânica foi de 95%. A maior parte das mortes nessa coorte foram devido a eventos cardiovasculares, incluindo paradas cardíacas devido a arritmias e instabilidade hemodinâmica.¹⁷

A Sociedade Brasileira de Nefrologia, em conjunto com a Associação Brasileira de Centros de Diálise e Transplantes, fizeram um levantamento de dados dos centros de diálise do Brasil que participaram de um censo realizado em 2020. Segundo eles, as taxas de incidência, mortalidade e letalidade, no período de tempo avaliado, em pacientes em HD foram de 341/10.000 pacientes, 94/10.000 pacientes e 27,7%, respectivamente e que são mais elevadas do que a população geral em 5,1, 33,4 e 6,4 vezes, respectivamente.¹⁸

Vale ressaltar que os pacientes renais crônicos em diálise possuem grande dificuldade de isolamento social devido à necessidade de visitas frequentes às unidades de diálise e ao contato direto com equipes de atendimento de clínicas e hospitais, aumentando o risco de disseminação da COVID-19 e, conseqüentemente, a vulnerabilidade deste grupo.⁶ Outro ponto importante é o cenário brasileiro de desigualdades sociais, vivendo em condições inseguras, com limitações para acesso à saúde e condições sanitárias precárias, o que reforça as dificuldades para evitar disseminação de doenças contagiosas como esta situação de pandemia. Além disso, um ponto fraco relatado nos estudos dos doentes renais crônicos foram a dificuldade de realização de testes para detecção do Sars-Cov 2 pelas unidades de diálise, e que frente as altas taxas de mortalidade e vulnerabilidade do grupo, faz se necessário a adoção de medidas preventivas rigorosas, incluindo detecção precoce de casos e rastreamento de contatos, o isolamento de pacientes nas unidades de diálise, o uso de máscaras faciais, a preservação do distanciamento pessoal no deslocamento até o centro e o fornecimento de acesso a testes sorológicos e virais.¹⁸

A única preocupação não está com o momento da infecção em si, o COVID-19 também tem impactado na vida das pessoas após a infecção aguda. Um estudo acompanhou por um ano pacientes de uma unidade de diálise e observou que a mortalidade de pacientes em HD com COVID-19 foi alta e a maioria das mortes (70%) ocorreu após a alta, especialmente nos primeiros 3

meses. Outro ponto observado foi que nem todos os pacientes desenvolveram anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 detectáveis e apenas 39% mantiveram anticorpos positivos 12 meses após a infecção inicial, o que fala sobre a necessidade de monitoramento desenvolver melhor orientações quanto ao uso de doses de reforço em pacientes em HD. E por último, observaram, que níveis basais mais baixos de hemoglobina e níveis mais altos de PCR foram associados a maior mortalidade em 3 meses e 1 ano.¹⁹

CONCLUSÃO:

A infecção pelo Sars Cov-2 atingiu globalmente a população pela sua alta transmissibilidade. Mesmo se tratando de um vírus envolvido principalmente com o trato respiratório, está claro que é capaz de atingir outros sistemas, em especial, o renal. Apesar de não estarem bem elucidados, vários mecanismos podem explicar a ocorrência de Lesão renal aguda nos pacientes com COVID-19, sendo que o principal seria o estado de hiperinflamação, com tempestade de citocinas que ocorre nos pacientes mais graves que estão na UTI e ventilação mecânica. Sobre os fatores de risco mais prevalentes para desenvolvimento de lesão renal, foram descritos a idade acima de 65 anos, sexo masculino, obesidade, hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, além da ventilação mecânica. Outro ponto abordado foi a questão do impacto da pandemia para os pacientes já portadores de doença renal em estágio dialítico, pois estes pacientes além de uma fragilidade maior para evolução de complicações do COVID-19, apresentam grande dificuldade de isolamento social devido a necessidade de freqüentarem a unidade de diálise no mínimo 3 vezes por semana, e de locomoção por meios próprios.

Portanto, é de extrema relevância continuar investindo em mais pesquisas que elucidem melhor o impacto do Sars-Cov 2 no sistema renal, para que sejam discutidas estratégias de prevenção de complicações e manejo da patologia, principalmente no que cerne sobre os pacientes mais graves e que precisam de um leito de UTI. E, além da gravidade da doença aguda, é imperativo incentivar os estudos sobre a população com histórico de DRC e DRC em diálise de manutenção, para entender os desfechos para esse público, inclusive sobre os sintomas mais prevalentes e as especificidades de respostas vacinais, número de doses, entre outros.

REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde; Agência de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/ GGTES/ ANVISA Nº 04/2020 – 25/02/2021: Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (sars-cov-2). Brasil. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf/view .
2. Ahmadian E, HosseiniyanKhatibi SM, Razi Soofiyan S, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Rev Med Virol. 2021;31(3):e2176. doi:10.1002/rmv.

3. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* v 8. p 738–42. May 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930229-0>.
4. Suassuna JHR, Lima EQ, Rocha E, et al. Nota técnica e orientações clínicas sobre a Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes com Covid-19: Sociedade Brasileira de Nefrologia e Associação de Medicina Intensiva Brasileira. *J. Bras. Nefrol.* v 42. Jul 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/np5QkHHYhTdLrKcqJ8k4jCD/?format=pdf&lang=pt>.
5. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, Silva R, Rodrigues CIS. COVID-19 e doença renal crônica: uma revisão abrangente. *Braz J Nephrol.* Abr 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/NHTW8zh3KJyvV5w3TCp5dgG/?format=pdf&lang=pt>.
6. Liakopoulos V; Roumeliotis S; Papachristou S; Papanas N. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. *IntUrolNephrol* 54, 1053–57, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02976-7>
7. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Lesão renal aguda em pacientes críticos com COVID-19. *Medicina Intensiva.* 2020; 46(7):1339-48. doi:10.1007/s00134-020-06153-9
8. AbhishekNimkar; AshutosshNaaraayan; Amrah Hasan; SushilPant; MomciloDurdevic; et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. *Mayo Clin Proc InnQual Out.* December 2020;4(6):687-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003>.
9. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL1 High-Risk Genotype. *J Am SocNephrol.* 2020;31(8):1688-95. doi:10.1681/ASN.2020050558.
10. SantorielloD, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, Et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *JASN.* September 2020, 31 (9) 2158-67. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/31/9/2158>.
11. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1): 219-27. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
12. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat RevNephrol.* 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7.
13. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
14. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, et al. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *BloodPurif.* 2021;50(1):102-109. Disponível em: doi:10.1159/000508657.
15. Cheng Y, Luo R, Wang X, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am SocNephrol.* 2020; 15(10):

- 1394-1402. Disponível em: doi:10.2215/CJN.04650420
16. Branco CG, Duarte I, Gameiro J, Costa C, Marques F, Oliveira J, et al. Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19. *Braz. J. Nephrol.* 10Nov2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0071>
17. Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, Golestaneh L, Alahiri E, Coco M. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney* 360. Aug 2020, 1 (8) 755-62. Disponível em: <https://doi.org/10.34067/KID.0003672020>
18. Pio-Abreu A, do Nascimento MM, Vieira MA. et al. High mortality of CKD patients on hemodialysis with Covid-19 in Brazil. *J Nephrol.* 33, 875–77 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00823-z>
19. Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *ClinKidney J.* 2021; 15(3):432-441. Published 2021 Dec 20. Disponível em: doi:10.1093/ckj/sfab248

NEUROSIFILIS DENTRO DA REALIDADE ATUAL BRASILEIRA

NEUROSYPHILIS WITHIN THE CURRENT BRAZILIAN REALITY

Luis A. R. Charry² Andreia S. S. Moreira¹

¹ Professora Adjunta de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

² Acadêmico do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A sífilis é uma doença causada pelo *Treponema pallidum*, que pode ser transmitida de forma sexual ou vertical durante a gestação, tendo sua clínica sintomatológica, semelhante a outras doenças, como resultado da inflamação local devido à replicação das espiroquetas. Ainda que seja um diagnóstico simples e que o tratamento já exista e seja difundido, a sífilis se demonstra como uma doença em crescimento em grande parte da população. Essa situação é preocupante, principalmente em gestantes que podem ao longo da sua gestação contaminar o feto, que pode vir a gerar consequências severas para o desenvolvimento e vida desse bebê, como é o caso da neurosífilis. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, *usando os descritores neurosífilis, sífilis, infecções por treponema e tabes dorsalis nos últimos 10 anos em base de dados como Medline, Lilacs, Scielo e UpToDate. **RESULTADOS:** Essa busca resultou em 15 artigos para elaboração dessa revisão. **CONCLUSÃO:** Em qualquer tipo de sinal de acometimento nervoso, deve se ter em mente a sífilis como etiologia mais provável, mas lembrando sempre de realizar o diagnóstico diferencial com os tumores cerebrais, as hemorragias subaracnóideas, a esclerose múltipla, os distúrbios eletrolíticos, as encefalites por herpes, dentre outros. Por mais que existam recursos disponíveis para tratamento a doença, como é o caso do tratamento indicado para adultos, pautado em penicilina G benzatina ou doxaciiclina, caso o paciente seja alérgico a penicilina, ainda assim algumas consequências da neurosífilis permanecerão. Dessa forma, conclui que trata-se de uma doença conhecida e tratável, porém, de grande prevalência e impactos socioeconômicos. **Descritores:** “Neurosífilis”; “Sífilis”; “Infecções por *Treponema*”; “Tabes Dorsalis”

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Syphilis is a disease caused by *Treponema pallidum*, which can be transmitted sexually or vertically during pregnancy, with its symptomatological clinic, similar to other diseases, as a result of local inflammation due to replication of spirochetes. Although it is a simple diagnosis and treatment already exists and is widespread, syphilis is a growing disease in a large part of the population. This situation is worrying, especially in pregnant women who

can contaminate the fetus throughout their pregnancy, which can have severe consequences for the development and life of that baby, as is the case with neurosyphilis. **METHODS:** An non-systematic literature review was performed using the descriptors neurosyphilis, syphilis, infections by treponema and tabes dorsalis in the last 10 years in databases such as Medline, Lilacs, Scielo and UpToDate. **RESULTS:** This search resulted in 15 articles for this review. **CONCLUSION:** In any type of sign of nervous involvement, syphilis should be kept in mind as the most likely etiology, but always remembering to carry out the differential diagnosis with brain tumors, subarachnoid hemorrhages, multiple sclerosis, electrolyte disturbances, and encephalitis by herpes, among others. As much as there are resources available to treat the disease, as is the case with the treatment indicated for adults based on penicillin G, benzathine or doxycycline, if the patient is allergic to penicillin, some consequences of neurosyphilis will still remain. Thus, it is concluded that it is a known and treatable disease, however, with high prevalence and socioeconomic impacts. **Keywords:** Neurosyphilis; Syphilis; Treponemal infections; Dorsal Tabes

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença causada pelo *Treponema pallidum*, que pode ser transmitida de forma sexual ou vertical durante a gestação, tendo sua clínica sintomatológica, semelhante a outras doenças, como resultado da inflamação local devido a replicação das espiroquetas. Ainda que seja um diagnóstico simples e que o tratamento já exista e seja difundido, a sífilis se demonstra como uma doença em crescimento em grande parte da população. Vale ressaltar que a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que todo ano, ocorra em torno de 11 milhões de novos casos de sífilis e que 90% dos casos vêm majoritariamente de países em desenvolvimento como o Brasil. Essa situação é preocupante, principalmente em gestantes que podem ao longo da sua gestação contaminar o feto, que pode vir a gerar consequências severas para o desenvolvimento e vida desse bebê, como é o caso da neurosífilis [2]

O *Treponema pallidum* tem a capacidade de adentrar no tecido nervoso e causar sérias consequências a uma pessoa contaminada, podendo variar da presença do mesmo no líquido em um paciente assintomático até uma paralisia geral progressiva. Cerca de 23% dos neonatos, provenientes de mães com sífilis apresentam neurosífilis. [3] Em qualquer tipo de sinal de acometimento nervoso, deve se ter em mente a sífilis como etiologia provável, mas lembrando sempre de realizar o diagnóstico diferencial com os tumores cerebrais, as hemorragias subaracnóideas, a esclerose múltipla, os distúrbios eletrolíticos, as encefalite por herpes, dentre outros. [4,13]

Por mais que existam recursos disponíveis para tratamento a doença, como é o caso do tratamento indicado para adultos, pautado em penicilina G benzatina ou doxaciлина, caso o paciente seja alérgico a penicilina, ainda assim algumas consequências da neurosífilis permanecerão. Dessa forma, conclui que trata-se de uma doença conhecida e tratável, porém, de grande prevalência e impactos socioeconômicos. [5]

OBJETIVOS

Objetivo primário:

O objetivo de trabalho é realizar uma revisão bibliográfica simples para se analisar, dentro da clínica, sinais e sintomas mais comuns para uma hipótese diagnóstica aceitável de neurosífilis dentro da sociedade brasileira.

Objetivo secundário:

Mostrar a importância de um bom diagnóstico e seguro de neurosífilis; Os malefícios da evolução da sífilis; Avaliar a eficácia do tratamento da sífilis e suas consequências.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica narrativa. A revisão bibliográfica foi arquitetada inicialmente com uma pesquisa no Mesh e Decs para encontrar os descritores desejados: Neurosífilis; Sífilis; Infecções por *Treponema*; *Tabes Dorsalis*. Posteriormente, esses descritores foram pesquisados, em 2021, nas bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e UpToDate, nos últimos 10 anos.

A partir das bases de dados e leitura criteriosa de títulos, resumos e palavras-chave de todas as publicações completas que utilizavam os descritores selecionados, alguns estudos foram identificados e possivelmente apresentavam relevância para a revisão atual.

Os resumos desses trabalhos foram novamente revisados e alguns foram excluídos por não serem relevantes (Intervenções não farmacológicas, amostras duplicadas, diagnósticos de outras patologias, estudos em animais e estudos não randomizados). Ao final da pesquisa, estudos potencialmente apropriados para serem incluídos na revisão sistemática foram selecionados.

RESULTADOS

A neurosífilis inicia-se com a invasão do líquido cefalorraquidiano (LCR), processo que provavelmente ocorre logo após a aquisição da infecção por *T. pallidum*. O organismo pode ser identificado no LCR de aproximadamente um quarto dos pacientes não tratados com sífilis precoce. Cepas específicas de *T. pallidum* podem ter maior probabilidade de causar neurosífilis.^[6,13]

Ao contrário de outras bactérias que podem infectar o LCR, a invasão por *T. pallidum* nem sempre resulta em infecção persistente, pois em alguns casos pode ocorrer resolução espontânea sem resposta inflamatória. Em outros casos, a resolução espontânea pode ocorrer após uma meningite transitória. A forma persistente é o resultado da falha em eliminar os organismos do LCR. Pacientes com meningite persistente têm “neurosífilis assintomática”, e esses correm o risco de desenvolver formas subsequentes de neurosífilis sintomática. Estudos realizados no início do século XX mostraram que quanto mais anormal o líquido na meningite assintomática, maior a probabilidade de desenvolvimento de neurosífilis sintomática.^[6,8]

A neurosífilis era comum na era pré-antibiótica, ocorrendo em 25 a 35% dos pacientes com sífilis. Destes, aproximadamente um terço tinha neurosífilis assintomática, um terço tinha *tabes dorsalis* e pelo menos 10% tinham paresia. A sífilis meningovascular foi observada em

cerca de 10% dos casos, com os demais pacientes apresentando outras formas de neurosífilis, incluindo meningite sintomática e anormalidades de nervos cranianos. Na era atual, a neurosífilis, particularmente as formas iniciais, é vista com mais frequência em pessoas com HIV. Para pessoas com HIV, o risco de neurosífilis assintomática e sintomática é aumentado naqueles com contagens de células T CD4+ periféricas mais baixas, RNA do HIV no plasma detectável e/ou sem terapia antirretroviral. [6,8]

A neurosífilis pode ser classificada em formas iniciais e formas tardias. As formas iniciais geralmente afetam o líquido cefalorraquidiano, as meninges e a vasculatura, enquanto as formas tardias afetam o parênquima cerebral e da medula espinhal. A maior parte do que sabemos sobre as manifestações clínicas da neurosífilis vem de observações feitas antes do advento da penicilina. [6]

Manifestações clínicas da neurosífilis precoce

Por definição, pacientes com neurosífilis assintomática não apresentam sintomas ou sinais de doença do sistema nervoso central, embora possam ter evidência de sífilis primária ou secundária concomitante. A neurosífilis assintomática pode ocorrer dentro de semanas a meses após a infecção, mas menos comumente ocorre mais de dois anos após a infecção. [6]

Na maioria das vezes, a meningite sintomática ocorre no primeiro ano após a infecção, mas pode ocorrer anos depois. Os achados periféricos da sífilis precoce podem coexistir, particularmente a erupção cutânea da doença secundária. Os pacientes com meningite sífilítica sintomática queixam-se de cefaleia, confusão, náuseas e vômitos e rigidez do pescoço. A acuidade visual pode ser prejudicada se houver uveíte, vitreíte, retinite ou neuropatia óptica concomitantes. Os sinais incluem neuropatias cranianas, particularmente dos nervos óptico, facial ou auditivo. [6]

A meningite pode causar hidrocefalia, bem como arterite de vasos pequenos, médios ou grandes, levando a isquemia ou infarto do cérebro ou da medula espinhal. A inflamação meníngea focal pode levar a leptomeningite difusa ou a gomas sífilíticas, que são áreas focais de inflamação que se apresentam como lesões de massa contíguas às leptomeninges. Meningite, isquemia cerebral ou gomas podem causar convulsões. [6,12]

A meningite sífilítica pode afetar raramente a medula espinhal e causar meningomielite ou paquimeningite hiperplásica com polirradiculopatia. Os sintomas e sinais incluem dor nas costas, perda sensorial, incontinência, fraqueza nas pernas ou atrofia muscular. [6,12,14]

A sífilis ocular pode envolver quase qualquer estrutura ocular, mas a uveíte posterior e a panuveíte são as mais comuns e apresentam diminuição da acuidade visual. Manifestações adicionais podem incluir neuropatia óptica, ceratite intersticial, uveíte anterior e vasculite retiniana. A sífilis ocular é frequentemente, mas nem sempre, acompanhada de meningite sífilítica. A sífilis ocular pode piorar quando o diagnóstico não é considerado e os pacientes são tratados com corticosteróides sistêmicos ou tópicos. A perda auditiva, com ou sem zumbido, deve ser considerada como parte dos sintomas ou sinais neurológicos da neurosífilis. Assim como a sífilis ocular, a perda auditiva pode ou não ser acompanhada de meningite. [6,15]

Tal como acontece com outras meningites bacterianas, a meningite sífilítica pode causar uma arterite infecciosa que pode afetar qualquer vaso no espaço subaracnóideo ao redor do cérebro ou da medula espinhal e resultar em trombose, isquemia e infarto. O AVC pode se desenvolver a

qualquer momento desde os primeiros meses até os primeiros anos após a infecção, com intervalo médio de sete anos em uma série realizada na era pré-antibiótica. Muitos pacientes com sífilis meningovascular apresentam sintomas prodrômicos, como cefaleia, tontura ou alterações de personalidade, por dias ou semanas antes do início da isquemia ou acidente vascular cerebral. [6,12]

Manifestações clínicas da neurosífilis tardia

Paresia geral e tabes dorsalis são consideradas formas “terciárias” de neurosífilis, enquanto as formas iniciais de neurosífilis não são. A paresia geral é uma doença demencial progressiva, que na era pré penicilina, resultou em morte em uma média de 2,5 anos. Se desenvolve 10 a 25 anos após a infecção, mas pode ocorrer tão cedo quanto dois anos após a infecção. Na primeira metade do século 20, essa forma de neurosífilis era responsável por cerca de 10% de todas as admissões em hospitais psiquiátricos. [6,12]

Tabes dorsalis é uma doença das colunas posteriores da medula espinhal e das raízes dorsais. Tem o período latente mais longo entre a infecção primária e o início dos sintomas de todas as formas de neurosífilis, com intervalo médio de cerca de 20 anos, mas às vezes tão pouco quanto três anos. Enquanto tabes dorsalis era a forma mais comum de neurosífilis na era pré-antibiótica, é incomum na era antibiótica. [6,12]

Diagnóstico

A suspeita clínica e o exame do líquido cefalorraquidiano são fundamentais para o diagnóstico da neurosífilis. No contexto de uma história de sífilis desconhecida, o primeiro passo para estabelecer o diagnóstico de neurosífilis é confirmar que o paciente foi infectado por *T. pallidum*, pois um paciente não pode ter neurosífilis sem primeiro ter sífilis. Os testes para sífilis incluem os testes séricos não treponêmicos (laboratório de pesquisa de doenças venéreas [VDRL] e reagina plasmática rápida [RPR]) e testes treponêmicos séricos (absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes [FTA-ABS], *ensaio de aglutinação de partículas de T. pallidum* [TPPA], *imunoensaio enzimático de T. pallidum* [TP-EIA] e imunoensaio de quimioluminescência [CIA]. [6,9,10]

A confirmação é direta quando os testes séricos não treponêmicos e os testes treponêmicos são reativos, como quase sempre são na neurosífilis inicial. Infelizmente, os testes não treponêmicos podem ser não reativos na neurosífilis tardia, particularmente na tabes dorsalis. Quando há suspeita de formas tardias de neurosífilis, sempre devem ser realizados testes séricos treponêmicos. Esses testes permanecem reativos por toda a vida, em praticamente todos os indivíduos, independentemente do tratamento anterior. A reatividade desses testes séricos confirma que o paciente já teve sífilis em algum momento e que está em risco de neurosífilis. Pacientes com testes treponêmicos séricos não reativos não merecem avaliação adicional para neurosífilis tardia. [6,9,10]

Em pacientes com sífilis conhecida, uma punção lombar com exame de líquido cefalorraquidiano deve ser realizada em determinadas situações clínicas para avaliar a possibilidade de neurosífilis sintomática ou assintomática. [6,9] As recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) são que o exame do LCR deve ser realizado em qualquer uma das seguintes situações:

- Sinais ou sintomas neurológicos ou oftálmicos em qualquer estágio da sífilis.
- Evidência de sífilis terciária ativa afetando outras partes do corpo.
- Falha no tratamento (incluindo falha nos testes séricos não treponêmicos em cair adequadamente) em qualquer estágio da sífilis.

Pacientes com sífilis ocular ou otossífilis, com ou sem anormalidades do LCR, devem receber tratamento padrão para neurosífilis. A sífilis ocular e otológica pode não ser acompanhada de anormalidades no LCR. O valor da punção lombar é que, se forem identificadas anormalidades no LCR, elas podem ser seguidas para avaliar a eficácia do tratamento.

Alguns especialistas recomendam a punção lombar para todos os pacientes com infecção concomitante pelo HIV e sífilis, independentemente do estágio.

Enquanto um LCR-VDRL reativo estabelece o diagnóstico de neurosífilis, um teste não reativo não exclui o diagnóstico. Em pacientes com suspeita de neurosífilis que não têm infecção por HIV e que têm um VDRL de LCR não reativo, uma contagem de linfócitos no LCR > 5 células/microL ou uma concentração de proteína > 45 mg/dL é consistente com o diagnóstico de neurosífilis. Em pacientes com infecção por HIV e sífilis, estabelecer um diagnóstico de neurosífilis é particularmente difícil quando o VDRL do LCR não é reativo no contexto de uma pleocitose leve do LCR. A dificuldade surge porque o próprio HIV causa pleocitose leve no LCR e leve elevação da concentração de proteínas no LCR.^[6,9]

Tratamento

Os regimes padrão recomendados pelas diretrizes do CDC para o tratamento da neurosífilis, incluindo ocular e otossífilis, são Penicilina G cristalina aquosa por 10 a 14 dias ou Penicilina G procaína mais [probenecida](#) por 10 a 14 dias. Esses regimes também podem ser usados após a dessensibilização da penicilina para pacientes com alergia grave à penicilina. Um tratamento alternativo para pacientes com alergia leve à penicilina é a [ceftriaxona](#) por 10 a 14 dias, com observação cuidadosa de reatividade cruzada.^[6,7]

O sucesso da terapia da neurosífilis é julgado pela resolução ou estabilização das anormalidades clínicas e pela normalização das anormalidades do LCR. O exame neurológico e a punção lombar devem ser realizados três a seis meses após o tratamento e, posteriormente, a cada seis meses até que a contagem de leucócitos no LCR esteja normal e o VDRL não seja reativo. A contagem de leucócitos no LCR deve diminuir em seis meses após o tratamento bem-sucedido, e todas as anormalidades do LCR devem se resolver em dois anos após o tratamento.^[6,7,11]

CONCLUSÃO

Praticamente todas as novas infecções por sífilis são adquiridas sexualmente através do contato com lesões sifilíticas mucocutâneas, exceto os casos resultantes de transmissão vertical (isto é, infecção adquirida no útero ou durante o parto). A sífilis é transmissível durante a sífilis primária ou secundária com uma eficiência de transmissão estimada em aproximadamente 30%. Pacientes com sífilis latente precoce são considerados infecciosos devido a lesões que foram ativas recentemente, mas não estão mais presentes ou foram perdidas na avaliação inicial.

Os pacientes com sífilis podem apresentar uma ampla gama de sintomas, dependendo do estágio da doença (primária, secundária, terciária). Outros terão evidência sorológica de sífilis com base em testes laboratoriais, mas não apresentarão sintomas (por exemplo, sífilis latente). Quando os pacientes não são tratados durante os estágios iniciais da sífilis, eles correm o risco de complicações maiores envolvendo o sistema nervoso central, estruturas cardiovasculares ou pele e ossos. A neurosífilis pode ocorrer a qualquer momento após a infecção.

O número de casos de sífilis primária e secundária apresentou aumento, tanto entre homens, quanto em mulheres, em âmbito mundial. Em consequência disso, também aumenta o número de casos de sífilis congênita e complicações, como a neurosífilis. Dessa forma, trata-se de um problema de saúde pública e que demanda implantação de medidas preventivas e também medidas que visem detecção e tratamento precoce dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 12;3:17073. doi: 10.1038/nrdp.2017.73. PMID: 29022569; PMCID: PMC5809176.
2. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections - 2008. Geneva: WHO; 2012. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>
3. Ribeiro ADDC, Dan CS, Santos ADS, Croda J, Simionatto S. Neurosyphilis in Brazilian newborns: a health problem that could be avoided. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020 Nov 9;62:e82. doi: 10.1590/S1678-9946202062082. PMID: 33174978; PMCID: PMC7653815.
4. Ha T, Tadi P, Dubensky L. Neurosyphilis. 2021 Jan 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31082023.
5. Bezerra MLMB, Fernandes FECV, de Oliveira Nunes JP, de Araújo Baltar SLSM, Randau KP. Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2019 Aug;25(8):1469-1476. doi: 10.3201/eid2508.180298. PMID: 31310223; PMCID: PMC6649332.
6. Marra CM. Neurosífilis. UpToDate. Agosto, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=1~73&usage_type=default&display_rank=1
7. Clement M, Hicks C. Sífilis: tratamento e monitoramento. UpToDate. Março, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/syphilis-treatment-and-monitoring?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=2~73&usage_type=default&display_rank=2
8. Clement M, Hicks C. Sífilis: Epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas em pacientes sem HIV. UpToDate. Novembro, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/syphilis-epidemiology-pathophysiology-and-clinical-manifestations-in-patients-without-hiv?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=3~73&usage_

- type=default&display_rank=3
9. Clement M, Hicks C. Sífilis: triagem e testes diagnósticos. UpToDate. Julho, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=4~73&usage_type=default&display_rank=4
 10. Dobson S. Congenital syphilis: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Março, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-clinical-features-and-diagnosis?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=5~73&usage_type=default&display_rank=5
 11. Dobson SR. Congenital syphilis: Evaluation, management, and prevention. UpToDate. Março, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/congenital-syphilis-evaluation-management-and-prevention?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=7~73&usage_type=default&display_rank=7
 12. Eisen A. Distúrbios que afetam a medula espinhal. UpToDate. Fevereiro, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/disorders-affecting-the-spinal-cord?search=neurosifilis&source=search_result&selectedTitle=9~73&usage_type=default&display_rank=9
 13. Johnson KE. Overview of TORCH infections. UpToDate. Março, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-torch-infections?search=treponema&source=search_result&selectedTitle=7~74&usage_type=default&display_rank=7
 14. Eisen A. Anatomy and localization of spinal cord disorders. UpToDate. Fevereiro, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/anatomy-and-localization-of-spinal-cord-disorders?search=tabes%20dorsalis&source=search_result&selectedTitle=11~16&usage_type=default&display_rank=11
 15. Dana R, Tolentino M. Vasculite retiniana associada a doenças sistêmicas e infecções. UpToDate. Maio, 2021. Disponível: https://www.uptodate.com/contents/retinal-vasculitis-associated-with-systemic-disorders-and-infections?search=sifilis&source=search_result&selectedTitle=45~150&usage_type=default&display_rank=44

INFERTILIDADE POR SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: OPÇÕES DE TERAPIA MEDICAMENTOSA

*INFERTILITY BY POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: DRUG THERAPY
OPTIONS*

Julia I. Stefanon¹; Gleyce P. de Oliveira²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é a endocrinopatia mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva e representa 80% dos casos de infertilidade anovulatória. O plano terapêutico inicial da infertilidade associada a SOP é frequentemente centrado em mudanças no estilo de vida e farmacoterapia. **Objetivos:** Compreender a terapia medicamentosa para indução da ovulação em mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico, relacionando a fisiopatologia da síndrome com a infertilidade. **Métodos:** Foi realizada busca nas bases LILACS, MEDLINE e PubMed, utilizando os termos “polycystic ovary syndrome” e “ovulation induction”, limitando os resultados a artigos publicados a partir de 2017, que foram avaliados com base nos critérios de inclusão: trabalhos em inglês, espanhol e português; e exclusão: trabalhos que abordassem exclusivamente a terapia não farmacológica e os que não abordassem a relação da SOP com a infertilidade. Dessa forma, 12 trabalhos foram selecionados. **Resultados:** Sem dúvidas, o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória desempenham um papel importante na fisiopatologia da infertilidade relacionada a SOP. Em termos de tratamento farmacológico para indicações de fertilidade, um inibidor da aromatase (letrozol) é o medicamento de primeira linha recomendado para indução da ovulação em pacientes com SOP. No entanto, o citrato de clomifeno (CC) ainda é uma escolha aceitável dentro das diretrizes. Na falha da terapia oral de primeira linha, o tratamento com gonadotrofinas continua a ser recomendado. **Conclusão:** Não existe um único tratamento para infertilidade em mulheres com SOP, porém melhores resultados nas taxas de gravidez e de ovulação são encontrados com o uso do letrozol, tanto em sua forma isolada quanto combinado com metformina. **Descritores:** Síndrome do Ovário Policístico; Indução da Ovulação; Infertilidade

ABSTRACT:

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome is the most common endocrinopathy that affects women of reproductive age and represents 80% of cases of anovulatory infertility. The

initial treatment plan for PCOS-associated infertility is often centered around lifestyle changes and pharmacotherapy. Aims: To understand drug therapy for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome, relating the pathophysiology of the syndrome with infertility. Methods: A Search was performed in the LILACS, MEDLINE and PubMed databases, using the terms “polycystic ovary syndrome” and “ovulation induction”, limiting the results to articles published from 2017 onwards, which were evaluated based on the inclusion criteria: works in English, Spanish and Portuguese; and exclusion: studies that exclusively addressed non-pharmacological therapy and those that did not address the relationship between PCOS and infertility. Thus, 12 works were selected. Results: Undoubtedly, hyperandrogenism, insulin resistance, and compensatory hyperinsulinemia play an important role in the pathophysiology of PCOS-related infertility. In terms of pharmacological treatment for fertility indications, an aromatase inhibitor (letrozole) is the recommended first-line drug for ovulation induction in PCOS patients. However, clomiphene citrate (CC) is still an acceptable choice within the guidelines. In failure of first-line oral therapy, treatment with gonadotropins continues to be recommended. Conclusion: There is no single treatment for infertility in women with PCOS, but better results in pregnancy and ovulation rates are found with the use of letrozol, either alone or in combination with metformin. **Keywords:** Polycystic Ovary Syndrome; Ovulation Induction; Infertility

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva, tendo a sua prevalência variando de 4% a 20% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado^{1,2}. A Síndrome está associada a uma modificação anatômica dos ovários, cursando com hipertrofia deles, além da produção e secreção aumentadas de androgênios³. Mulheres com SOP também apresentam graus elevados de resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória⁴.

A etiologia da SOP ainda está indefinida¹, entretanto suspeita-se de origem genética multifatorial e poligênica acompanhada de fatores ambientais⁴. Embora existam vários critérios propostos para o diagnóstico de SOP, os critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2003, são os mais utilizados¹. Para que a paciente tenha o diagnóstico de SOP, é necessário que ela apresente pelo menos dois dos três critérios: sinais de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual/anovulação e morfologia policística dos ovários comprovada por ultrassonografia³, desde que sejam excluídas outras doenças que também cursam com hiperandrogenismo⁵. Portanto, atualmente, a SOP é um diagnóstico de exclusão⁴.

A SOP é a principal causa de anovulação crônica, sendo responsável por 80% dos casos de infertilidade por fator ovulatório¹. A infertilidade na mulher com SOP é explicada por meio do seu processo de crescimento e maturação dos folículos ovarianos, que se difere daquele de uma mulher fértil com ciclos normais³. Em mulheres com SOP, os níveis séricos do hormônio folículo estimulante (FSH) são ligeiramente menores na fase folicular, portanto, a aromatização de andrógenos excessivos é insuficiente e os folículos não sofrerão a maturação final dependente

de FSH⁶.

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), não há evidências suficientes acerca de um tratamento ideal da infertilidade na SOP. Por isso, a abordagem deve ser feita de forma individualizada e baseada nas melhores evidências possíveis³. A perda de peso em mulheres com SOP com sobrepeso ou obesidade é considerada a primeira linha de tratamento para quem busca fertilidade⁷. Outras alternativas médicas de primeira linha para reestabelecimento da fertilidade incluem fármacos indutores da ovulação, como os moduladores seletivos de receptores de estrogênio e inibidores da aromatase⁶. Quando as opções de primeira linha falham, a terapia com gonadotrofinas associada a relações sexuais programadas pode ser utilizada como segunda linha⁸. Considerando o impacto negativo da infertilidade no bem-estar emocional e na qualidade de vida das mulheres com a síndrome, é de grande significância o estudo e avaliação de opções terapêuticas que reestabeleçam a fertilidade.

OBJETIVOS

Primário:

Compreender a terapia medicamentosa para indução da ovulação em mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico.

Secundário:

Relacionar a fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico com infertilidade feminina.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MEDLINE e PubMed, complementados ainda pelo manual da Febrasgo para SOP (Série Orientações e Recomendações Febrasgo: Síndrome dos Ovários Policísticos) e os livros Ginecologia de Willians 2^o edição e o Tratado de Ginecologia FEBRASGO. A pesquisa foi iniciada em dezembro de 2021 e finalizada em março de 2022, e inclui artigos publicados a partir de 2017 e que estivessem no idioma inglês, espanhol ou português. Foram excluídos artigos fora desse intervalo de tempo, artigos que abordassem exclusivamente a terapêutica não farmacológica, bem como aqueles, que, após a leitura do título e resumo, percebeu-se não tratarem da temática pretendida para este trabalho.

Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “síndrome do ovário policístico”, “indução da ovulação”, “infertilidade” e suas correspondentes em inglês: “polycystic ovary syndrome”, “ovulation induction” e “infertility”. Para a busca através do indexador PubMed foram empregados os descritores “polycystic ovary syndrome” e “ovulation induction” obtendo 1.820 resultados, dos quais restaram 30 quando aplicados os filtros “textos completos gratuitos”, “artigos publicados nos últimos 5 anos”, “análise” e “revisão sistemática”; nova busca foi realizada com o indexador Virtual Health Library, usando os descritores “polycystic

ovary syndrome” e “ovulation induction”, aplicados à base LILACS, que retornou 26 resultados, dos quais foram excluídos aqueles realizados há mais de 5 anos, restando 3 publicações. Mais uma busca foi realizada com o indexador Virtual Health Library, usando os mesmos descritores, aplicados à base MEDLINE, obtendo 1.798 resultados, dos quais restaram 45 quando aplicados os filtros “texto completo”, “últimos 5 anos” e “revisão sistemática”.

Os 12 artigos escolhidos, dos 48 artigos encontrados, foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em pacientes com sobrepeso ou obesidade com SOP que desejam conceber, as modificações no estilo de vida visando a perda de peso devem ser o marco do aconselhamento pré-concepcional, antes mesmo do início da terapia farmacológica. A perda de peso de 5 a 7% do peso corporal pode ser eficaz para promover a regularização do ciclo menstrual e a ovulação espontânea⁹.

Em termos de tratamento farmacológico para indicações de fertilidade, um inibidor da aromatase (letrozol) é o medicamento de primeira linha recomendado para indução da ovulação em pacientes com SOP. No entanto, o citrato de clomifeno (CC) ainda é uma escolha aceitável dentro das diretrizes¹⁰. Vários estudos clínicos recentes indicaram a superioridade do letrozol em relação ao CC, em sua forma isolada ou combinada, em termos de gravidez, ovulação e taxa de nascidos vivos¹¹.

A taxa de ovulação com letrozol associado a metformina foi de 75,4%, em comparação com a taxa de letrozol isolado, que foi de 71,5%. Em relação a terapia combinada, analisando um estudo randomizado, os resultados revelaram que a combinação de metformina com letrozol resultou em taxas de gravidez química (8%) e clínica (8,3%) mais altas, quando comparadas com as taxas na associação de metformina e citrato de clomifeno, com taxa de gravidez química de 4% e clínica de 2%³.

Em diretrizes internacionais recentes, a terapia com gonadotrofinas para indução da ovulação em mulheres anovulatórias com SOP continua a ser recomendada como opção de segunda linha em mulheres que falharam na terapia oral de indução da ovulação de primeira linha, apesar de estarem associadas a um risco maior de síndrome de hiperestimulação ovariana e gestações múltiplas e, por isso devem ser usadas apenas por médicos com treinamento e experiência necessários¹².

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a SOP impacta negativamente na fertilidade são complexos e não completamente compreendidos. Sem dúvida, o hiperandrogenismo, a

resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória desempenham um papel importante atuando no ovário¹³.

O hiperandrogenismo pode interferir no sistema reprodutor, tanto centralmente (eixo córtico-hipotalâmico-hipofisário) como periféricamente (ovários), levando à perda da ciclicidade ovariana por retroalimentação inadequada. Haveria, pois, maior produção de androgênios, o que perpetuaria a anovulação¹. No hipotálamo, os androgênios proporcionam maior produção de estrogênios pela ação da aromatase, que tem grande interferência nos neurônios produtores de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas). Essa ação poderia, em parte, explicar a anovulação crônica devida à mudança no padrão cíclico normal do GnRH. O resultado final seria o incremento da frequência e da amplitude de pulsos de GnRH, que determina maior produção e liberação de LH pela hipófise¹. As mulheres com SOP geralmente têm uma maior liberação hipofisária do hormônio luteinizante (LH) e uma relação LH/hormônio folículo estimulante (FSH) elevada⁶. O LH induz a secreção de androgênios pelas células da teca ovariana. O hormônio FSH, além de atuar no desenvolvimento folicular, estimula a aromatização de androgênios em estrogênio pelas células da granulosa. Nas mulheres com a síndrome, os níveis séricos de FSH são discretamente mais baixos durante a fase folicular; com isso, a aromatização é insuficiente e a maturação final, que depende desse hormônio, é afetada³.

Além disso, 60-80% das portadoras de SOP apresentam, independente da presença ou não de obesidade, resistência à insulina (RI)⁵. A hiperinsulinemia consequente à RI contribui tanto para a anovulação crônica bem como para o hiperandrogenismo¹⁴.

A insulina tem ação sinérgica ao LH nas células teca interna e do estroma ovariano, bem como determina o aumento da produção de androgênios¹. O excesso de insulina nos ovários pode aumentar a resposta granulosa do LH, produzindo um excesso de andrógenos no local. Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (sex hormone-binding globulin – SHBG); esses dois fatores somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou seja, da fração ativa do hormônio⁵. Esse quadro altera a relação de regulação dos hormônios na mulher, ocasionando aumento de estrogênio, irregularidade menstrual e infertilidade³.

Tratamento

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs)

O citrato de clomifeno (CC) havia sendo estudado para o tratamento da anovulação desde seu uso inicial no início da década de 1960 e por muito tempo foi utilizada como droga de escolha na indução de ovulação das mulheres com SOP³.

Esse fármaco possui uma estrutura semelhante à do estrogênio e, por isso, se liga aos receptores estrogênicos. Dessa forma, o CC bloqueia os receptores de estrogênio no hipotálamo e o mecanismo de feedback negativo, gerando um aumento na produção de hormônio liberador de gonadotrofina e, conseqüentemente, nos níveis circulantes de LH e FSH, levando a uma estimulação do desenvolvimento folicular^{3,15}.

A indução da ovulação é realizada pela administração oral do citrato de clomifeno, iniciado entre o segundo e o quinto dia do fluxo menstrual espontâneo ou induzido, ou a qualquer tempo,

se constatados ausência de dominância folicular e endométrio fino³. O tratamento costuma ser iniciado com a administração do CC na dose de 50 mg por dia por cinco dias e pode ser aumentada para 150mg/dia, entretanto, doses superiores a 100mg/dia geralmente não oferecem benefícios adicionais¹; realiza-se ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo; constatada resposta ovariana, orienta-se o coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do 10º dia do ciclo e até o dia seguinte ao previsto para a ocorrência da ovulação^{4,15}.

A ausência de resposta folicular à dose máxima por dia caracteriza resistência ao indutor⁴. Aproximadamente 15-20% das pacientes com SOP não respondem à dose máxima de CC e são consideradas resistentes a essa medicação¹¹.

As diretrizes atuais baseadas em evidências propõem o uso de CC, como terapia de segunda linha, em mulheres com SOP com infertilidade anovulatória e sem outros fatores de infertilidade para melhorar as taxas de ovulação e gravidez (recomendação condicional baseada em evidências, qualidade de evidência muito baixa). Em mulheres com SOP que são resistentes a CC, este pode ser combinado com metformina (recomendação condicional baseada em evidências, qualidade moderada de evidência). A terapia combinada pode ter um papel útil, sugerido por uma recente revisão Cochrane por Morley et. al, que encontraram uma melhora clínica na taxa de gravidez e ovulação com metformina e CC versus CC sozinho, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos nas taxas de nascidos vivos.¹²

Apesar de essa droga apresentar até os dias de hoje boa eficácia no tratamento da fertilidade e configurar uma droga de administração via oral, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, ela possui algumas desvantagens³. Devido ao efeito antiestrogênico dessa droga, a proliferação endometrial pode ser inadequada, o que diminui a chance de implantação do embrião. Além disso, esse efeito também pode alterar as características do muco cervical com consequente redução da penetração espermática¹². Além disso, um dos possíveis riscos da terapêutica com CC é a ocorrência de gestação múltipla. Nesse sentido, afim de diminuir os riscos da terapêutica com o CC, faz-se necessário o monitoramento com ultrassom, durante todo o tratamento, para verificar, por exemplo, casos que revelem uma resposta ovariana exagerada³.

Inibidores da aromatase (AI)

O letrozol é uma droga que atua como inibidor da aromatase, isto é, inibe a conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol³. Os inibidores de aromatase tendem a assumir a posição de primeira escolha na indução da ovulação em tratamentos de baixa complexidade, embora a indicação não conste em bula². Devido seu mecanismo de ação, o letrozol impede a biossíntese de estrogênio e, assim, reduz o feedback negativo desse hormônio sobre a adenohipófise, aumentando a liberação de FSH, com subsequente melhora das taxas ovulatórias^{3,12}.

Os inibidores de aromatase conferem várias vantagens potenciais para a indução da ovulação e diferentemente do CC não causam nenhum efeito prejudicial no endométrio ou muco cervical; reduzem a prevalência de desenvolvimento folicular múltiplo e, conseqüentemente, de gestações múltiplas. Além disso, o letrozol possui uma meia-vida mais curta, portanto, não são esperados efeitos adversos nos tecidos-alvo do estrogênio^{3,12}.

A dose diária pode variar de 2,5 a 7,5 mg, nos dias 3 a 7 do ciclo menstrual³, mas espera-

se ovulação em cerca de 70% das mulheres em resposta ao tratamento com 5 mg por dia em protocolo semelhante ao utilizado para o citrato de clomifeno². A ovulação é monitorada por rastreamento folicular ultrassonográfico. Quando o folículo principal atinge pelo menos 18 mm, a ovulação pode ser desencadeada com gonadotrofina coriônica humana (hCG) e seguida de relação sexual programada. A ovulação deve ocorrer 36 a 48 horas após o desencadeamento. Se a ovulação não for alcançada, a dose pode ser dobrada no próximo ciclo¹².

A Food and Drug Administration não aprovou oficialmente o uso de letrozol, para tratamento de infertilidade e ovulação, no entanto, as últimas diretrizes baseadas em evidências propõem o uso de letrozol como tratamento farmacológico de primeira linha para indução da ovulação em mulheres com SOP, para melhorar as taxas de ovulação, gravidez e nascidos vivos (recomendação forte baseada em evidências, qualidade de evidência baixa a moderada). Neste ponto, o letrozol foi amplamente estudado e a segurança no uso está documentada¹².

Metformina

A metformina (MTF), um hipoglicemiante oral do grupo das biguanidas é amplamente utilizado no tratamento de diabetes mellitus do tipo 2³, no entanto muitos estudos são concordantes em mostrar benefícios da utilização da metformina, devido à sua ação nos receptores insulínicos e, assim, na diminuição nos níveis de androgênios circulantes, na dose entre 1.500 e 2.550 mg por dia em mulheres com SOP, tanto em melhorar a hiperinsulinemia quanto em induzir ovulação^{1,3,7}.

Embora sejam frágeis as evidências, a metformina sozinha pode melhorar os resultados reprodutivos de mulheres com SOP quando comparada a placebo. No entanto, quando comparada aos indutores da ovulação sozinhos, a metformina isoladamente não apresenta a mesma superioridade^{1,2}.

Evidências mais consistentes sustentam a combinação da metformina aos indutores, com aumento das taxas de ovulação e gravidez clínica, mas sem melhora significativa das taxas de nascidos vivos em mulheres com SOP^{2,7}. Pacientes consideradas resistentes ao clomifeno, podem se beneficiar da associação com a MTF¹⁴.

Por se tratar de uma droga de fácil acessibilidade, com poucos efeitos colaterais e com risco menor ou quase inexistente de gravidez múltipla⁷, a MTF tem sido uma das principais drogas de escolha no tratamento de infertilidade da SOP. Por outro lado, a terapia para indução de ovulação realizada com MTF é de longa duração, feita durante três meses³.

Gonadotrofinas

A indução da ovulação com gonadotrofinas teve início na década de 1960 e de lá para cá, muitos estudos apoiam o uso da indução da ovulação com gonadotrofinas como opção de segunda linha em mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno ou com falha na terapia oral de indução da ovulação de primeira linha, incluindo os inibidores da aromatase e SERMs^{12,16}.

Estudo prospectivo multicêntrico randomizado, realizado em 2012, avaliou desfechos clínicos reprodutivos em mulheres inférteis com SOP tratadas com CC ou com baixa dose de FSH e encontrou maiores taxas cumulativas de nascidos vivos e de gestação clínica no grupo tratado com gonadotrofina em três ciclos de tratamento. Apesar de a gonadotrofina ser mais eficaz por atingir maiores taxas de ovulação e gestação, ainda é considerada segunda opção de tratamento, pois

apresenta custo mais elevado, maiores riscos de gestação múltipla e de síndrome de hiperestímulo ovariano¹.

Recomendam-se doses iniciais de FSH de 50 UI por dia a 75 UI por dia; na ausência de resposta após 14 dias, preconiza-se regime step-up, com aumento da dose diária em 12,5 a 37,5 UI e, depois, a cada sete dias. Essa abordagem de aumento gradual da dose inicial baixa pode levar a ciclos estendidos de tratamento, de até 35 dias, mas leva a risco menor de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana^{2,16}. Caso ocorra desenvolvimento folicular, a mesma dose inicial é mantida até o folículo atingir 18-20 mm, seguido de indução de maturação folicular final com gonadotrofina coriônica humana ou LH⁶.

Quando se trata de terapia combina com metformina, Bordewijk et al encontraram uma maior taxa cumulativa de nascidos vivos quando comparados com FSH sozinho, e evidências insuficientes sobre taxas de gravidez múltipla e outros eventos adversos. Diretrizes internacionais sugerem a adição de metformina à estimulação de gonadotrofinas para melhorar as taxas de ovulação, gravidez e nascidos vivos (recomendação condicional baseada em evidências, qualidade moderada das evidências)¹².

CONCLUSÃO

Não há dúvidas de que não existe um único tratamento para infertilidade em mulheres com SOP, porém espera-se melhores resultados nas taxas de gravidez e de ovulação com o uso do letrozol, tanto em sua forma isolada quando associado a metformina, se mostrando ainda mais eficaz a opção terapêutica combinada. Entretanto, outros esquemas terapêuticos que se mostraram menos eficientes também podem ser considerados, como citrato de clomifeno, metformina e a combinação de metformina com citrato de clomifeno. Estes, apesar de menos eficazes, ainda alcançaram resultados superiores quando comparados ao uso de placebo ou nenhum tratamento. No entanto, ainda existem controvérsias, e mais atualizações e estudos colaborativos são necessários para melhor compreender e manejar as mulheres inférteis com síndrome do ovário policístico.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes CE, Sá MFS. Tratado de ginecologia Febrasgo. 1ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
2. Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. Rev Femina [Internet]. 2019 Nov [cited 2022 Jun 21]; 47(9):540-45 Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/866-revista-femina-2019-vol-47-n-9>
3. Salles LC, Luisa M, Colodetti L. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura. Femina [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 21];49(10):636–40. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1358198>
4. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams [Internet]. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH/Artmed; 2014 [cited 2022

- Jun 21]. Available from: https://www.academia.edu/42655057/Ginecologia_de_Williams_Hoffman_2_ed
5. Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. *Femina* [Internet]. 2019 Nov [cited 2022 Jun 21];47(9):519-23. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/866-revista-femina-2019-vol-47-n-9>
 6. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2022 Jun 21];97(10):1162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889977/>
 7. Winnykamien I, Dalibón A, Knoblovits P. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Hosp Ital B Aires* (2004) [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 21];10–20. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-966680>
 8. Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2022 Jun 21];25(6):717–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647106/>
 9. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* [Internet]. 2019 Apr 26 [cited 2022 Jun 21];8(565):1-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069057/>
 10. Kim JJ. Update on polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 21]; 48(3):194–7. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34488284>
 11. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 21];297(5):1081–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29392438>
 12. Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Porto Biomedical Journal* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Jun 21];6(1):e116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532657/>
 13. Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, et al. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2022 Jun 21];11(516):1-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849300/>
 14. Montilla M, Villasmil R, Cepeda T, Villasmil R, Tapia R, Fernández Ramírez, Andreina. Metformina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos resistentes al citrato de clomifeno. *INSPIPILIP* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 21];1(2):1–15. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987550>
 15. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecological Endocrinology*

[Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2022 Jun 21];37(10):869–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338572/>

16. Costello MF, Garad RM, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Sciences* [Internet]. 2019 Jun 26 [cited 2022 Jun 21];7(7):75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247909/>

DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA

KETOGENIC DIET IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH REFRACTORY EPILEPSY

Philippe B. Fonte²; Andreia S. S. Moreira¹

¹ Professora Adjunta de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; ² Acadêmico do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

RESUMO:

Introdução: Epilepsia é uma condição em que os indivíduos são propensos a crises epiléticas recorrentes ou uma mudança no movimento ou no comportamento, que tem origem em uma desordem primária na atividade elétrica cerebral. Cerca de 65% a 70% dos pacientes com epilepsia terão suas crises controladas por fármacos anticrises, ou entrarão em remissão ao longo da vida. Com isso, uma parcela significativa dos pacientes, torna-se refratários ao tratamento farmacológico, uma condição chamada de epilepsia refratária, onde pode optar por tratamentos não farmacológico como a dieta cetogênica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica não sistemática usando os descritores: dieta cetogênica; criança; epilepsia; epilepsia refratária - nos últimos 5 anos, em base de dados como Medline, Lilacs, Scielo e UpToDate. Resultados: A resposta à dieta é variável. Uma porcentagem significativa de pacientes apresenta diminuição dos episódios de crise, e outros, remissão total. Alguns pacientes não apresentam qualquer resposta ao tratamento, sendo necessária outra abordagem. Depois de iniciada a dieta, os resultados podem ser esperados até três meses, indicando-se interrompê-la após esse período, caso esta não traga benefício ao paciente. No geral, 50-60% dos pacientes tratados com a dieta cetogênica experimentaram pelo menos uma diminuição de 50% na frequência dos sintomas. **Conclusão:** A dieta cetogênica apresenta-se como uma estratégia terapêutica aos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Tal terapia pode ser realizada de várias formas, sendo no geral realizada com redução de carboidrato, aumento de gordura e ingestão adequada de proteína. Conclui-se que a estratégia terapêutica de pacientes epiléticos refratários pautada em dieta cetogênica torna-se interessante, apresentando papel como protagonista e/ou adjuvante ao tratamento dessas crianças. Dessa forma, conhecer suas variações é importante para o tratamento bem indicado. **Descritores:** Dieta cetogênica; criança; epilepsia; epilepsia refratária

ABSTRACT:

Epilepsy is a devastating condition in which individuals are prone to recurrent epileptic seizures or a change in movement or behavior that stems from a primary disorder in brain

electrical activity. About 65% to 70% of patients with epilepsy will have their seizures controlled by antiepileptic drugs, or go into lifelong remission. As a result, a significant portion of patients become refractory to pharmacological treatment, a condition called refractory epilepsy, where non-pharmacological treatments such as the ketogenic diet can be chosen. **METHODS:** A non-systematic literature review was performed using the descriptors: ketogenic diet; child; epilepsy; refractory epilepsy - in the last 5 years, in databases such as Medline, Lilacs, Scielo and UpToDate. **RESULTS:** The response to the diet is variable. A significant percentage of patients show a decrease in crisis episodes, and others, complete remission. Some patients do not show any response to treatment, requiring other approaches. After they starting the diet, the results can be expected for up to three months, and it is recommended to interrupt it after this period, if it does not bring benefit to the patient. Overall, 50-60% of patients treated with the ketogenic diet experienced at least a 50% decrease in symptom frequency. **CONCLUSION:** The ketogenic diet is presented as a therapeutic strategy for patients with drug-refractory epilepsy. Such therapy can be performed in several ways, being generally performed with carbohydrate reduction, fat increase and adequate protein intake. It is concluded that the therapeutic strategy of refractory epileptic patients based on a ketogenic diet becomes interesting and resolute, presenting a role as a protagonist and/or adjuvant in the treatment of these children. Thus, knowing its variations is important for a well-indicated treatment. **Keywords:** Ketogenic diet; kid; epilepsy; refractory epilepsy

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição em que os indivíduos são propensos a crises epiléticas recorrentes ou uma mudança no movimento ou no comportamento, que tem origem em uma desordem primária na atividade elétrica cerebral.¹ A gravidade do acometimento cognitivo é dependente da idade de início do quadro, tipo de crise, sua etiologia e qual medicamento utilizado. Cerca de 65% a 70% dos pacientes com epilepsia terão suas crises controladas por fármacos anticrises, ou entrarão em remissão ao longo da vida. Com isso, uma parcela significativa dos pacientes, torna-se refratária ao tratamento farmacológico, uma condição chamada de epilepsia refratária, onde pode optar por tratamentos não farmacológicos, como a dieta cetogênica.²

A dieta cetogênica é uma dieta que contém um alto teor de lipídeo, baixo teor de carboidrato e moderada proteína.³ A forma clássica contém quantidade muito alta de gordura, com a proporção de gordura para proteína combinada e carboidrato de 3-4: 1. Com isso, ela chega a fornecer cerca de 80% da dose recomendada de calorias com gordura, se comparada alimentação normal em que a gordura fornece de 20-35% e carboidratos 50-70% das calorias necessárias.⁴

A cetogênese ocorre principalmente no fígado a partir da acetil-CoA que é derivada da beta-oxidação de ácidos graxos.⁵ No entanto, esses corpos cetônicos formados são envolvidos em uma variedade de vias metabólicas. Com isso, esse mecanismo é capaz de fornecer uma fonte alternativa de energia, em períodos em que a quantidade de carboidratos se encontra limitada como no jejum prolongado a disponibilidade ácidos graxos aumenta, servindo como principal fonte de energia⁶ Com tudo, as células cerebrais conseguem produzir energia a partir de cetonas e glicose

podendo ser consideradas células metabolicamente flexíveis, nos período de baixa ingestão de carboidratos, o hidroxibutirato é a principal fonte de energia para os neurônios.⁷ Embora até o momento permaneça desconhecido o mecanismo de como a dieta cetogênica atua em crianças com epilepsia refratária, sabe-se que de algum modo a mudança da energia glicólica para cetogênica impactam significativamente nos neurotransmissores, canais iônicos, neuroinflamação, estresse oxidativo ou microbiota. Sendo assim, ao longo tempo várias hipóteses surgiram para tentar explicar melhor a importância da dieta cetogênica no tratamento.⁸

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

O objetivo de trabalho é realizar uma revisão bibliográfica não sistemática, a fim de levantar a importância da dieta cetogênica no tratamento de crianças com epilepsia refratária.

Objetivos secundários:

- Descrever os benefícios da dieta cetogênica.
- Conhecer a eficácia e segurança do emprego da dieta cetogênica em crianças com epilepsia refratária.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica não sistemática. A revisão sistemática foi arquitetada inicialmente com uma pesquisa no Mesh e Decs para encontrar os descritores desejados: Dieta cetogênica; criança; epilepsia; epilepsia refratária. Posteriormente, esses descritores foram pesquisados nas bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e UpToDate, nos últimos 05 anos.

A partir das bases de dados e leitura criteriosa de títulos, resumos e palavras-chave de todas as publicações completas que utilizavam os descritores selecionados, alguns estudos foram identificados e possivelmente apresentavam relevância para a revisão atual.

Os resumos desses trabalhos foram novamente revisados e alguns foram excluídos por não serem relevantes (Intervenções não farmacológicas, amostras duplicadas, diagnósticos de outras patologias, estudos em animais e estudos não randomizados). Ao final da pesquisa, estudos potencialmente apropriados para serem incluídos na revisão não sistemática foram selecionados.

RESULTADOS

A dieta cetogênica clássica é uma dieta rica em gordura, proteína adequada (1 grama/kg) e pobre em carboidratos que produz alterações metabólicas associadas ao estado de inanição. Alterações nas cetonas plasmáticas, insulina, glicose, glucagon e ácidos graxos livres podem ocorrer poucas horas após o início da dieta e podem ser bastante profundas.⁹

A dieta cetogênica foi assim chamada com base na teoria de que os corpos cetônicos (acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato), criados no fígado a partir de ácidos graxos de cadeia longa e média, são diretamente anticonvulsivantes ao atravessar a barreira hematoencefálica. No

entanto, a importância da cetose no mecanismo de ação das terapias dietéticas cetogênicas (TDC) é cada vez mais questionada. O TDC está associado ao aumento da biogênese mitocondrial, fosforilação oxidativa, níveis aprimorados de ácido gama-aminobutírico (GABA), excitabilidade e disparo neuronal reduzidos e função sináptica estabilizada. Embora estes possam ser induzidos por cetose, os mecanismos alternativos propostos incluem ácidos graxos livres plasmáticos elevados (incluindo ácidos graxos poliinsaturados), flutuações reduzidas de glicose, aumento da ativação de canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP), restrição calórica e aminoácidos cerebrais elevados. A inibição do alvo da via da rapamicina e a diminuição da transmissão sináptica glutamatérgica também foram implicadas.⁹

Em camundongos, a dieta cetogênica induziu mudanças significativas no microbioma intestinal que levaram a níveis alterados de metabólitos. Houve reduções nos aminoácidos gama-glutamilados sistêmicos e um aumento na proporção de GABA hipocampal para glutamato que se correlacionou com a proteção contra crises em camundongos.⁹

A maioria das crianças com epilepsia alcança um controle razoavelmente bom das crises com terapia medicamentosa anticonvulsivante, mas algumas são refratárias apesar de vários medicamentos. A falha do tratamento médico é muitas vezes aparente no início do tratamento.^{10,12,14}

Não existe uma definição padronizada de epilepsia intratável clinicamente. Uma tarefa da Liga Internacional Contra a Epilepsia propôs que a epilepsia resistente a drogas fosse definida como a falha de ensaios adequados de dois esquemas de medicação anticrises tolerados e apropriadamente escolhidos e usados (seja como monoterapias ou em combinação) para alcançar a liberdade sustentada de crises.¹⁰ No entanto, aproximadamente um terço dos pacientes não ficará livre de crises com medicamentos e necessitará de tratamentos não farmacológicos. Embora a cirurgia de epilepsia possa ser uma opção de tratamento para esses pacientes, existem muitas famílias e pacientes que não estão dispostos a considerar a cirurgia. Outros podem não ser candidatos à cirurgia de epilepsia, porque a região que está causando as crises epiléticas se sobrepõe ao córtex eloquente e, portanto, não pode ser ressecada sem causar déficits neurológicos. Nesses pacientes, a estimulação do nervo vago, neuroestimulação responsiva, estimulação cerebral profunda e TDCs são opções racionais.^{9,10}

Relatos publicados da dieta cetogênica como um tratamento eficaz para a epilepsia datam do início da década de 1920. Tal estratégia dietética tem sido útil em algumas crianças com síndrome epilética refratária. Em uma série de casos de 71 crianças com epilepsia refratária, 50% alcançaram uma redução de crises epiléticas superior a 50% após seis meses de dieta, enquanto 23% alcançaram uma redução superior a 90%.¹¹

TDC é um tratamento eficaz para pacientes com epilepsia, independentemente da idade ou tipo de crise epilética.^[9,12,15] Existem várias estratégias para o tratamento da epilepsia, como é o caso da dieta cetogênica clássica (de cadeia longa), a dieta de triglicerídeos de cadeia média, a dieta de Atkins modificada e o tratamento de baixo índice glicêmico.^{9,12}

A dieta cetogênica clássica foi estudada em 2008. No primeiro estudo controlado randomizado da dieta cetogênica clássica, 145 crianças (de 2 a 16 anos) com epilepsia resistente

a medicamentos (falha de pelo menos dois medicamentos anticonvulsivantes) foram designadas para implementação imediata da dieta cetogênica clássica ou para um grupo de controle em que a implementação foi adiada por três meses. Após três meses, 103 permaneceram no estudo, 54 no grupo de tratamento ativo. Nesses pacientes, o tratamento com a dieta foi associado a uma porcentagem média mais baixa de crises epiléticas na linha de base (62 versus 137%) e uma porcentagem mais alta com redução de mais de 50% das crises (38 versus 6%). Uma meta-análise de 19 estudos observacionais (1.084 pacientes) descobriu que após seis meses, aproximadamente 60% das crianças que iniciaram a dieta cetogênica clássica tiveram uma redução de crises epiléticas superior a 50%, com 30% tendo uma redução superior a 90%. Outras metanálises e revisões chegaram a conclusões semelhantes.⁹

Algumas evidências publicadas sugeriram que a dieta cetogênica clássica pode ser menos eficaz na epilepsia focal em comparação com a generalizada. No entanto, existem muitos relatos em que pacientes com epilepsia focal parecem responder à dieta cetogênica clássica, e no ensaio clínico randomizado discutido acima, os subgrupos de síndromes epiléticas focais versus generalizadas parecem experimentar benefícios semelhantes. Por outro lado, pacientes com epilepsia focal intratável que são candidatos à cirurgia de epilepsia são mais propensos a alcançar a remissão completa das crises com a cirurgia de epilepsia do que com a dieta cetogênica clássica.⁹

Quanto à dieta de triglicerídeos de cadeia média, um estudo controlado randomizado não encontrou diferença na eficácia ou tolerabilidade entre a dieta cetogênica clássica e a dieta de triglicerídeos de cadeia média.⁹

A eficácia da dieta Atkins modificada foi relatada em mais de 25 estudos, incluindo um estudo randomizado em crianças. No geral, 175 do total de 390 pacientes relatados (45%) tiveram pelo menos uma redução > 50% nas crises após seis meses; destes, 25% tiveram > 90% de redução. Em um estudo randomizado em crianças, 102 pacientes de 2 a 14 anos (idade média de 5 anos) com epilepsia refratária (crises epiléticas diárias apesar de três ou mais medicamentos anticonvulsivantes) foram designados para receber uma dieta Atkins modificada ou nenhuma intervenção dietética por três meses. Quatro dos 50 pacientes interromperam a dieta antes do desfecho do estudo (dois devido a infecções pulmonares frequentes, um devido à encefalopatia hiperamonêmica, um devido à preferência do paciente e da família). Em uma análise de intenção de tratar, o tratamento com a dieta foi associado à diminuição da frequência média de crises como porcentagem da linha de base e aumento da proporção de pacientes com redução > 50 % na frequência. 10% das crianças ficaram livres de episódios epiléticos com a dieta, em comparação com nenhuma no braço de controle. Esses resultados são semelhantes aos relatados para a dieta cetogênica clássica.⁹

A dieta pautada em baixo índice glicêmico não calcula gorduras, mas permite carboidratos com índices glicêmicos <55. No entanto, ainda é uma dieta rica em gordura, embora a cetose não seja alcançada. Os resultados de um único centro demonstraram benefício precoce com esta dieta em 74 pacientes. Usando uma análise de intenção de tratar, 32% tiveram uma redução de crises epiléticas > 50% após três meses de implementação.⁹

Algumas condições epiléticas são responsivas a dieta cetogênica como é o caso da

síndrome de Doose, síndrome de Dravet, deficiência de GLUT-1, espasmos infantis, deficiência de piruvato desidrogenase, complexo de esclerose tuberosa, crianças alimentadas com gastrostomia ou fórmula e estado de mal epiléptico super-refratário. Já algumas condições apresentam respostas moderadas ou parciais à dieta cetogênica, como é o caso da síndrome de Rett, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia de ausência, panencefalite esclerose subaguda e epilepsia mioclônica juvenil.⁹

O jejum ou a implementação da TDC em indivíduos com erros inatos do metabolismo que afetam o transporte ou oxidação de ácidos graxos de cadeia longa pode levar a uma crise catabólica devastadora. Assim, os pais e cuidadores devem ser aconselhados sobre os efeitos adversos comuns, ocasionais e raros que podem ocorrer em curto prazo ao usar essa estratégia terapêutica. Felizmente, a maioria dos efeitos adversos é previsível, muitas vezes evitáveis, e apenas raramente levam à descontinuação da dieta. Os efeitos adversos e a intolerância às restrições alimentares são importantes para abordar no início da terapia dietética para evitar que esses problemas levem à descontinuação prematura.⁹

Dentre os efeitos adversos comuns destacam-se os sintomas gastrointestinais, dislipidemia, hipoglicemia, anormalidades laboratoriais, falha no crescimento, deficiência de carnitina, deficiência de selênio, nefrolitíase, neutropenia e doenças ósseas. Anormalidades cardíacas, pancreatite e alterações vasculares são efeitos adversos mais raros.^{13, 15}

CONCLUSÃO

A dieta cetogênica apresenta-se como uma estratégia terapêutica aos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Tal terapia pode ser realizada de várias formas, sendo no geral realizada com redução de carboidrato, aumento de gordura e ingestão adequada de proteína.

A redução das crises nesses pacientes geralmente ocorre no período de dois a três meses, sendo então recomendado a descontinuação após realizada a dieta por pelo menos três meses. Em pacientes que experimentam benefícios da dieta, não há períodos de duração mínimo ou máximo claros, sendo o momento terapêutico uma escolha individualizada e compartilhada entre médico, família e paciente. Além disso, tais crianças devem ser reavaliadas anualmente, principalmente, aquelas livres de episódios epilépticos.

Conclui-se que a estratégia terapêutica de pacientes epilépticos refratários pautada em dieta cetogênica torna-se interessante, apresentando papel como protagonista e/ou adjuvante ao tratamento dessas crianças. Dessa forma, conhecer suas variações é importante para o tratamento bem indicado.

REFERÊNCIAS

1. Titre-Johnson S, Schoeler N, Eltze C, Williams R, Vezyroglou K, McCullagh H, Freemantle N, Heales S, et al. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of 2 years: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Apr 26;18(1):195. doi: 10.1186/

- s13063-017-1918-3. PMID: 28446244; PMCID: PMC5406967.
2. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):919-26. doi: 10.1056/NEJMra1004418. PMID: 21899452.
 3. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, Scheffer IE, Mackay MT. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia*. 2012 Mar;53(3):e55-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03394.x. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22310062.
 4. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jul;17(3):253-8. doi: 10.4103/0972-2327.138471. PMID: 25221391; PMCID: PMC4162008.
 5. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017 Feb 7;25(2):262-284. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022. PMID: 28178565; PMCID: PMC5313038.
 6. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem*. 1980;49:395-420. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.002143. PMID: 6157353.
 7. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 Nov-Dec;15(6):412-26. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8. PMID: 10634967.
 8. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*. 2020 Jun 17;12(6):1809. doi: 10.3390/nu12061809. PMID: 32560503; PMCID: PMC7353240.
 9. Kossoff EH. Terapias dietéticas cetogênicas para o tratamento da epilepsia. UpToDate. Novembro, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ketogenic-dietary-therapies-for-the-treatment-of-epilepsy?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=1~59&usage_type=default&display_rank=1
 10. Wilfong A. Convulsões e epilepsia em crianças: convulsões refratárias. UpToDate. Abril, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-refractory-seizures?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=4~59&usage_type=default&display_rank=4
 11. Wilfong A. Síndromes de epilepsia em crianças. UpToDate. Abril, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=12~59&usage_type=default&display_rank=12#H863375
 12. Wilfong A. Convulsões e epilepsia em crianças: tratamento inicial e monitoramento. UpToDate. Março, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-and-monitoring?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=15~59&usage_type=default&display_rank=15
 13. Wilfong A. Management of convulsive status epilepticus in children. UpToDate. Novembro, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children?search=dieta%20cetogênica&source=search_

- result&selectedTitle=22~59&usage_type=default&display_rank=22
14. Wilfong A. Clinical features and complications of status epilepticus in children.UpToDate. Março, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-complications-of-status-epilepticus-in-children?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=27~59&usage_type=default&display_rank=27
 15. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Clinical and laboratory diagnosis.UpToDate. Fevereiro, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-clinical-and-laboratory-diagnosis?search=dieta%20cetogênica&source=search_result&selectedTitle=32~59&usage_type=default&display_rank=32

URTICÁRIA ADRENÉRGICA: REVISÃO DE LITERATURA E IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA

ADRENERGIC URTICARIA: LITERATURE REVIEW AND DIAGNOSTIC IMPORTANCE

Agnnes P. Matta¹; Kelli C. M. S. Parrini²

¹ Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ² Mestre em Ciências Biológicas (Farmacologia e Química Medicinal) pela UFRJ e professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: A urticária adrenérgica é um tipo de urticária desencadeada por estresse emocional e consumo de alimentos estimulantes como café e chocolate. É caracterizada pela presença de múltiplas pápulas eritematosas e pruriginosas, cada uma circundada individualmente por um halo branco de vasoconstrição. **Objetivos:** Revisar as principais características clínicas, tratamentos e diagnósticos diferenciais para possibilitar melhor investigação e manejo da doença. **Métodos:** Foi realizada pesquisa na plataforma PubMed do termo “adrenérgica urticaria” para busca de artigos em todos os períodos permitidos pelo site, de 1985 a 2022. Foram encontrados 17 resultados, sendo todos incluídos no trabalho. Também foram utilizados 2 livros de referência médica em dermatologia e 3 artigos encontrados na plataforma Scielo e PubMed para elucidação de pontos pertinentes. **Resultados:** Embora existam poucos relatos de caso de urticária adrenérgica, acredita-se que esse número é baixo por existirem subdiagnósticos da doença, visto que cerca de 70% das urticárias são diagnosticadas como idiopáticas. Apesar de a fisiopatologia da dermatose não estar esclarecida, imagina-se que possa estar associada a distúrbios de resposta imunológica e hiperresponsividade neuronal a estresse emocional. Na maioria dos casos, foi possível realizar o diagnóstico clínico por avaliação das lesões ao exame físico e anamnese detalhada. Geralmente existe boa resposta ao uso de propranolol diário, apesar de em alguns casos ser necessário uso de outras drogas associadas. **Conclusões:** O diagnóstico da urticária adrenérgica é majoritariamente clínico com tratamento quase sempre responsivo a propranolol, tornando-se uma doença que pode ser manejada de maneira eficaz pelo médico generalista. **Descritores:** urticária; urticária crônica; receptores adrenérgicos; propranolol

ABSTRACT:

Introduction: Adrenérgic urticaria is a type of urticaria triggered by emotional stress and consumption of stimulating foods such as coffee and chocolate. It is characterized by the presence of multiple erythematous papules, each individually surrounded by a white, itchy, vasoconstriction

halo. **Aims:** To review the main clinical features, treatments and differential diagnoses to enable better investigation and management of the disease. **Methods:** A search was performed on the PubMed platform for the term “adrenergic urticaria” to search for articles in all time periods allowed by the site, from 1985 to 2022. 17 results were found, all of which were included in the work. 2 medical reference books in dermatology and 3 articles found on the Scielo and PubMed platforms were also used to elucidate pertinent points. **Results:** Although few cases of urticaria are adrenergic, it is believed that this number is low due to the existence of underdiagnosis of the disease, since about 70% of urticaria are diagnosed as idiopathic. Although the pathophysiology of the dermatosis is not clear, it is thought that it may be associated with an immune response disorder and neuronal hyperresponsiveness to emotional stress. In most cases, it was possible to make the clinical diagnosis by evaluating the difficulties in the physical examination and detailed anamnesis. there is probably a good response to the use of daily propranolol, although in some cases it is necessary to use other associated drugs. **Conclusions:** The diagnosis of adrenergic disorder is mostly clinical with treatment almost always responsive to propranolol, making it a disease that can be effectively managed by a general practitioner. **Keywords:** urticaria; chronic urticaria; adrenergic receptors; propranolol

INTRODUÇÃO:

Urticária é classificada como um tipo de dermatose papulopruriginosa,¹ definida pelo aparecimento súbito de urticais, que podem ou não serem acompanhadas de angioedema. Urtica é uma lesão determinada pela presença de edema em derme superficial de tamanho variado, com eritema local pruriginoso. Possui característica efêmera, em que a pele regride os sinais espontaneamente em até 24 horas. Já o angioedema é definido por edema em derme profunda, podendo cursar com dor e acometer mucosas, com regressão espontânea em até 72 horas.²

Abordando de maneira epidemiológica, a urticária acomete cerca de 15 a 25% dos indivíduos em algum momento da vida. Define-se que a urticária é crônica quando ocorre pelo menos 4 vezes por semana, em um período superior a 6 semanas de duração. Entre as urticárias crônicas, cerca de 70% são diagnosticadas e manejadas como idiopáticas.³

A urticária adrenérgica (UA) foi descrita pela primeira vez em 1985 por Shelley & Shelley, em um estudo com dois relatos de caso distintos. É caracterizada pela presença de múltiplas pápulas eritematosas, cada uma circundada individualmente por um halo branco bem definido.⁴ Tem como principal diagnóstico diferencial a urticária colinérgica (UC), que se apresenta como múltiplas pápulas eritematosas, circundadas por eritema intenso, podendo formar máculas (figura 1). Ocorre por estímulo de estresse, exercício físico, calor e diaforese (Figura 1).⁵

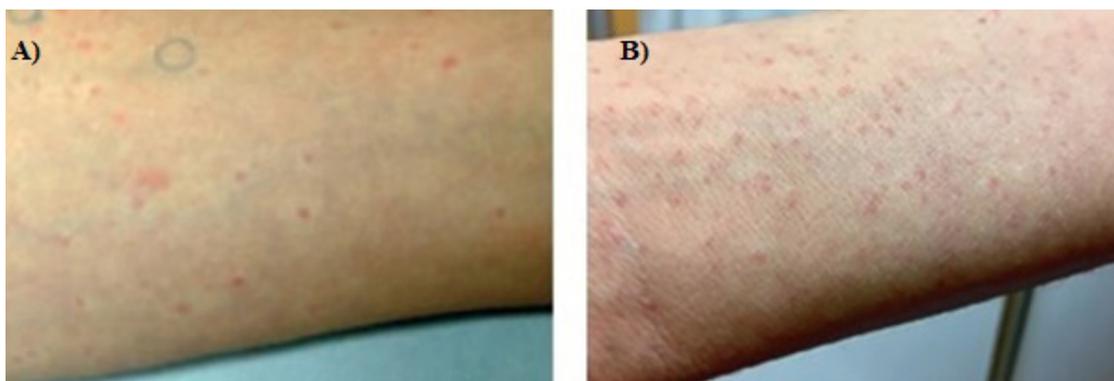


Figura 1: Pápulas eritematosas circundadas por halos esbranquiçados de vasoconstrição, que surgiram após estresse emocional dos pacientes, característicos de urticária adrenérgica. Adaptado de: A) Wang Y⁶ e B) Maurelli M.⁷

OBJETIVOS:

Revisar as principais características clínicas, diagnósticos diferenciais e possíveis tratamentos para urticária adrenérgica.

MÉTODOS:

Foi realizada uma revisão de literatura, cujas informações foram adquiridas por meio de realização de pesquisa na plataforma PubMed. Foi efetuada a busca de artigos publicados em todos os períodos de tempo permitidos no sistema (1985 a 2022) com o termo “adrenergic urticaria”, tendo no dia 28/04/22 constado 17 resultados. Todos os artigos foram incluídos no presente trabalho, e não foram adicionados demais filtros para seleção. Foram utilizados 2 livros de referência médica em dermatologia, bem como uso de 1 artigo da plataforma Scielo com a busca “urticária crônica” para elucidação de determinados pontos pertinentes. Por fim, foram utilizados 2 artigos encontrados na plataforma PubMed com os termos “locus coeruleus” e “amygdaloid complex” para complementar a discussão.

RESULTADOS:

Existem poucos relatos de caso de UA, porém em sua grande maioria foi possível realizar diagnóstico baseado em história clínica e exame físico detalhado. Os portadores de UA possuem algumas características em comum, sendo a principal delas os gatilhos emocionais que propiciam o início do quadro.

Os primeiros relatos de UA foram realizados por Shelley & Shelley em Ohio, EUA. O primeiro se tratava de um motorista de caminhão de 28 anos, que 5 semanas após grave acidente de trânsito iniciou um quadro de urticária que perdurou por 1 ano. O paciente possuía diagnóstico de estresse pós-traumático e vitiligo. Os gatilhos que induziam o início da urticária eram estresse emocional (de avistar seu caminhão), café e chocolate. Diante do quadro, foi constatado que as lesões eram do tipo pápulo-pruriginosas, com 1-3mm de diâmetro, circundadas por halos esbranquiçados. Além das lesões dermatológicas, durante episódios graves de urticária,

o paciente apresentava dispneia. Os exames laboratoriais e biópsia foram inespecíficos. O teste da noradrenalina, que consiste em uma injeção intradérmica de 3ng de noradrenalina em 0,2ml de soro fisiológico, proporcionou a indução da formação de pápula circundada por halo branco bem definido. Injeções de histamina, serotonina e acetilcolina, bem como injeção de noradrenalina em sete outros pacientes não demonstraram resposta cutânea. O homem foi tratado com propranolol 20mg 3x/dia com eficácia, e uso de atenolol não demonstrou resultados. Já o segundo caso se tratava de uma mulher de 40 anos há 17 anos com história de urticária associada ao estresse. Após avaliação das lesões semelhantes às do caminhoneiro, foi realizado o teste da noradrenalina obtendo resultado positivo. A paciente foi tratada de maneira eficaz com propranolol 10mg 4x/dia.⁴

A partir do artigo de Shelley & Shelley, Figueiredo promoveu o debate sobre a possibilidade de reações de UA únicas induzidas por estresse. Foi realizado uma revisão do artigo de Sacerdote intitulado “Urticaria as a sign of hipoglycemia”, do ano de 1987. Esse relato de caso se tratava de um paciente diabético insulino-dependente que em um evento de hipoglicemia severa iniciou rash cutâneo pruriginoso que cessou após ingesta de carboidratos. O autor questiona a possibilidade de ter ocorrido um episódio de UA, visto que a hipoglicemia severa causa resposta simpática importante, com liberação de altos níveis de catecolaminas.⁹

Corroborando com a hipótese de Figueiredo, no ano de 2009 Klebanova relatou o caso de um menino de 10 anos que estava sendo investigado por tosse crônica há 2 anos e síncope aos esforços. Após investigação de demais exames sem anormalidades, foi submetido ao teste do suor para investigação de fibrose cística. Durante a realização do teste, ocorreram pápulas circundadas por halos brancos abaixo dos eletrodos e em região de confluência dos eletrodos no antebraço. Foram realizados testes para UC, UA, urticária ao calor e ao frio, com injeções intradérmicas de metacolina e noradrenalina, bem como estresse cutâneo com cubo de gelo e cilindro aquecido. O teste para UA foi positivo, com a indução do aparecimento das lesões características. Ao repetir o teste do suor em ambiente relaxado, não houve gatilho para UA, demonstrando que não houve interferência da pressão dos eletrodos no surgimento das lesões. O teste do suor foi negativo. Não houve necessidade de uso de medicações a curto ou longo prazo, visto que se tratou de um episódio único que não se repetiu.¹⁰

A UA possui forte ligação com distúrbios psiquiátricos como transtorno de ansiedade generalizada, depressão e síndrome do pânico. Maerens-Tchokokam relata sobre uma mulher de 53 anos que estava em investigação de urticária crônica há 9 meses. Em seu histórico clínico havia a constatação de depressão e múltiplos episódios de síncope. O exame físico constatou as lesões características e os exames laboratoriais não evidenciaram maiores informações relevantes. Uso de propranolol 20mg foi capaz de suprimir a UA e a síncope durante os 21 meses de estudo de caso.¹¹ Na Tailândia, ocorreu o relato de uma mulher de 22 anos com urticária crônica não respondente a medicamentos há 10 anos, com prurido generalizado e urticas ao exercício e estresse, também tratada de maneira eficaz com propranolol.¹²

Já no Líbano, cientistas relatam o caso de uma mulher de 39 anos que buscou o serviço de dermatologia após 4 meses vivenciando diariamente um tipo de rash pruriginoso autolimitado. O rash se estendia de maneira difusa, do tronco até as palmas das mãos e planta dos pés, associado

a palpitação e cessando de maneira espontânea dentro de alguns minutos. Cafeína era o principal fator de exacerbação da urticária, que não respondia a altas doses de corticoide ou anti-histamínicos de segunda geração. O teste da noradrenalina foi positivo, e ao exame físico foram constatadas as pápulas características de UA. Após instituição de tratamento com propranolol 40mg 3x/dia houve resposta eficaz, sem novos episódios durante os 3 meses de acompanhamento ambulatorial.⁸

A UA parece possuir relação com outras doenças autoimunes. Além do caso descrito por Shelley & Shelley, em 2016 na Suíça também ocorreu um caso de uma mulher de 60 anos com vitiligo associado a UA. A paciente não possuía sem histórico de alergias ou demais problemas de saúde. Ao exame físico, houve aparecimento das lesões características de UA, porém sem prurido associado. Nesse caso, houve remissão completa dos sintomas com uso de altas doses de anti-histamínicos orais por 2 semanas.¹³

Também existem evidências que corroboram com a hipótese de existir relação da UA com marcadores inflamatórios e autoimunes. Um grupo da Universidade de Pequim relatou em 2013 sobre uma mulher de 37 anos que buscou serviço médico por urticária recorrente há 3 meses. Ela havia passado por uma cirurgia para gravidez ectópica que abalou seu emocional de maneira considerável pouco antes do início do surgimento da urticária. Anti-histamínicos possuíram efeitos limitados para a contenção do quadro. Ela possuía histórico de alergia a ovos, frutos do mar, e AINEs. O teste da noradrenalina intradérmica foi positivo. Ao coçar o prurido, ocorreu presença de reação semelhante a dermatografismo, porém com halos esbranquiçados circundando as lesões causadas pela coceira. Exames laboratoriais evidenciaram aumento de anti-TPO e diminuição sérica de T4, além de aumento de IgE. De início, propranolol 20mg 3x/dia foi eficaz para a prevenção do aparecimento de UA e do dermatografismo, porém ocorreram recidivas.⁶

Novamente no Líbano, pesquisadores da Universidade Americana de Beirute relataram o caso de uma mulher de 64 anos que foi encaminhada ao ambulatório de reumatologia para avaliação de aumento de VSH sanguíneo. A paciente afirmou possuir história de rash e sensação de queimação e prurido em palma das mãos e planta dos pés, com duração de alguns minutos e cessando espontaneamente. O rash ocorria diariamente, geralmente à tarde, se iniciando após estresse emocional ou gatilhos de café, pimenta, gengibre e beringela. Não havia associação com dispneia, palpitação, síncope ou taquipneia, e houve resposta parcial ao uso de anti-histamínicos. A paciente possuía hipertensão e diabetes, em uso de bisoprolol, metformina, insulina e gliclazida, negou ansiedade e demais patologias. Ao exame físico, foi avaliado a presença das de UA nas extremidades de membros superiores e inferiores. As lesões foram evidenciadas pelo teste da noradrenalina e o teste da acetilcolina foi negativo. Aos exames laboratoriais, VHS, PCR, FAN, anticorpos anti-dsDNA e anticoagulante lúpico estavam elevados. Para tratamento, foi realizada substituição do bisoprolol por propranolol 20mg 2x/dia, com remissão completa das lesões dermatológicas. Para resolução também do prurido, foi necessário aumentar a dose do propranolol para 20mg 3x/dia. Não houve recorrência dos sintomas nos quatro meses seguintes, e ao descontinuar o propranolol, a UA se mostrou ativa novamente.¹⁴

O fato de ser necessário aumento de dose para a remissão do prurido pode sugerir que o as lesões urticariformes e o prurido são desfechos distintos de uma mesma doença. Essa

conclusão pode melhor explicada por Haustein, que publicou um artigo em que foram abordados dois pacientes distintos, um com UA e outro com o que ele chamou de prurido adrenérgico (PA). O PA pode ser compreendido como uma variante da UA sem as lesões cutâneas, porém com a principal sintomatologia sendo o prurido generalizado em situações de estresse. De modo geral, o PA pode ser compreendido como uma variação da apresentação clínica da UA. Em relação aos exames laboratoriais dos pacientes, tanto na UA como na PA existiu aumento sérico nos níveis de noradrenalina, adrenalina e prolactina. Entretanto, no paciente com UA, foi observado aumento de dopamina. Ambos responderam bem ao tratamento com propranolol. Os sintomas de prurido na PA e as pápulas circundadas por halos esbranquiçados na UA puderam ser desencadeados pela injeção intradérmica de noradrenalina.¹⁴

Apesar de o propranolol ser a droga de escolha para o tratamento de UA, alguns pacientes necessitam de outros fármacos para a remissão da UA. Em 2012, Capella escreveu um artigo no qual relata sobre uma mulher de 45 anos com problemas pessoais em relação a seu casamento e trabalho, histórico de melanoma maligno e histórico familiar de vitiligo. Ela foi diagnosticada com UA que, de início respondia ao tratamento com propranolol. Com o decorrer da evolução do caso, passou a não responder ao fármaco, mesmo que com uso de anti-histamínicos adjuvantes. Com o decorrer da evolução da UA, ocorreu o desenvolvimento de artrite reumatoide, tratada com metotrexato e corticoide em altas doses, que acabaram também regredindo a UA. As tentativas de diminuir o tratamento de imunossupressão falharam tanto na remissão da artrite reumatoide quanto na UA, que permaneceu não responsiva a propranolol. Esse artigo aponta para a possibilidade de desencadeamento de UA não apenas pelo estresse pessoal e da AR, mas também como fator imunomodulador de aumento da ativação mastocitária, que está envolvido na patogênese de doenças crônicas inflamatórias.¹⁶

Já no ano de 2015, em um relato de caso redigido por Kawakami, um jovem de 16 anos apresentava pápulas pruriginosas acompanhadas de taquicardia e tremores ao se deparar com situações de estresse e ansiedade, como em sala de aula. Os sintomas foram resistentes a anti-histamínicos, sem melhora com tratamento hospitalar. Não havia nenhuma alteração em exames laboratoriais. Testes de estresse foram realizados com o rapaz e, em um dado episódio em teste de esforço em esteira, as pápulas surgiram antes do início do exercício, demonstrando que o estresse psicológico foi fator importante do gatilho para UA. Em outro teste, o garoto tolerou apenas 1 minuto de banho quente em frente aos examinadores, haja visto que era uma situação em que o ambiente era estressante o suficiente para desencadear a UA. O rapaz afirmou que situações de exercício físico intenso em ambientes que não lhe causavam estresse e ansiedade, não ocorria o desencadeamento da urticária. Não houve resposta satisfatória para regressão dos sintomas com uso de propranolol 20mg/dia. Carvedilol proporcionou melhora dos sinais dermatológicos, porém sem resposta satisfatória com sintomatologia de palpitação e tremores. O tratamento mais eficaz nesse caso foi com uso de clonazepam 5mg 3x/dia, visto que um estado de ansiedade é preditor para desencadeamento da UA.¹⁷

A fisiopatologia da UA ainda não é completamente elucidada, e pode responder a fármacos não convencionais. Em 2020, Goodman & Jariwala redigiram um artigo sobre um jovem de 18

anos com síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT) que apresentava rash cutâneo após gatilho por calor, estresse e exercício físico. Seus exames laboratoriais indicavam IgE sérico aumentado. Ao ser inicialmente tratado como UC, não respondeu a altas doses de anti-histamínicos, montelucaste, dapson e omalizumab. Entretanto, ao ser melhor avaliado, foi constatado o diagnóstico clínico de UA através da observação criteriosa das lesões. Assim, foi instituído tratamento com doses mensais de dupilumab e, em 2 semanas o rash não ocorreu mais. Ajustes de doses de propranolol foram realizadas, e houve remissão completa da sintomatologia com 60mg 2x/dia e dupilumab mensal. Devido à pandemia do COVID-19, o paciente temporariamente parou o tratamento, com regressão da sintomatologia de UA.¹⁸

Em 2021, Maurelli redigiu artigo sobre uma mulher de 42 anos que se queixava de pápulas eritematosas pruriginosas localizadas em suas extremidades e tronco, a maioria delas circundadas por halos de vasoconstricção, com duração de cerca de 3h. A urticária era acompanhada de palpitação e dispnéia, e exacerbada por estresse emocional e consumo de café. Teste da noradrenalina se mostrou positivo. A paciente possuía asma moderada tratada com montelucaste e corticoides inalatórios sendo, portanto, evitada instituição de propranolol. Anti-histamínicos em altas doses não foram eficientes para controle dos sintomas. O tratamento mensal de omalizumab foi capaz de realizar resolução completa dos sintomas em 2 meses.⁷

A UA também pode se apresentar em conjunto a outras urticárias. Em 2008, pesquisadores da Universidade de Hiroshima escreveram um relato de caso em sobre uma mulher de 25 anos que havia manifestado história de urticária há dois anos. As lesões se iniciavam cerca de 10 minutos após episódio de estresse emocional, exercício físico ou banhos quentes, permanecendo por cerca de meia hora. A urticária se apresentava de maneira generalizada, com prurido e presença de pápulas eritematosas de 1-2mm de diâmetro e máculas de 2-3mm de diâmetro sendo algumas circundadas por halos brancos, outras não. Desse modo, com a apresentação da urticária não contemplando a presença dos halos brancos em todas as pápulas, foram realizados testes da injeção intradérmica de noradrenalina e de acetilcolina, e ambos os resultados foram positivos. Foi necessário uso de anti-histamínicos, montelucaste e propranolol 10mg 3x/dia para remissão completa dos sintomas.⁵

Já Mori proporcionou o debate sobre diagnósticos diferenciais de UA, quando redigiu um artigo sobre uma mulher de 50 anos com histórico de eritema transitório e disperso nas extremidades e tronco, há 3 anos. O eritema era pouco pruriginoso, persistia por cerca de uma semana cessando espontaneamente, e ocorrendo recidivas com o decorrer dos dias. Não havia gatilhos específicos ou relação com sazonalidade. Ao exame, foi possível notar pequenos pontos eritematosos circundadas por halos brancos em suas pernas e, esporadicamente era possível notar a presença de pápulas palpáveis. A paciente possuía asma brônquica tratada com budesonida inalatória. Foi realizado diagnóstico de Erythema Punctatum Higuchi (EPH) pelo quadro clínico não se enquadrar em UA ou Pseudoangiomatose Eruptiva (EP). EPH é caracterizado por uma única lesão puntiforme circundada por um alo esbranquiçado, descrito pela primeira vez pelo japonês Higuchi. Eritema com duração de diversos dias, sem gatilhos de estresse emocional diverge do diagnóstico de UA, que cessa em minutos ou horas. O padrão histológico à biópsia da lesão também não se enquadrava no diagnóstico de EP. Apesar de as lesões possuírem semelhanças à avaliação no exame físico, o

quadro clínico e história pregressa auxiliam para afastar quase que imediatamente a possibilidade de se tratar de UA.¹⁹

DISCUSSÃO:

As biópsias cutâneas das lesões de UA são inespecíficas, porém quando realizadas evidenciam edema tecidual com infiltrado inflamatório. Quando realizado microscopia eletrônica, é possível visualizar mastócitos em processo de degranulação. Com isso, pode-se pensar que a fisiopatologia da doença envolve uma resposta mastocitária a estímulo de degranulação em seus receptores adrenérgicos. Esses receptores são do tipo α e β -2, H1 e H2 histaminérgicos e receptor de IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI), estando presentes na membrana do mastócito. Após estimulados, em uma cascata inflamatória, ocorre liberação de leucotrienos, prostaglandinas, proteases e quimiocinas que possibilitam a formação da urticária.²⁰ Um mecanismo proposto para elucidar a característica das lesões afirma que a noradrenalina se liga aos receptores adrenérgicos, desencadeia a degranulação mastocitária que possibilita a formação do eritema por vasodilatação e edema no centro da lesão. Já o halo esbranquiçado que circunda a pápula ocorreria pela ação da adrenalina, levando a vasoconstrição dos capilares locais.¹⁸

Apesar de ainda não elucidado, acredita-se que a fisiopatologia da UA está associada a um aumento sérico de catecolaminas. Como descrito, houve um relato de paciente que possivelmente teve um episódio de UA em um momento de hipoglicemia importante, que elevou os níveis de catecolaminas séricas e propiciou o evento. Também foi constatado UA em dois casos de pacientes com vitiligo, que é fortemente associado ao aumento de síntese de noradrenalina.²⁰ No vitiligo, existe aumento dos níveis de catecolaminas séricas, bem como aumento na expressão de receptores β 2-adrenérgicos em queratinócitos da epiderme. Além disso, o número de mastócitos, VEGF e angiogênese são aumentados nas lesões do vitiligo às análises por biópsia.¹³

O estresse emocional causa a liberação de noradrenalina pelos locus coeruleus (cerúleos),²⁰ que são estruturas presente na ponte do tronco encefálico. Eles são responsáveis por desencadear as respostas ao estresse, visto que são os principais sítios de síntese de noradrenalina do sistema nervoso central.²¹ A noradrenalina sintetizada percorre através de projeções neuronais até o sistema límbico, onde existem receptores β 1-adrenérgicos nas amígdalas, que converte o estímulo em liberação de catecolaminas no sangue.²⁰ As amígdalas estão localizadas no lobo temporal do encéfalo, fazem parte do sistema límbico atuando em respostas emocionais, tomada de decisão e processamento da memória, sendo um dos principais moduladores de sentimentos de medo e ansiedade.²² Estresse crônico causa neuromodulação mediada por noradrenalina, causando aumento do número e atividade de receptores β 1-adrenérgicos nas amígdalas, ocorrendo assim uma atividade simpática excessiva em resposta ao estresse.

O tratamento com propranolol se mostra como o mais eficaz por se tratar de um inibidor não seletivo dos receptores β -adrenérgicos. Ou seja, não atua apenas nos receptores β 1 do miocárdio, mas também em receptores β 2, presentes na membrana celular dos mastócitos. Inibidores seletivos de β 1 como atenolol ou bisoprolol não demonstram eficácia para remissão

dos sintomas de UA. Desse modo, propranolol inibe os receptores β_2 mastocitários, impedindo a ligação de noradrenalina e a propagação do estímulo para degranulação.

Existe também a hipótese da possibilidade de um bloqueio central da produção de noradrenalina através da atuação do propranolol em receptores β_1 presentes nas amígdalas do encéfalo. Pelo fato dessa droga ser lipofílica, conseguiria atravessar a barreira hematoencefálica com certa facilidade e atuar nos receptores das amígdalas. Assim, ocorreria a diminuição da atividade simpática e em resposta ao estresse e, conseqüentemente, a produção de catecolaminas.²⁰

Dupilumab é um anticorpo monoclonal que atua como modulador da sinalização IL-4 e IL-13, diminuindo a progressão de sinalização da resposta de IL-4 e prevenido o aumento da expressão de Fc ϵ RI na membrana de mastócitos, linfócitos B e basófilos. Desse modo, ocorre a diminuição da expressão do receptor e diminui a ligação cruzada de IgE na superfície dos mastócitos, diminuindo conseqüentemente sua degranulação e a sintomatologia. Desse modo, pode-se imaginar que a fisiopatologia da UA também pode envolver ligação cruzada de IgE, necessitando em alguns casos de imunomoduladores para controle eficaz da degranulação.¹⁸

Omalizumb também é um anticorpo monoclonal, que atua como um anti-IgE, se ligando na imunoglobulina e reduzindo a função de afinidade do IgE nos receptores de membrana de mastócitos e basófilos. Desse modo, também atua diminuindo a possibilidade de ligação cruzada de IgE que favoreceria a degranulação mastocitária. A droga tem sido eficaz para tratamento de diversas urticárias, incluindo UC e urticária crônica ao calor.⁷

Clotiazepam é um ansiolítico, utilizado com sucesso em pacientes com sintomatologia refratária ao uso de propranolol, que corrobora sobre a importância da liberação central de catecolaminas na fisiopatologia da doença.¹³ Metrotexato e corticoides em altas doses se mostraram eficazes para o tratamento de um caso de UA, refratária ao uso de propranolol. Esses fármacos atuam como imunossupressores, diminuindo como um todo a atividade imunológica, sendo nesse caso eficazes para a remissão de artrite reumatoide e UA.¹⁶

Sobre anti-histamínicos e montelucaste, seus usos são limitados no tratamento da UA. Possivelmente o desencadeamento da degranulação mastocitária não possui relação direta com receptores H1 e H2 de membrana. Já o montelucaste atua como antagonista dos receptores de leucotrienos.¹³ As atuações dessas drogas podem ser importantes uma vez em que já existe a degranulação, a fim de diminuir os sintomas, mas possivelmente não no desencadeamento da patologia.

Sendo assim, o diagnóstico e manejo da urticária adrenérgica pode ser diagnosticado através de anamnese e exame físico detalhado. O paciente se apresenta com história clínica de rash urticariformes pruriginoso recorrente após gatilhos de consumo de café, chocolate, gengibre, pimenta ou estresse emocional. Geralmente existe associação com distúrbios psiquiátricos como transtorno de ansiedade generalizada, estresse pós-traumático ou depressão, podendo existir histórico de doenças autoimunes ou presença de marcadores inflamatórios positivos. As lesões se apresentam como múltiplas pápulas vermelhas de 1-2mm de diâmetro, circundadas por halos esbranquiçados individualmente, com prurido associado. O paciente frequentemente possui taquicardia ou dispneia adjunta. Sendo assim, pode-se instituir o tratamento com propranolol

20mg/dia e avaliar se existe melhora da sintomatologia.

Em caso de incerteza diagnóstica com permanência da sintomatologia após instituição do propranolol, pode-se solicitar o teste da injeção de noradrenalina intradérmica e de metacolina para afastar diagnóstico de urticária colinérgica.

CONCLUSÕES:

A urticária adrenérgica é uma dermatose desencadeada por estresse cuja fisiopatologia ainda não é esclarecida, podendo possuir em sua patogênese alterações de resposta imunológica e de neuromodulação hiper-responsiva a estresse. O diagnóstico da UA é majoritariamente clínico e na maioria das vezes bem responsivo a propranolol, tornando-se uma doença que pode ser manejada com eficácia pelo médico generalista.

REFERÊNCIAS:

1. Neto CF, Cucé LC, Reis VMS. Dermatoses Papulopruriginosas. In: Manual de Dermatologia. 4ª ed. Barueri, SP; Manoele; 2015. p 93-111
2. Criado PR, Criado RFJ, Azulay DR. Urticária e Angioedema. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p 230-44
3. Criado RFJ, Criado PR, Sittart JA de S, Pires MC, Mello JF, Aun WT. Urticária e doenças sistêmicas. Rev. Assoc. Med. Bras. Dez 1999; 45 (4).
4. Shelley WB, Shelley ED. Adrenergic urticaria: a new form of stress-induced hives, Lancet; Nov 1985. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)90905-5
5. Mihara S, Hide M. Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria. Br. J. Dermatol; Dec 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08366.x
6. Wang Y, Yu J, Tu P. Adrenergic urticaria in a patient with atopic skin reaction and thyroid autoantibody. J. Dermatol; Feb 2013. DOI:10.1111/1346-8138.12037
7. Maurelli M, Bellinato F, Girolomoni G. Adrenergic urticaria successfully treated with omalizumab. J Dermatol; Nov 2021. DOI: 10.1111/1346-8138.16100
8. Ollaik F, Dagher M, Bachour K, Bachour J. Adrenergic urticaria: a rare underdiagnosed subtype. Int. J. Dermatol; May 2020. DOI: 10.1111/ijd.14729
9. Figueiredo A, Gonçalo M, Paiva I, Poiaraes-Baptista. Adrenergic urticaria. Diabetes Care; May1988. DOI: 10.2337/diacare.11.5.440a
10. Klebanova Y, LeGrys V, Cooper D, Levy D, Santora S, Schwindt C. A case of localized adrenergic urticaria mimicking an allergic reaction to a sweat chloride test. Pediatr. Pulmonol; Sep 2009. DOI: 10.1002/ppul.21048
11. Maerens-Tchokokam B, Vigan M, Breuillard F, Vuitton DA, Girardin P, Laurent R. Guess what! Adrenergic urticaria. Eur. J. Dermatol; Mar 1999; 9: 137-138.
12. Vithayasai P, Vithayasai V. Adrenergic urticaria: a first report from Thailand. J. Med. Assoc. Thai; Aug 1989; 72: 478-480.
13. Lang C, Kaya G. A Case of Adrenergic Urticaria Associated with Vitiligo. Dermatopathology

- (Basel); Dec 2016. DOI: 10.1159/000452302.
14. Chedraoui A, Uthman I, Abbas O, Ghosn S. Adrenergic urticaria in a patient with anti-double-stranded DNA antibodies. *Acta. Derm. Venereol*; 2008. DOI: 10.2340/00015555-0435.
 15. Hausteim UF. Adrenergic urticaria and adrenergic pruritus. *Acta. Derm. Venereol*; 1990; 70: 82-84.
 16. Capella GL. Adrenergic urticaria and rheumatoid arthritis in a patient with melanoma: an intricate medical management. *J. Drugs. Dermatol*; Mar 2012; 11:409-412.
 17. Kawakami Y, Gokita M, Fukunaga A, Nishigori C. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clotiazepam. *J. Dermatol*; Jun 2015. DOI: 10.1111/1346-8138.12855.
 18. Goodman B, Jariwala S. Dupilumab as a novel therapy to treat adrenergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*; Feb 2021. DOI: 10.1016/j.anai.2020.06.034
 19. Mori A, Kaku Y, Dainichi T. Erythema punctatum Higuchi: reconsidering its relationship with adrenergic urticaria and eruptive pseudoangiomatosis. *J. Acad. Dermatol. Venereol*; Nov 2021. DOI: 10.1111/jdv.17474.
 20. Hogan SR, Mandrell J, Eilers D. Adrenergic urticaria: review of the literature and proposed mechanism. *J. Am. Acad. Dermatol*; Apr 2014. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.062.
 21. Mehler MF, Purpura DP. Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brains Res. Rev*; Mar 2009. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.11.001.
 22. Pabba M. Evolutionary development of the amygdaloid complex. *Front. Neuroanat*; Aug 2013. DOI: 10.3389/fnana.2013.00027.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

DRUGS USED TO TREAT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Danielle P. P. de Lucca¹; Carlos P. Nunes

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos-² Prof. do Curso de Medicina do Unifeso. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença de caráter crônico, com alta morbimortalidade em todo mundo. O controle da doença inclui, além da terapia farmacológica, mudança do estilo de vida do paciente. Contudo, a adesão ao tratamento nem sempre ocorre, o que agrava sobremaneira o estado do paciente. Devido à sua progressão, o conhecimento da terapia farmacológica faz-se necessária. **Objetivos:** Identificar os medicamentos utilizados na DM2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada a partir de buscas nas bases indexadas de dados da SciELO (Scientific Electronic Library Online) e MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), no período entre 1º de janeiro de 2000 a 30 de maio de 2022, utilizando os descritores: “Type 2 Diabetes”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Hypoglycemic Agents”, “Management of Type 2 Diabetes”, “Antidiabetics”, “Metformin”, “Acarbose”, “Pioglitazone”, “Sulphonylurea Receptors”, “Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors”, “Glucagon-Like Peptide 1”, “Glucagon Transport 2 Inhibitors”, “Sodium-Glucose”. A busca resultou em 3253 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20. Como literatura complementar utilizou-se a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, Protocolos Clínicos e Caderno de Atenção Básica do Ministério da Saúde. **Resultados:** O manejo da DM2 avançou significativamente nos últimos anos, com redução nos índices de acidentes cardiovasculares e progressão de doenças renais. **Conclusões:** Há disponibilidade de diversos fármacos para o tratamento, visando sempre o melhor desfecho clínico. O acompanhamento médico é fundamental para observar a evolução clínica e se as medicações prescritas estão alcançando o efeito desejado ou gerando efeitos colaterais. **Descritores:** Diabetes Mellitus Tipo 2, hipoglicemiantes, tratamento farmacológico, adesão ao tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic disease with high morbidity and mortality worldwide. Disease control includes, in addition to pharmacological therapy, changing the patient’s lifestyle. However, adherence to treatment does not always occur, which greatly worsens the patient’s condition. Due to its progression, knowledge of pharmacological

therapy is necessary. **Aims:** To identify the drugs used in DM2. **Methods:** This is a narrative review carried out from searches in the indexed databases of SciELO (Scientific Electronic Library Online) and MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), in the period between January 1, 2000 and May 30 2022, using the descriptors: “Type 2 Diabetes”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Hypoglycemic Agents”, “Management of Type 2 Diabetes”, “Antidiabetics”, “Metformin”, “Acarbose”, “Pioglitazone”, “ Sulphonylurea Receptors”, “Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors”, “Glucagon-Like Peptide 1”, “Glucagon Transport 2 Inhibitors”, Sodium-Glucose”. The search resulted in 3253 articles and after applying the inclusion and exclusion criteria, twenty articles were selected. As complementary literature, the Guideline of the Brazilian Society of Diabetes, therapeutic protocols, and the Clinical Protocols and the Basic Care Notebook of the Ministry of Health of Brazil were used. **Results:** The management of T2DM has advanced significantly in recent years, with a reduction in the rates of cardiovascular accidents and the evolution of kidney diseases. **Conclusions:** There are several drugs available for treatment, always aiming at the best clinical outcome. Medical follow-up is extremely necessary, to observe the clinical evolution and if the prescribed medications are having the desired effect or generating side effects. **Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, hypoglycemic agents, pharmacological treatment, adherence to drug treatment.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma das grandes epidemias mundiais e um grande problema para a saúde pública.¹ Conforme a Pesquisa Nacional de Saúde Pública realizada em 2019 estima-se que 12,3 milhões de brasileiros referiram diagnóstico mediático de diabetes.² Diante deste quadro, é esperado que o gasto para o tratamento de DM2 até o ano de 2030 irá dobrar mundialmente.³ O aumento de custo e de pessoas doentes ocorre devido ao envelhecimento populacional, ao avanço científico para o tratamento da doença e pela mudança do estilo de vida da população, que se tornou mais sedentária e com hábitos alimentares que favorecem o acúmulo de gordura corporal.⁴

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma doença crônica, que ocorre devido a fatores genético e ambientais. Há uma deficiência na formação e na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, somado a um estado de resistência à insulina e isso acaba gerando um quadro de hiperglicemia. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, para os pacientes sem sintomas, os níveis laboratoriais de glicose em jejum maiores ou igual a 126 mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1c) maior que 6,5% e teste oral de tolerância a glicose maior que 200 mg/dL são os valores preconizados para o diagnóstico de DM2. Estes valores podem estar alterados em um ou mais critérios laboratoriais, sendo necessário repetir para confirmação diagnóstica. Por ser uma doença que se apresenta assintomática por um longo tempo, faz-se necessário a investigação de rotina.⁵

Ao ser diagnosticado, o tratamento para diabetes inicia-se com a mudança do estilo de vida do paciente associado à inserção de uma medicação antidiabética, sendo a metformina usualmente o tratamento de primeira linha. Porém, o tratamento pode variar conforme os

valores de HbA1c e manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, visto que o tratamento é individualizado e se faz de suma importância a adesão ao tratamento para o sucesso terapêutico. Conforme há alteração de manifestações clínicas, é preciso a inserção de novos antidiabéticos, tais como: inibidores da SGLT2, biguanidas, agonista do receptor do GLP-1, inibidores da DPP-IV, sulfonilureias, pioglitazona, inibidores da alfa-glicosidase e glinidas. Quando inevitável, é feito o uso de insulino terapia no paciente para atingir o controle glicêmico.^{5,6,7}

Como já citado anteriormente a DM 2 é uma doença crônica e gera grandes gastos para saúde pública, porém com o adequado tratamento farmacológico se alcança os objetivos principais, sendo estes o controle glicêmico e redução de complicações micro e microvasculares. Desse modo, ao compreender a ação dos medicamentos, suas combinações e as novas drogas é de extrema importância para uma mudança no quadro evolutivo da doença, garantindo assim uma melhor qualidade de vida ao doente crônico.

OBJETIVOS

Primário:

Reconhecer as drogas utilizadas no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2.

Secundários:

- Identificar as novas drogas utilizadas no tratamento de DM2;
- Apresentar os efeitos colaterais dos medicamentos;
- Definir quais medicamentos são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde;
- Comparar drogas mais novas as mais antigas e seus efeitos no tratamento.

MÉTODOS

Esse trabalho trata-se de uma revisão narrativa. Durante a pesquisa foram utilizadas as bases de dados da SciELO, MEDLINE/PubMed e empregados os seguintes descritores (DeCS/MeSH) na língua portuguesa: “Diabetes do Tipo 2”, “Diabetes Mellitus Tipo 2”, “Agentes Hipoglicemiantes”, “Manejo Diabetes Tipo 2”, “Antidiabéticos”, “Metformina”, “Acarbose”, “Pioglitazona”, “Receptores de Sulfonilureias”, “Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV”, “Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon” e “Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose”. Na seleção das publicações foram selecionados textos completos, entre os anos de 2000 até 2022, idioma inglês e português, sendo essas revisões, revisões sistemáticas e metanálises. A busca resultou em 3253 artigos, selecionados os de periódicos de farmacologia, endocrinologia, cardiologia, nefrologia e diabetes. Sendo assim, restaram vinte artigos que se enquadravam no tema.

Foi acrescentado à pesquisa as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes do ano 2020 e 2022. Foi utilizado o Caderno de Atenção Básica número 36, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellito Tipo 2, disponíveis pelo Ministério da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agentes que não aumentam a secreção de insulina

Na DM2 são utilizados diversos medicamentos e neste trabalho será discorrido sobre eles. O primeiro medicamento é a metformina. Uma droga da classe das biguanidas, medicamento recomendado pela American Diabetes Association (ADA), como agente primeira linha. A metformina age no fígado inibindo a gliconeogênese pela sua atuação nas mitocôndrias, o que pode ocorrer por dois meios, sendo o primeiro pela inibição do complexo respiratório mitocondrial I e o segundo por inibição da adenilato ciclase, o que acaba gerando o efeito hipoglicemiante da medicação. Somado a estes mecanismos temos também sua atuação no intestino, aumentando a captação e utilização de glicose.^{8,9}

A metformina gera a redução dos níveis glicêmicos e eventos cardiovasculares, previne a progressão da doença, gera melhora do perfil lipídico, não gera ganho de peso e por ser um medicamento de baixo custo e distribuído pelo SUS promove uma maior adesão ao tratamento.^{10,11} Além disso, é uma medicação segura para os casos de diabetes gestacional.^{10,11} Mesmo sendo uma droga segura, ela pode apresentar efeitos adversos, tais como: irritação gastrointestinal, deficiência da vitamina B12 (necessário teste periódico em pacientes anêmicos ou neuropatia periférica) sendo apresentados casos raros de acidose láctica.¹² O medicamento é contraindicado para pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min/1,73 m².¹⁰

Os inibidores da alfa glicosidase são medicações que atuam na borda escovada do intestino delgado, inibindo de forma reversível a enzima alfa glicosidase, retardando assim a absorção de carboidratos complexos, não deixando que ocorra o pico de glicose pós prandial. Temos a Acarbose como agente da classe. A medicação gera a redução da glicemia em jejum e de eventos cardiovasculares, previne a DM2, reduz peso e melhora o perfil lipídico. A droga pode gerar efeitos adversos como flatulências, desconforto gastrointestinal, sendo contraindicada para pessoas com doença inflamatória intestinal e gestantes.^{10,13}

A pioglitazona aumenta a sensibilidade à insulina, diminuindo sua resistência no tecido adiposo, músculo e no fígado. A pioglitazona é um agonista de proliferador de peroxissomo tipo gama (PPAR-gama), este presente no sistema nervoso central, tecido adiposo, células betas pancreáticas, macrófagos e endotélio capilar. Ainda, atua também no proliferador de peroxissomo tipo alfa (PPAR-alfa), sendo este localizado no fígado, coração e musculatura vascular. A droga altera a transcrição de genes responsáveis no metabolismo da glicose e de lipídeos.

O medicamento gera a redução da glicemia em jejum, da hemoglobina glicada, da resistência insulínica, risco cardiovascular, e gordura hepática, melhora perfil lipídico, previne DM2, diminui o espessamento da camada íntima da carótida e raros casos de hipoglicemia. A pioglitazona pode levar a retenção hídrica, pela reabsorção de sódio a nível renal, podendo, dessa forma, acarretar em aumento de peso e do risco de insuficiência cardíaca nos pacientes predispostos, além de poder também gerar fraturas em idosos. É contraindicada para pacientes com insuficiência cardíaca III e IV, insuficiência hepática e para gestantes.^{10,14}

Agentes que aumentam a secreção de insulina

São as medicações chamadas secretagogos de insulina, sendo as sulfoniluréias e as

glinidas as representantes dessa classe. A sulfoniluréia é um medicamento que estimula as células beta pancreáticas a secretarem insulina, ao se ligar ao receptor SUR-1, presente nos canais de potássio sensíveis a ATP. Essas geram o fechamento deste canal e levam à abertura do canal de cálcio, promovendo, assim, a liberação dos grânulos de insulina e, conseqüentemente, o efeito hipoglicemiante da droga.¹⁵ Atualmente as drogas mais utilizadas são as de segunda geração, tais como: Gliclazida MR, Glimepirida e Glibenclamida. As medicações geram a redução da hemoglobina glicada, da glicemia em jejum e o ganho de peso. Ela é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática, gestantes e com taxa de filtração glomerular menor que 30 ml/min/1,73 m².¹⁰

As glinidas são medicações de ação aumentando a secreção de insulina na fase pós prandial, que nos indivíduos diabéticos pode se encontrar diminuída ou até ausente, levando a quadro de hiperglicemia pós prandial por ter a liberação tardia da insulina. A medicação, por atuar na fase após a refeição, é chamada secretagogo de fase rápida e é indicada no lugar nas sulfonilureias. As glinidas tem o mesmo mecanismo de ação que as sulfonilureias, porém o seu tempo de meia-vida é mais curto.

A Repaglinida e a Nateglinida são os principais medicamentos disponíveis para o uso. A medicação leva a diminuição da glicemia de jejum, A1C e glicemia pós prandial, além de possuir flexibilidade de dose, o que favorece a adesão ao tratamento. Os principais efeitos colaterais são a hipoglicemia, que quando comparado com as sulfoniluréias são menos incidentes, e o ganho de peso. Esta é uma medicação contraindicada para gestantes.^{10,16}

Aumentam a secreção de insulina e supressão do glucagon

Os inibidores do DPP-4 (DPP-4i), também chamadas Glipitinas, são drogas mais novas no tratamento da diabetes. É uma medicação considerada mais segura por não gerar aumento de peso e hipoglicemia, ao mesmo tempo em que promove a diminuição da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada. Além disso, não precisam de aumento de dose, o que a faz ser considerada uma droga de boa tolerabilidade. A enzima dipeptil peptidase 4 é uma proteína transmembrana que é expressa nos mais diversos tecidos, tais como: rins, intestino, fígado, tecido adiposo e pâncreas. A DPP-4 atua no metabolismo da glicose e da insulina, porém seu mecanismo de atuação ainda não é totalmente compreendido.¹⁷

A enzima DPP-4 degrada e inativa o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo insulino-trópico dependente (GIP), levando a redução da secreção de insulina e metabolismo do tecido adiposo. Ao ser inibida pela DPP-4i, ocorre o aumento do GLP-1 e GIP, hormônios incretínicos, que aumentam a secreção e síntese de insulina devido ao aumento da glicose e diminuição do glucagon. A GIP também aumenta com a inibição da DPP4, o que leva ao aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Porém, em momentos de hipoglicemia, a GIP gera o aumento do glucagon, ajudando assim evitar os casos de hipoglicemia com o uso do inibidor de DPP4.¹⁷

Os medicamentos disponíveis são: Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Alogliptina e Saxagliptina. Contudo, a medicação pode gerar alguns efeitos colaterais, tais como angioedema e urticária, aumento de internações por insuficiência cardíaca (Saxagliptina) e risco de pancreatite

aguda. A medicação é mais indicada para ser usada em monoterapia, mas não demonstrou grande eficácia de redução glicêmica quando comparado a outras medicações, sendo indicada sua utilização em terapia combinada a fim de aumentar sua eficiência.¹⁰

Os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1Ras) são medicamento liberados desde 2005 pela ADA para o tratamento da diabetes, sendo assim relativamente novos. O GLP-1 é um polipeptídeo secretado por células presentes na borda escovada do intestino delgado e grosso, e quebradas até proglucagon, sua degradação ocorre pela DPP-4. Os receptores de GLP-1 estão presentes nas células beta pancreáticas, pulmão, miócitos cardíacos, estômago e intestino delgado. Esse polipeptídeo aumenta a síntese e a liberação da insulina pelas células beta pancreáticas, reduz a secreção de glucagon pelas células alfa, diminuindo assim a produção de glicose no fígado acarretando a diminuição de seus níveis na corrente sanguínea.¹⁸

O GLP-1Ras é uma medicação de administração subcutânea e retarda o esvaziamento gástrico e diminuição da liberação de ácido clorídrico, levando assim a um maior tempo de saciedade e, conseqüentemente, gera uma perda de peso. A medicação mimetiza o GLP-1, aumentando a secreção da insulina, diminuindo a secreção de glucagon e apoptose de células betas, além de aumentar a saciedade e a sensibilidade dos tecidos à ação da insulina. Ainda, não são degradados pela DPP-4, o que ajuda na promoção do seu efeito de redução glicêmica.¹⁸

Atualmente existem os GLP-1Ras aprovados para o tratamento de DM2 são as exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida e albiglutida que são medicamentos com alta eficácia para controle da hemoglobina glicada e da glicemia em jejum, perda de peso, quando feito o uso prolongado da medicação, e redução de eventos cardiovasculares.¹⁹ Os efeitos adversos apresentados pela medicação foram náuseas, vômitos e gastrointestinais no início do tratamento, sendo relatada melhora dos sintomas após uso prolongado da medicação.¹⁰

Promovem a glicosúria

O inibidor de SGLT-2 é uma medicação que atua diretamente nos rins inibindo a reabsorção de glicose ao nível renal. O SGLT é uma proteína de membrana que permite a passagem de sódio e glicose nos túbulos renais. A SGLT-2 está presente no túbulo proximal do néfron, sendo a principal responsável pela reabsorção de glicose no néfron. A medicação atua de maneira reversível nesse receptor, levando a um estado de glicosúria, resultando na redução do nível sanguíneo da glicose. Há outro receptor, o SGLT-1, presente em outro segmento no túbulo proximal e intestino, porém não é inibido pela medicação, permitindo assim, reabsorção ao nível intestinal e renal.²⁰

Devido à farmacodinâmica da medicação, não é indicada para pacientes que realizam hemodiálise, doentes renais em estágios terminais e para aqueles com taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 ml/min/1,73 m².²⁰ A medicação apresenta como seus principais efeitos adversos as infecções urinárias e genitais (balanite, vulvovaginite e monilíase) e, a mais grave, porém incomum, cetoacidose diabéticas. Contudo, ainda não é compreendido como ocorre esse feito.²¹

Os medicamentos pertencentes a esse grupo são: Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina. Essas drogas não dependem da secreção da insulina ou da sensibilidade periférica, o que permite sua utilização nas mais diversas fases da doença. O seu uso gera diminuição de peso,

redução da pressão arterial, eventos cardiovasculares e melhora dos marcadores renais, como a albumina.^{10,21}

Insulina

A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda o uso da insulina, mesmo que de forma transitória, naqueles pacientes portadores de DM2 que apresentem sintomas de poliúria, polidipsia, perda de peso e com os níveis de HbA1c maior que 9% ou glicemia de jejum maior ou igual a 250 mg/dl. Para aqueles que apresentem somente a HbA1c superior a 9% a metformina em terapia dupla, com a insulina, é o preconizado. Para pacientes em terapia medicamentosa tripla e que apresentem sintomas de hiperglicemia ou aqueles com doença cardíaca ou renal, a insulina é recomendada ser utilizada como opção terapêutica.¹⁰

Alguns estudos demonstraram que ao inserir a insulina no tratamento de um diabético tipo 2 recém diagnosticado, ocorreu melhora das células betas ao longo da doença e na permanência de níveis glicêmicos nos padrões aceitáveis ao longo dos anos. Quando foi analisada a redução da hemoglobina glicada em pacientes DM2 tratados com e sem insulina, os que a medicação foi inserida no plano terapêutico, apresentaram melhor redução dos níveis glicêmicos da HbA1c, indicando assim uma vantagem ao fazer o tratamento com a insulina.¹⁰

Ao ser iniciado o tratamento, a medicação de escolha preconizada é a insulina basal ou análoga de longa para os pacientes com DM2, sendo a dose ajustada de modo progressivo ao longo do tratamento conforme os valores da glicemia capilar. Em pacientes em terapia tripla ou quádrupla de agentes antidiabéticos, os quadros de hipoglicemias são recorrentes quando se faz uso da insulina em dose inadequada ou combinação com outros medicamentos sem o correto ajuste de doses.⁵

Quando escolhida a realização terapia combinada de antidiabéticos orais com a insulina, é possível obter o controle glicêmico superiores, quando comparado a monoterapia com a insulina. Essa escolha terapêutica, por ser individualizada, pode vir a garantir uma redução nas doses de insulina utilizadas diariamente e tendo como consequência a redução dos efeitos colaterais da medicação, tais como a hipoglicemia e o aumento do peso.⁵

Quando a escolha para o manejo da DM2 passa a ser o agonista do receptor do GLP-1, utilizado em terapia dupla com a insulina, o tratamento visa intensificar o controle glicêmico ou uma outra opção para realização a insulinização no paciente. A vantagem desse tipo de terapia é a redução dos casos de hipoglicemia, redução no ganho de peso e diminuição da dose de insulina a ser utilizada diariamente.⁵

Atualmente é possível ser obtida alguns tipos de insulina para o manejo terapêutico, no qual é levado em conta a cinética e a solubilidade da medicação. A insulina de ação rápida possui início de ação em até uma hora e são usadas antes das refeições. São integrantes desse grupo as insulinas Aspart, Lispro e Glulisina. Outro grupo são as de ação regular ou de curta ação que atingem a corrente sanguínea em até meia hora e seu pico em até três horas, nesse grupo temos a insulina regular. Há a insulina de ação intermediária onde o pico ocorre em até doze horas após a administração, sendo a principal representante a insulina NPH. Já a insulina de longa duração age por até 24 horas no organismo e as opções disponíveis são a Degludeca, Detemir e a Glargina.

Naquelas de ação ultrarrápida, diferente das demais, não ocorre pico de ação e essas podem agir por trinta e seis horas ou mais, a Glargine U-300 faz parte desse grupo.^{10,22}

Drogas novas e antiga

As classes mais recentes para o tratamento da DM2 aprovadas pela ADA, são os inibidores do SGLT2, agonista do receptor do GLP-1 e os inibidores da DPP4. Essas novas medicações obtiveram uma redução significativa dos valores de hemoglobina glicada e da glicemia em jejum e poucos casos de hipoglicemia. Estes medicamentos vieram para ajudar no manejo da doença, com a redução das complicações do DM2.¹⁰

Ao analisarmos as lesões renais, a doença renal diabética afeta quase metade dos diabéticos e assim aumenta o risco para outras doenças como a cardiovascular, hipertensão e retinopatia diabética. O controle glicêmico feito corretamente ajuda para não ocorrer a progressão da doença renal. Dentre as três medicações, a que apresenta melhor proteção renal são os agonistas de GLP-1, por reduzir o desenvolvimento de microalbuminúria e retardou o declínio da taxa de filtração glomerular, embora os mecanismos envolvidos para isso ainda são desconhecidos.^{10,23, 24}

O inibidor de SGLT2, gera uma proteção renal em pacientes com função preservada se mostrou eficientes em reduzir eventos renais maiores como a diálise, transplante ou morte devido à causa renal. Por ser uma droga de atuação renal, foi consequentemente observado melhorias nos parâmetros de danos renais, como a albuminúria e diminuição da inflamação do tecido mesangial. devendo assim ser considerada com evitar a perda da função renal em pacientes DM2.²¹

Ao analisarmos os riscos cardiovasculares, ao reduzirmos a hemoglobina glicada para valores menores que 7%, teremos uma menor incidência de retinopatia, doença renal, neuropatia, infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais. Pacientes diabéticos com doença arteriosclerótica, devemos realizar uma terapia dupla, usando a metformina com o inibidor da SGLT2 ou agonista da GLP-1, para diminuir casos cardiovasculares. O inibidor de SGLT2 é a medicação recomendada para reduzir eventos ateroscleróticos, porém o GLP1-Ras é comprovadamente responsável por reduzir os eventos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de doença aterosclerótica subclínica.¹⁰

O DPP4i é uma medicação indicada para pacientes com doenças macrovasculares e reduzir risco cardiovascular após intervenções de revascularização, não é uma medicação modificadora de risco, porém a Saxagliptina gerou um aumento da hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca. Essa classe de medicamento pode ser considerada insignificante para benefício cardiovascular ou redução de risco quando comparadas a GLP-1Ras e ao inibidor de SGLT2.¹⁷

A medicação mais antiga é a metformina, sendo uma droga de primeira linha e para iniciar o tratamento para a DM2. A Sociedade Brasileira de Diabetes sempre recomenda a combinação da terapia seja esta dupla, tripla ou quadrupla a inserção da metformina para pacientes que tenham doença cardiovascular aterosclerótica já estabelecida. Em caso de pacientes com insuficiência cardíaca deve ser avaliada a taxa de filtração glomerular para ver se medicação deve ter sua dose reduzida ou até mesmo não poder ser utilizada.¹⁰

Pacientes que apresentarem uma TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m², é recomendado a

utilização do inibidor da DPP4 com ajuste de dose ou insulina basal, ou agonista do receptor de GLP-1 para iniciar o tratamento, e caso não ser atingida a meta da hemoglobina glicada podemos assim associar a insulina. Nesse caso a metformina deixa de ser a primeira escolha devido ao perfil clínico do paciente.²⁵

Sistema Único de Saúde

No Brasil foi aprovada a Lei Federal n.º 11.347 de 27 de setembro de 2006, em que fica garantido aos pacientes diabéticos, acesso aos seus medicamentos, materiais para seu uso e equipamento para monitorização da glicemia capilar, isso de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando aos pacientes um maior acesso ao tratamento.^{26,27}

No SUS o tratamento do paciente com diabetes se inicia na Atenção Básica, em que há o acompanhamento por médico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo e longitudinal. O manejo na Atenção Básica ocorre desde a prevenção até a detecção da doença e obtenção do controle do diabetes. e distribuição de medicação. O tripe do tratamento é a mudança do estilo de vida, controle da glicemia e prevenir as doenças crônicas como as complicações micro e macrovasculares. Ensinar ao paciente a necessidade fazer a dieta e o correto uso das medicações é a parte mais importante para se realizar o manejo da doença e se alcanças os níveis glicêmicos esperados.²⁷

A RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), informa os medicamentos oferecidos no SUS, na lista está presente as seguintes medicações: cloridrato de metformina, Dapaglitazona, Gliclazida, Glibenclamida, insulina análoga de ação prolongada, insulina análoga de ação rápida, insulina humana NPH e insulina humana regular. O acesso a estas medicações podem ser feito pela retirada nas clínicas de Atenção Básica ou nas farmácias privadas que façam parte do programa Farmácia Popular.²⁸

O Inibidor da SGLT2 é uma medicação adicionada recentemente ao tratamento de forma gratuita, por esse motivo só está liberado para pacientes com mais de 65 anos e doença cardiovascular estabelecida e não conseguiram manter nível glicêmicos aceitáveis com quantidade otimizadas de metformina e sulfonilureia.²⁹

CONCLUSÕES

A diabetes tipo 2 por ser uma doença crônica precisa de um acompanhamento regular, desde sua fase inicial, onde é indicado a mudança de estilo de vida e a inserção de uma medição. Por ser uma doença progressiva, as mudanças na rotina diária como inserção de atividade física, mudanças alimentares, correta dosagem e tomadas das medicações fazem toda a diferença na evolução de quadros micro e macrovasculares da doença.

A metformina é a droga mais antiga e segue sendo a mais utilizada para iniciar o tratamento da DM2 por ser considerada uma droga mais segura e barata, porém é necessário o ajuste de doses dependendo da função renal do paciente. Ao ser utilizada em terapia combinada com as novas medicações, os níveis de HbA1c chegaram a valores mais baixos, quando comparados aos valores da monoterapia.

Quando analisado os efeitos terapêuticos das novas medicações todas geram a redução

da hemoglobina glicada, sendo um parâmetro utilizado para o controle de DM2. O agonista do receptor do GLP-1 é a medicação utilizada para se obter a redução de eventos cardiovasculares e o inibidor de DDP4 não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca. O GLP-1Ra e o inibidor da SGLT2 são os medicamentos que devem ser inseridos no tratamento do paciente diabético para se ter a proteção renal e a metformina em pacientes com a taxa de filtração glomerular reduzida devem sua dose ajustada ou ser dada preferência as medicações mais novas.

O Ministério da Saúde ao disponibilizar de forma gratuita e garantido por lei, diversas medicações, insulinas, aparelho para aferição da glicemia capilar e os suprimentos necessários para aferição e administração das drogas, favorece a adesão do paciente no prosseguimento do tratamento. Garantindo assim a integralidade do atendimento ao paciente, um dos princípios do SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 May 27 [cited 2021 Jun 13];1-7. DOI <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/27/5/1047.full.pdf>
2. Ministerio da Economia, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101748.pdf>
3. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 May 01 [cited 2021 Jun 13];41:963-970. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1962>. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/41/5/963>
4. Flor S, Campos M. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev. bas. epidemiol* [Internet]. 2017 Jan 01 [cited 2021 Jun 13];20:16-29. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/sHGVt9sy9YdGcGNWXyhh8GL/?format=pdf&lang=pt>
5. Sociedade Brasileira De Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.
6. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. American Diabetes Association [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Jun 13]; 40(Suppl. 1): S64-S74. DOI <https://doi.org/10.2337/dc17-S011>. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S64.long
7. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 01 [cited 2021 Jun 13]; 130 (ISSUE 6): S4-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.004>. Available from: <https://www>.

- amjmed.com/article/S0002-9343(17)30457-6/fulltext
8. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2018 Jun 05 [cited 2022 Jun 8]; 9(04): 701-3. DOI: 10.1111/jdi.12864. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031513/>.
 9. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2015 Feb 28 [cited 2022 Jun 8]; 6(6): 600-9. DOI: 10.1111/jdi.12328. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627534/#:~:text=The%20inhibition%20of%20mitochondrial%20complex,converting%20two%20molecules%20of%20adenosine>
 10. Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 9]; Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/>
 11. Katsiki N, Ferrannini E, Mantzoros C. New American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines for the pharmacotherapy of type 2 diabetes: Placing them into a practicing physician's perspective. *Metabolism*. 2020 Jun; 107: 154218.
 12. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Dec 8; 41(Suppl. 1): S73–85. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/41/supplement_1/s73.abstract
 13. Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, De Grauw WJ, Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 Dec 28 [cited 2019 Jun 4]; (12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517235/>
 14. Singh G, Correa R. Pioglitazone [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544287/>
 15. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* [Internet]. 2002 [cited 2019 Aug 1]; 51 Suppl 3(suppl_3): S368-76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475777>
 16. Chen M, Hu C, Jia W. Pharmacogenomics of glinides. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2015 Jan; 16(1): 45–60. Available from: <https://doi.org/10.2217/pgs.14.152>
 17. Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules* [Internet]. 2022 May 10 [cited 2022 Jun 8]; 27(10): 3055. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9147686/>
 18. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Mar 22 [cited 2022 May 5]; 23(7): 3451. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8998939/>
 19. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of

- action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2016 Jan 5 [cited 2022 Jun 8]; 18(3): 203–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785614/>
20. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C. Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 8]; 36(1): 80–92. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/f76XyKFMQMC8yDqZyYysZGbQ/?lang=en>
 21. Santos LL, Lima FJ, Rodrigues CF, Barbosa FT. Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev. Assoc. Med. Bras* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2022 Jun 8]; 63(07):636-641. DOI <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.636>. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/H4kDgCNtT89gbRPDKsXb63y/?lang=en#ModalArticles>
 22. Freeland B, Farber MS. A Review of Insulin for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Home Healthcare Now* [Internet]. 2016 Sep [cited 2022 Jun 9]; 34(8): 416–23. Available from: https://journals.lww.com/homehealthcarenurseonline/Fulltext/2016/09000/A_Review_of_Insulin_for_the_Treatment_of_Diabetes.3.asp
 23. Yang S, He W, Zhao L, Mi Y. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Barretti P, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2022 Apr 14 [cited 2022 Jun 8]; 17(4): e0267025. DOI: 10.1371/journal.pone.0267025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9009659/>
 24. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Jun 9]; 46: 101102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877820301769?via%3Dihub>
 25. Posicionamento Oficial SBD n.º 02/2020. Tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2 [Internet]. Available from: https://profissional.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/Posicionamento_Oficial_Sbd_N022020_13338v11_brGAB.pdf
 26. Ministério da Saúde (Brasil). Lei n.º. 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de Diabetes inscritos em Programas de Educação para Diabéticos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111347.htm
 27. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus. 1o ed. Cadernos da Atenção Básica n° 36. Brasília: MS; 2013. 160 p.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022 [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério

da Saúde, 2022. 181 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf

29. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2, 2020. Brasília Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [20201113_Relatorio_PCDT_565_Diabete_Melito_Tipo_2.pdf](#)

MEDICINA ALTERNATIVA E COMPLEMENTAR: TRATAMENTOS PARA ALOPECIA AREATA

COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE: TREATMENTS FOR ALOPECIA AREATA

Vitória Dorneles¹; Marcel Vasconcellos²

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO. ²Professor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A Alopecia areata é uma afecção dermatológica autoimune e não cicatricial, que provoca a perda de cabelo do couro cabeludo e do corpo, sendo a segunda alopecia não cicatricial mais frequente. Por sua vez, a medicina alternativa e complementar compreende a utilização de terapias alternativas, como a aromaterapia, mistura de ervas e acupuntura, e pode ser associada ou mesmo substituir às terapêuticas convencionais. **Objetivos:** Discutir novos tratamentos para a doença, baseados na medicina alternativa e complementar. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de artigos compilados na base de dados indexados do MEDLINE/PubMed®, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, utilizando os descritores: “complementary and alternative medicine”; “alopecia areata”. **Resultados:** Produtos naturais como o gel de alho, suco de cebola, capsaicina, curcumina sugerem melhorar o crescimento do cabelo; medicina para mente e corpo, práticas como a acupuntura em flor de ameixa também são utilizadas para o tratamento de doenças dermatológicas; a homeopatia não é recomendada para o tratamento de AA. **Conclusões:** A proposta da medicina alternativa e complementar é tratar a Alopecia areata com alternativas que causem menos efeitos colaterais que as medicações tradicionais, entretanto, são necessários maiores estudos com critérios rigorosos de evidência científica. **Descritores:** Medicina alternativa; Medicina complementar e alternativa; Alopecia areata.

ABSTRACT

Background: Alopecia areata is an autoimmune and non-scarring skin condition that causes hair loss on the scalp and body, being the second most frequent non-scarring alopecia. In turn, alternative and complementary medicine comprises the use of alternative therapies, such as aromatherapy, herbal mixture, and acupuncture, and can be associated with or even replace conventional therapies. **Aims:** Discuss new treatments for the disease, based on alternative and complementary medicine. **Methods:** This is a narrative review of the literature of articles compiled in the indexed database of MEDLINE/PubMed®, SciELO, LILACS, and Google Scholar, using the descriptors: “complementary and alternative medicine”;

“alopecia areata”. Results: Natural products like garlic gel, onion juice, capsaicin, curcumin suggest improving hair growth; medicine for mind and body, practices such as plum blossom acupuncture are also used for the treatment of skin diseases; homeopathy is not recommended for the treatment of AA. Conclusions: The proposal of alternative and complementary medicine is to treat Alopecia areata with alternatives that cause fewer side effects than traditional medications, however, further studies are needed with rigorous criteria of scientific evidence. **Keywords:** Complementary Medicine; Alternative Medicine; Alopecia Areata.

INTRODUÇÃO

A Alopecia areata (AA) é uma afecção dermatológica autoimune e não cicatricial, que provoca a perda de cabelo do couro cabeludo e do corpo, sendo a segunda alopecia não cicatricial mais frequente.^{1,2} A doença apresenta uma prevalência de 2% na população mundial, ocorrendo principalmente antes dos 40 anos de idade, com maior frequência entre 10 e 25 anos, sem distinção de gênero.^{2,3}

A lesão característica da AA é a de uma placa lisa com pele de coloração normal no couro cabeludo e/ou no resto do corpo, podendo ser eritematosa em sua fase aguda.⁴ A queda do folículo piloso provocada pela doença ocorre de modo imprevisível, desde pequenas formas circulares e bem definidas até a sua queda difusa e total nas apresentações mais graves da doença.^{1,2}

Os pacientes podem ser classificados em três grupos de acordo com a apresentação do quadro: Alopecia areata em placa, a forma mais comum, constituindo-se por lesões arredondadas no couro cabeludo e/ou corpo; Alopecia totalis, caracterizada por perda completa ou quase completa de pelos no couro cabeludo; e Alopecia universalis, a forma mais grave, com perda total do cabelo/pêlos no corpo.²

A Medicina Alternativa e Complementar (Complementary and Alternative Medicine-CAM), compreende a utilização de terapias alternativas, como a aromaterapia, mistura de ervas, acupuntura etc., no lugar ou em associação às terapêuticas convencionais.⁵

As práticas da CAM dividem-se em três abordagens: o uso de produtos naturais, práticas mentais e corporais, e outros (incluindo a homeopatia).^{5,6} Desse modo, a CAM surge como uma nova forma de tratar os pacientes com AA.⁵

Na cultura ocidental, o cabelo é considerado símbolo de saúde e beleza, e sua perda reflete negativamente na autoestima e nas interações sociais do paciente com Alopecia areata. Considerando que a doença afeta diretamente a qualidade de vida do paciente, o estudo mostra relevância por debater novas opções terapêuticas para a doença.

OBJETIVOS

Primário:

Discutir novos tratamentos para a doença, baseados na Medicina Alternativa e Complementar (CAM).

Secundários:

- Analisar o contexto histórico dos tratamentos da Alopecia areata;
- Exemplificar a medicina alternativa e complementar;
- Avaliar os tipos de tratamentos disponíveis e sua eficácia;
- Discutir os benefícios dos tratamentos propostos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de artigos compilados na base de dados indexados do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Para seleção dos artigos, foram definidos critérios de inclusão, como estudos publicados a partir de 1º de janeiro de 2010 a 30 de maio de 2022, nos idiomas português e inglês, assim como metanálises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas. Foram utilizados os descritores: “Alopecia areata”, “Complementary and Alternative Medicine”, “Treatment”, “Treatment outcomes”, “Natural ingredients medicine”, “Efficacy”, “Plants medicinal”, “Aromatherapy”, “Complementary and alternative medicine” combinados com o operador booleano “AND”, e selecionados os artigos cujo conteúdo apresentasse compatibilidade com o tema. .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 1.190 artigos, sendo 13 utilizados no trabalho de acordo com a correspondência ao tema.

No banco de dados Google Acadêmico, com os descritores “história da medicina” e “dermatologia” no idioma português, foram encontrados 420 artigos e selecionados dois (2).

Contexto histórico

A história da AA tem seu início no “Papiro Ebers” em 1500 a.C. O papiro é o documento mais completo da antiga medicina egípcia, no qual são descritos tratamentos para “perda de cabelo por mordida”, considerada a denominação antiga da AA. Neste documento constam seis tratamentos, variando da utilização de espinhos de ouriços queimados com óleo no couro cabeludo; o uso de uma mistura de figo, cordia, amarelo ocre, incenso, gordura de ganso e cerveja doce após escarificação das áreas afetadas, além da aplicação tópica de planta de linho queimada com óleo de “esterco” de vespas no couro cabeludo. Os tratamentos apresentavam cunho religioso, sendo necessário cantos e orações para o deus do sol durante seu uso.⁷

Em 20 a.C., dois tratamentos foram associados à rainha Cleópatra, segundo “De ornatu”, estes constavam do uso de cabeças de moscas moídas nas áreas de lesão pela AA. Outra opção de tratamento, baseava-se na raspagem do couro cabeludo e na utilização de um composto alcalino de soda no mesmo local. Já em 30 d.C., Celsius, em “De Medicina”, recomendou a escarificação das áreas afetadas pela AA, aplicando uma mistura de cáusticos, óleo e resina de terebintina com erva-doce. A manutenção do tratamento, entretanto, era realizada com tinta nanquim. O médico e filósofo Galeno, em 190 d.C, sugeria a raspagem da cabeça, aplicação de emplastos de mostarda

com posterior massagem do local, e por fim, indicava a aplicação de alcatrão, óleo de cedro, folhas de figueira ou cebola.⁷

Na Idade Média, a AA era ligada ao adoecimento do corpo, a corrupção do sangue e ao prevalecimento da bile negra (melancolia). As terapêuticas baseavam-se, portanto, na purificação do sangue, com sangrias, uso de sanguessugas e escarificações. No ano de 1127, o bispo Estevão de Antioquia, em sua tradução de “Liber regalis”, traduzia o contexto das sangrias e expurgos para o tratamento da AA. Ao final da Idade Média e início do Renascimento, a mentalidade voltou-se ao uso de misturas com ervas e medicações. No século XVIII, o médico Daniel Turner orientava a terapia para AA através do esfregaço constante do couro cabeludo com um pano de linho grosso, folhas de figueira e cebola, de modo a tornar a pele vermelha, aumentar o calor e atrair nutrição para a cabeça. A partir de então, aumentaram o uso de substâncias e práticas irritativas do couro cabeludo que seguiam a mesma linha proposta por Turner.⁷

Durante os séculos XVIII e XIX, a dermatologia estabelece-se como área da medicina. Em 1836, o médico pioneiro da dermatologia, Thomas Bateman, no seu livro “On skin Diseases”, propõe barbear-se regularmente, usando fricção e óleo de mace dissolvido em álcool ou betume, cânfora e óleo de alcatrão para AA.^{7,8,9} Com a revolução tecnológica do século XX e XIX, surgem novas formas de tratamento, como o uso de ácido carbólico, o acetato de cortisona sistêmico e o dinitroclorobenzeno.⁷ Entretanto, a medicina alternativa ainda era praticada no mundo, especialmente na medicina tradicional chinesa. Por fim, em 1994, a primeira revista com temática baseada na CAM foi publicada nos Estados Unidos da América, a American Herbal Pharmacopoeia. Desse modo, o mundo volta-se para a medicina complementar e alternativa como ciência e nova forma de tratamento para doenças, como a AA.^{10,11}

Medicina complementar e alternativa

A Organização das Nações Unidas (ONU), estima que 30-80% dos indivíduos de países industrializados utilizem a medicina complementar e alternativa para prevenir e tratar doenças.¹⁰ A CAM é constituída por práticas desenvolvidas há mais de mil anos, como a medicina tradicional chinesa e a medicina ayurvédica, entretanto, adaptadas para cultura e conhecimento atual. Esta se baseia no caráter individualizado do paciente, buscando entender qual parte do corpo está ocasionando o sofrimento/adoecimento do mesmo para, então, tratá-lo.^{5,10,12} A CAM pode ser usada de forma alternativa aos tratamentos tradicionais, ou de forma adjuvante, potencializando os mesmos. Podemos dividi-la em três categorias: produtos naturais (incluindo a utilização de suplementos orais, gel e pomadas formadas por ervas, plantas e vitaminas), práticas para mente e o corpo (como a aromaterapia e acupuntura) e outros (no qual inclui a homeopatia).^{5,10,12,16}

Produtos naturais

Aminoácidos

A cisteína ajuda na formação de dímeros que são oxidados para produzir cistina, substância importante para formação de pontes dissulfeto, promovendo força e rigidez ao cabelo. O uso de L-cistina oral (70 mg/dia), em combinação com retinol, acarretou no aumento observado da densidade do cabelo e taxa anágena nos pacientes com alopecia difusa. O uso de L-cistina oral (dose desconhecida) associada com histidina, cobre e zinco (4 vezes ao dia), resultou em um

aumento médio na contagem total de cabelos após 50 semanas (29 vs. 11% placebo).⁵

Os estudos apresentados carecem de informações sobre a quantidade de participantes, a dose de L-cistina oral e a concentração exata de cada associação com a mesma. Faltam também estudos com outros tipos de aminoácidos (lisina, metionina, arginina) com pacientes que apresentam AA.

Vitamina B7

A biotina, também conhecida por vitamina B7, é uma vitamina do complexo B envolvida na síntese de ácidos graxos, gliconeogênese e na função mitocondrial das células do folículo piloso.

Um estudo constatou deficiência de biotina (concentrações < 100 ng/L), e subótimos de biotina 100-400 ng/L, em 38% e 49% respectivamente, em mulheres saudáveis com queixa de queda de cabelo. Embora popular, a suplementação de biotina como tratamento da queda do cabelo é recomendada apenas para pacientes que possuem deficiência da mesma. Uma revisão identificou 11 casos de queda de cabelo secundária a biotina, devido a deficiência hereditária de enzimas ou medicações, onde a biotina foi considerada um suplemento eficaz para o crescimento do cabelo. O uso da vitamina deve ser avaliado, pois sua suplementação pode alterar determinados exames laboratoriais, como falsear níveis de tireotropina e hormônio tireoidiano.⁵

Observa-se a ausência de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para avaliar os benefícios da suplementação de biotina na queda do cabelo, especialmente nos pacientes com AA e sem deficiência dessa vitamina. A suplementação de biotina apenas é recomendada como prática da CAM nos pacientes que possuem alguma deficiência da biotina, seja pelo uso de remédios, como o ácido valpróico e a isotretinoína, ou por alguma deficiência enzimática.

Vitamina D

A vitamina D é uma molécula lipossolúvel que desempenha papel fundamental na homeostase do cálcio, do fósforo e na regulação imunológica. Os receptores intracelulares de vitamina D são expressos nos folículos capilares, sendo essenciais no ciclo do cabelo e na diferenciação da epiderme interfolicular.

Um estudo relatou a deficiência de vitamina D em 39% dos pacientes com AA em comparação a 12,79% dos controles saudáveis. Estudos indicam que pacientes com AA apresentam maior deficiência de vitamina D do que pacientes saudáveis. Um estudo com 48 pacientes com Alopecia areata de gravidade leve a moderada utilizaram creme tópico de calcipotriol 0,005% duas vezes ao dia por 12 semanas. O resultado foi o crescimento de 50% do cabelo em 65% dos pacientes, mais de 75% de crescimento dos fios em 62,5% e crescimento completo em 27,1%. Outro estudo com calcipotriol tópico 0,005% duas vezes ao dia em 22 pacientes com Alopecia areata resultou em 59,1% em $4,21 \pm 2,13$ semanas.⁵

Os estudos com o uso tópico de calcipotriol em pacientes com AA, especialmente aqueles com níveis séricos mais baixos de vitamina D, sugerem um benefício terapêutico potencial. Entretanto, o pequeno número da amostra dos pacientes limita quantificar os reais benefícios do tratamento.

Capsaicina

A capsaicina, composto químico encontrado nas pimentas, atua na ativação do receptor

vanilóide-1, regulando positivamente o IGF-1 e inibindo o TGF-B. O TGF-B induz a apoptose dos queratinócitos e sua inibição ocasiona o aumento da fase anágena. Análise feita com pacientes com AA e alopecia androgenética (AGA), demonstrou que o uso de capsaicina oral 6 mg e isoflavona 75 mg por dia, aumenta o IGF-1 sérico dos pacientes comparados com o placebo - crescimento do cabelo em 64,5% dos pacientes tratados vs. 11,8% dos controles.^{5,13} Ademais, o creme de capsaicina 0,075%, utilizado diariamente no couro cabeludo de pacientes com AA, resultou no crescimento de cabelos vellus-like em 21 dias. Outro estudo com creme de capsaicina 0,075% tópico, relatou crescimento de cabelo após 3 semanas de uso. Em um estudo comparativo da pomada de capsaicina tópica a 0,075% e a pomada de propionato de clobetasol, composto químico do grupo dos corticosteróides, em 50 pacientes com AA, demonstrou melhora do crescimento do cabelo vellus-like, sem, porém, apresentar crescimento significativo do cabelo.⁵

Desse modo, o uso de creme de capsaicina tópica a 0,075% sugere melhorar no crescimento de cabelos vellus-like, sendo necessários maiores estudos sobre seu impacto no crescimento capilar total.

Curcumina

A curcuma, ativo da curcumina, diminui a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa e a interleucina-1, envolvidos diretamente na regressão capilar. Um estudo comparou o uso de extrato de hexano tópico de 5% de Curcuma aeruginosa (CA), placebo, minoxidil (MXD) 5% e a combinação de CA e minoxidil em 87 pacientes. O uso de CA resultou na melhora da contagem da área total de cabelo em relação ao placebo. Em revisão fotográfica, a terapia combinada e o MXD a 5% mostraram melhora na queda de cabelo e crescimento, entretanto, a avaliação subjetiva só foi positiva no uso concomitante do MXD e CA.⁵

O estudo que analisou o uso concomitante de CA e MXD demonstrou melhora significativa na proliferação capilar e redução da queda do cabelo. O uso do CA sugeriu aumentar a distribuição e penetração do MXD no couro cabeludo.⁵

Gel de alho

O alho apresenta produz organossulfurados, possuindo efeito imunomodulador e anti-inflamatório. A terapia complementar de gel tópico de alho a 5% em combinação com betametasona foi comparada com placebo em 40 pacientes com AA, após três meses de uso. A avaliação subjetiva avaliou a terapêutica como boa a moderada, 95% dos tratados em comparação com os 5% do placebo.^{5,14,15}

O gel de alho aparenta ocasionar uma reação imuno moduladora no couro cabeludo, entretanto, a carência de pesquisas sobre o componente nos pacientes com AA, impossibilita conclusões sobre seus benefícios.

Suco de cebola

O suco de cebola, apresenta componentes fenólicos e enxofre que causam uma dermatite irritativa no couro cabeludo, estimulando seu crescimento. Um estudo analisou a eficácia do suco de cebola tópico no tratamento da AA em comparação com água da torneira, em 62 pacientes (45 em tratamento vs. 17 com placebo), evidenciando um crescimento total do cabelo em 87% dos pacientes tratados com suco de cebola em relação aos 13% com água.^{5,15,16} Concluiu-se que o suco

de cebola apresentou uma melhora no crescimento do cabelo, entretanto, faz-se necessário mais estudos em relação ao mesmo. Ademais, é importante evidenciar que o efeito adverso mais comum da terapêutica é o odor desagradável, dificultando a adesão do paciente.

Ginseng

O ginseng é uma planta medicinal que se acredita estimular a proliferação do cabelo e prevenir sua queda, regulando a Interleucina-17. Um estudo prospectivo controlado e duplo-cego foi realizado com suplemento oral de ginseng coreano associado à injeção de esteróide intralesional e comparado sua eficácia com o uso das injeções sozinhas. Ocorreu uma melhora na densidade e espessura do cabelo nos pacientes que utilizaram a associação do ginseng com o esteróide em comparação ao grupo controle.^{15,17} Apesar do resultado satisfatório da terapia complementar do ginseng coreano, não foram informados a dose do produto utilizado, sendo difícil sua replicação em diferentes estudos. Assim, torna-se necessário mais estudos sobre o uso de ginseng tópico nos pacientes com AA.

Medicina para a mente e o corpo

Acupuntura

A acupuntura é considerada um dos tratamentos mais utilizados da CAM. A prática da medicina tradicional chinesa baseada na acupuntura, utiliza-se da inserção de agulhas finas em pontos específicos para tratar doenças e promover o bem-estar do paciente. A acupuntura em flor de ameixa, na qual utiliza-se sete agulhas em forma de flor, é utilizada para tratar doenças dermatológicas.^{5,17} Em estudo no qual foi empregado o modelo murino de AA, a acupuntura com baixa corrente elétrica (eletroacupuntura) mostrou redução da degranulação de mastócitos na derme e melhorou o crescimento do cabelo. O crescimento completo do cabelo ocorreu em 89% dos pacientes, sendo que uma melhora acentuada foi analisada em 11%.⁵ Ademais, um estudo no qual 78 pacientes com alopecia foram tratados com acupuntura em flor de ameixa ou minoxidil tópico 2% diariamente, foi observado um crescimento total do cabelo em 58,1% dos pacientes em acupuntura vs. 34,3% dos pacientes em uso do MXD.^{5,19}

Aromaterapia

A aromaterapia utiliza a massagem da pele com óleos essenciais de plantas, sendo utilizados há mais de 100 anos para tratar a queda de cabelo.^{5,15} Um estudo duplo cego de 84 pacientes com a utilização de óleo de jojoba e semente de uva diariamente por sete meses demonstrou melhora no crescimento do cabelo em 44% em comparação com 15% dos pacientes que usaram os óleos de forma isolada.⁵ Outro estudo duplo cego comparando massagem diária do couro cabeludo com Revigen® - solução de óleo essencial Areata (tomilho, alecrim, lavanda, cedro atlas, prímula em transportadora óleo) a massagem com óleo carreador, mostrando aumento do crescimento do cabelo no pacientes que utilizaram o óleo essencial vs. os que utilizaram o óleo carreador.¹⁵

Apesar dos resultados positivos da acupuntura e da aromaterapia, estes apresentam metodologia mal relatada, tornando difícil padronizar os resultados. São necessários mais estudos sobre a acupuntura e aromaterapia, especialmente a acupuntura em flor de ameixa, para entender o impacto dessa prática no tratamento dos pacientes com AA.

Outros

Homeopatia

A homeopatia se baseia na máxima do “similibus curantur” - o que adoecer também tem poder de cura. Esta envolve a diluição de uma substância a uma concentração indetectável para benefício terapêutico, sendo utilizada no tratamento de várias condições dermatológicas, como dermatite atópica, psoríase e alopecia. Não existem estudos seguros sobre o uso da homeopatia no tratamento da AA, sendo esta não recomendada por diversos autores.^{5,15}

CONCLUSÕES

Entre os estudos realizados, a homeopatia mostrou não ser um recurso terapêutico recomendado para a AA. Em relação aos produtos naturais e aromaterapia, estes parecem apresentar, em graus variados, dermatite de contato ou irritativa, o que estimula o fluxo sanguíneo local, e promove o crescimento do cabelo. Em relação as novas terapias, a acupuntura em flor de ameixa, especialmente quando associada à baixa corrente elétrica, apresenta-se promissora no tratamento da AA, resultando em menores efeitos colaterais.

Em síntese, existe um vasto arsenal terapêutico oferecido pela CAM, entretanto são poucos os estudos que apresentam fortes evidências científicas sobre o aumento total de cabelo.

Desse modo, recomenda-se uma investigação mais aprofundada sobre as práticas da CAM nos pacientes com AA, além da descrição rigorosa dos dados primários para a replicação dos estudos, tais como, dose, administração e tempo total de uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17011. doi: 10.1038/nrdp.2017.11.
2. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, Altamirano-García ML. Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6): e404-e411. doi: 10.5546/aap.2017.eng.e404.
3. Rivitti EA. Alopecia areata: a revision and update. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(1): 57-68. doi: 10.1590/S0365-05962005000100009
4. Trüeb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018; 54: 68–87. doi: 10.1007/s12016-017-8620-9
5. Tratamentos complementares e alternativos para alopecia: uma revisão abrangente.
6. Hosking AM, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Complementary and Alternative Treatments for Alopecia: A Comprehensive Review. *Skin Appendage Disord*. 2019; 5(2): 72-89. doi: 10.1159/000492035
7. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1): 15-24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142
8. Broadley D, McElwee KJ. A “hair-raising” history of alopecia areata. *Experimental*

- Dermatology. 2020; Exp Dermatol. 2020; 29: 208– 22. doi: 10.1111/exd.14073
9. 8. Baptista AP. ROBERT WILLAN AND PAUL LANGERHANS – Two Personalities of the History of Medicine and Dermatology and the Madeira Island (About an Ephemered). SPDV. 2012; 70(1): 25. Doi: <https://doi.org/10.29021/spdv.70.1.34>
 10. Ferreira IG, Weber MB, Bonamigo RR. História da Dermatologia: estudo das doenças da pele ao longo dos séculos. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2021; 96 (3): 332–45. doi: 10.1016/j.abdp.2020.09.024
 11. Rosenbaum CC. The history of complementary and alternative medicine in the US. The Annals of Pharmacotherapy. 2007; 41(7):1256–60. Doi: 10.1345/aph.1K224
 12. Landis ET, Davis SA, Feldman SR, Taylor S. Complementary and Alternative Medicine Use in Dermatology in the United States. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2014; 20(5): 392–8. doi: 10.1089/acm.2013.0327
 13. Andrade FA, Portella CFS. Research methods in complementary and alternative medicine: an integrative review. Journal of Integrative Medicine. 2018; 16(1): 6-13. Doi: 10.1016/j.joim.2017.12.001
 14. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2009; 23(12): 1451–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03243.x
 15. Hajheydari Z, Jamshidi M, Akbari J, Mohammadpour R. Combination of topical garlic gel and betamethasone valerate cream in the treatment of localized alopecia areata: A double-blind randomized controlled study. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2007; 73(1): 29. doi: 10.4103/0378-6323.30648
 16. Tkachenko E, Okhovat J-P, Manjaly P, Huang KP, Senna MM, Mostaghimi A. Complementary & Alternative Medicine for Alopecia Areata: A Systematic Review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.027>
 17. Sharquie KE, Al-Obaidi HK. Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. The Journal of Dermatology. 2002; 29(6): 343–6. Available from: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00277.x
 18. Oh G-N, Son S-W. Efficacy of Korean Red Ginseng in the Treatment of Alopecia Areata. Journal of Ginseng Research. 2012; 36(4): 391–5. doi: 10.5142/jgr.2012.36.4.391
 19. Lee HW, Jun JH, Lee JA, Lim H-J, Lim H-S, Lee MS. Acupuncture for treating alopecia areata: a protocol of systematic review of randomised clinical trials: Figure 1. BMJ Open. 2015; 5(10): e008841. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008841
 20. Zhu Q, Wu F. Clinical observation on acupuncture treatment of alopecia areata. Journal of Acupuncture and Tuina Science. 2011; 9(3): 162–4. doi: 10.1007/s11726-011-0500-x

COVID-19 E SEUS EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

COVID-19 AND ITS EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Samuel B. C. de Figueiredo¹; Mario C. A. Perez²

¹Acadêmico do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professor do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2 é o coronavírus causador da COVID-19, estando relacionado a uma série de consequências cardiovasculares que agravam o quadro clínico da doença e pioram seu prognóstico. **Objetivos:** Primário: compreender os danos cardiovasculares associados à COVID-19. Secundários: entender a fisiopatologia da doença provocada pelo SARS-CoV-2; compreender as manifestações cardiovasculares relacionadas à COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, envolvendo artigos publicados nos últimos dois anos das bases de dados PubMed, SciELO e UpToDate. **Resultados:** A busca procedida resultou na escolha de 18 artigos para a elaboração dessa revisão. **Conclusão:** Os estudos atualmente disponíveis indicam que a COVID-19 é uma doença relacionada à instalação de lesão miocárdica, hipercoagulabilidade, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e miocardite, entre outras complicações. A manifestação de doenças cardiovasculares nesses pacientes pode se dar por um fenômeno primário pré-existente, exacerbado pela doença, ou uma resposta secundária à inflamação sistêmica grave e à síndrome do desconforto respiratório agudo grave. Sabendo-se que é uma condição com alto potencial para gerar agravamento de comorbidades já pré-existentes ou de causar disfunções cardíacas novas, resultando em pior prognóstico, se faz necessária uma avaliação atenta dos pacientes. A detecção precoce e implementação de estratégias terapêuticas ideais são de extrema importância, principalmente se fatores de risco estiverem presentes, para minimizar danos e reduzir a morbimortalidade relacionada à condição. **Descritores:** COVID-19; SARS-CoV-2; Sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is the coronavirus that causes COVID-19, being related to a series of cardiovascular consequences that worsen the clinical picture of the disease and worsen its prognosis. **Aim:** Primary: understand the cardiovascular damage associated with COVID-19. Secondary: understanding the pathophysiology of the disease caused by SARS-CoV-2; understand the cardiovascular manifestations related to COVID-19. **Methods:** A literature review was performed, involving articles published in the last two years from PubMed, SciELO and UpToDate databases.

Results: The search resulted in the choice of 18 articles for the elaboration of this review. **Conclusion:** The studies currently available indicate that COVID-19 is a disease related to the installation of myocardial injury, hypercoagulability, cardiac arrhythmias, heart failure and myocarditis, among other complications. The manifestation of cardiovascular disease in these patients may be a pre-existing primary phenomenon, exacerbated by the disease, or a secondary response to severe systemic inflammation and severe acute respiratory distress syndrome. Knowing that it is a condition with a high potential to generate aggravation of pre-existing comorbidities or to cause new cardiac dysfunctions, resulting in a worse prognosis, a careful evaluation of patients is necessary. Early detection and implementation of optimal therapeutic strategies are of utmost importance, especially if risk factors are present, to minimize damage and reduce condition-related morbidity and mortality. **Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Cardiovascular system.

INTRODUÇÃO

O coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, é um vírus RNA de fita simples, pertencente à subclasse beta dos Coronavírus, que possui em sua estrutura quatro proteínas estruturais: a proteína nuclear (N), a proteína spike (S), a proteína de envelope (E) e a proteína de membrana (M)[1]. Este vírus apresenta ampla capacidade de mutação e recombinação rápida [2], e despertou a atenção do mundo em dezembro de 2019, quando foi descoberto, através de um alarmante número de casos em Wuhan, na China. Desde março de 2020, causou alerta mundial quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma pandemia global.[3]

O quadro clínico da COVID-19 apresenta envolvimento predominantemente dos órgãos do sistema respiratório, mas também causa danos ao cérebro, fígado, rins e principalmente ao coração. Evidências científicas têm demonstrado que o SARS-CoV-2 pode danificar as artérias coronárias, gerando disfunção microvascular, o que favorece o infarto agudo do miocárdio (IAM). Outro agravante é que causa uma forte reação inflamatória, com o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, que pode levar a miocardite e fibrose cardíaca, induzindo alterações no sistema de condução elétrica do coração, gerando arritmias. Todas essas alterações levam ao aumento do risco de mortalidade, em especial em indivíduos idosos ou naqueles com doenças comórbidas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), pois já podem apresentar cardiomiopatias. [4]

O mecanismo inflamatório disparado por esse vírus se dá através do que se denomina como “tempestade inflamatória”, com a produção em larga escala de citocinas e quimiocinas, como o fator de necrose tumoral- α , interleucina (IL)-1 β e IL-6, que são produzidas de maneira exacerbada pelo sistema imunológico e podem causar danos em vários órgãos. Esta tempestade tem como estopim a ligação do SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), através da proteína S viral. A ECA2 está presente em grandes quantidades no pulmão, o que explica a alta incidência de acometimento deste órgão na doença; porém, também encontra-se em número considerável no coração, o que justifica seus efeitos cardiovasculares (CV) em pelo menos

12%, dos pacientes, podendo transcorrer com o descontrole de condições CV pré-existentes ou a incidência aguda de uma nova patologia.[2]

Dentre os efeitos CV mais comuns, pode-se citar a ocorrência de lesão cardíaca (elevação dos níveis de troponina I altamente sensível e creatina quinase), lesão miocárdica (miocardite – que pode ser fulminante), a síndrome coronariana aguda, a incidência de insuficiência cardíaca (IC), arritmias (fibrilação atrial, taquiarritmia ventricular e fibrilação ventricular), trombose, embolia pulmonar, anormalidades de coagulação e coagulação intravascular disseminada (CID).[5,6]

Considerando todos esses dados, em tempos pandêmicos, se faz mister um conhecimento mais aprimorado das consequências cardiovasculares da COVID-19, compreendendo melhor sua fisiopatologia e suas diferentes manifestações e, assim, estando mais apto para o emprego de um efetivo manejo terapêutico, evitando inesperadas complicações.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Compreender os danos cardiovasculares associados à COVID-19.

Objetivos secundários:

- Entender a fisiopatologia da doença provocada pelo SARS-CoV-2;
- Compreender as manifestações cardiovasculares relacionadas à COVID-19.

METODOLOGIA E RESULTADOS

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, baseado em artigos internacionais, que foram pesquisados utilizando-se a seguinte combinação de descritores, que deveriam estar presentes no título dos artigos: COVID-19 AND cardiovascular system. Posteriormente, esses descritores foram pesquisados nas bases de dados PubMed, SciELO e UpToDate, buscando identificar artigos publicados nos últimos dois anos (2020-2022), tendo em vista que a pandemia de COVID-19 iniciou-se em 2020. Outro filtro de seleção utilizado foi a disponibilidade integral do texto do artigo. Não foram feitas restrições de metodologia de estudo ou de idioma de publicação.

Na plataforma PubMed (que acessa os artigos da Medline), a combinação ((COVID-19[Title]) AND (cardiovascular system[Title])), resultou em 34 potenciais artigos relevantes ao presente trabalho, sendo que, após análise criteriosa dos títulos e respectivos resumos, foram selecionados 13 artigos para compor a revisão que deu origem a este trabalho.

Na plataforma SciELO, a combinação (ti:(COVID-19)) AND (ti:(cardiovascular system)) apresentou quatro artigos, sendo que dois acabaram figurando entre os selecionados. No que concerne ao UpToDate, por não haver como discriminar a pesquisa pelos descritores presentes apenas no título, foi feita uma pesquisa mais ampla, com a associação dos dois descritores citados (COVID-19) AND (cardiovascular system), que gerou 117 artigos e foram selecionados três. A escolha dos 18 artigos no total foi feita mediante avaliação subjetiva, através da análise de conteúdo dos trabalhos durante sua leitura.

DISCUSSÃO

Em alguns pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 o coração pode ser afetado, o que pode ocorrer em indivíduos com ou sem diagnóstico de doença cardiovascular (DCV) prévia. É comum observar evidência de lesão miocárdica (definida como um nível elevado de troponina) entre pacientes hospitalizados com COVID-19, tendo como causas putativas cardiomiopatia de estresse, lesão hipóxica, lesão isquêmica (causada por dano microvascular cardíaco ou doença arterial coronariana epicárdica) e doença sistêmica síndrome da resposta inflamatória (devido à já citada tempestade de citocinas). Dentre estes, uma minoria com níveis elevados de troponina apresentam sintomas e sinais sugestivos de síndrome coronariana aguda. [7]

Aras Júnio et al. [4] realizaram uma pesquisa focando no impacto que a COVID-19 pode causar no coração e no sistema cardiovascular e sua associação com o envelhecimento, DM2, arritmias cardíacas e HAS. Suas descobertas indicaram uma alta prevalência de envolvimento CV em pacientes com COVID-19 com condições como dano miocárdico (troponina ou BNP elevado), IAM e miocardite. Segundo o estudo revela, este subgrupo de pacientes apresenta um risco significativamente maior de mortalidade. Por outro lado, as arritmias cardíacas, como fibrilação atrial e arritmias ventriculares complexas, foram relacionadas ao uso de vasopressores, como a dopamina.

Nos pacientes acometidos com a doença, o dano cardiovascular pode ser fruto de lesão direta à célula miocárdica, na qual a ligação do SARS-CoV-2 ao ECA2 (através da proteína spike) pode resultar na alteração das vias de sinalização do ECA2, que é expresso no coração e desempenha um papel importante na homeostase cardiovascular através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), gerando a lesão aguda do miocárdio. [8,9]

Essa alteração tem relação direta com a HAS, pois o SRAA está criticamente envolvido na fisiopatologia da hipertensão. Por outro lado, um controle inadequado da pressão arterial (PA) pode contribuir para uma maior desregulação do sistema imunológico. Diante dessa questão, torna-se fundamental para o tratamento garantir o controle otimizado da PA em pacientes hipertensos durante a COVID-19, e que mudanças desnecessárias e não controladas na terapia sejam desencorajadas. Mas esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para DCV e outras complicações durante o curso da doença. Além disso, a hipocalcemia é uma manifestação bastante comum de COVID-19 (possivelmente por aumento da calicremia em vez de perda gastrointestinal), sendo de difícil controle nesses pacientes, correlacionando-se com a gravidade da doença, tendo sido sugerido como sendo causada pela ativação do SRAA. [6]

Em relação à resposta inflamatória sistêmica, há dois mecanismos relacionados que podem gerar IAM. O IAM tipo 1, no qual a resposta inflamatória pode causar aumento do estresse na circulação coronariana, o que pode levar à ruptura da placa e ao IAM. E o IAM tipo 2, que ocorre devido a uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica, com consequente aumento da demanda de oxigênio associada à hipóxia por comprometimento pulmonar, gerando aumento da demanda miocárdica de oxigênio não suprida e causando lesão miocárdica. [9]

Outra complicação é que aproximadamente 25% dos pacientes hospitalizados com

COVID-19 desenvolvem IC. Nesse caso, há o risco de uma potencial contribuição para congestão pulmonar que deve ser levada em consideração. [5] Além disso, casos de IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) podem ser decorrentes de exacerbação de alguma doença cardíaca pré-existente ou não diagnosticada, mas também podem ser secundários a lesão miocárdica aguda. Nesse cenário, o paciente pode evoluir para um colapso circulatório grave e choque em vários estágios da infecção. Quando na presença de lesão pulmonar parenquimatosa com hipóxia, pode ocorrer insuficiência cardíaca direita isolada e hipertensão pulmonar associada. [1]

A lesão cardíaca e a miocardite aguda são complicações bem reconhecidas de infecções virais agudas, não sendo diferente nos pacientes com COVID-19[6]. A lesão cardíaca possui uma relação significativa com biomarcadores de inflamação, como a IL-6 e a proteína C-reativa (PCR), bem como com hiperferritinemia e leucocitose, o que retrata uma importante correlação entre lesão miocárdica e hiperatividade inflamatória desencadeada pela infecção viral.[2]

A lesão cardíaca pode ser diagnosticada através da dosagem dos níveis séricos de troponina I cardíaca (cTnI), que é uma proteína específica do miocárdio. Ela desempenha um papel no complexo sarcômero, facilitando a contração do músculo cardíaco. Quando há lesão miocárdica, a cTnI é liberada e seus níveis séricos aumentam acentuadamente, excedendo o percentil 99 do limite superior de referência. [10] Segundo Chammas et al. [10], estudos [11,12] têm indicado que pacientes com COVID-19 e níveis elevados de cTnI possuem uma probabilidade de sobrevida significativamente menor.

Além da cTnI, outros biomarcadores cujas altas concentrações no sangue venoso de foram associadas à gravidade de COVID-19 e maior índice de fatalidade são: creatina quinase isoenzima-MB (CK-MB), mioglobina e peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). Essas descobertas podem ajudar no melhor gerenciamento de pacientes com COVID-19 para melhorar os resultados em curto prazo. [13]

Em estudos de autópsia de pacientes que faleceram por COVID-19 foram identificadas as presenças de necrose de miócitos e infiltrados de células mononucleares. Esse achado, juntamente com relatos de casos publicados de miocardite fulminante, sugere que a miocardite pode ser uma causa importante de injúria cardíaca aguda em pacientes com COVID-19. No acompanhamento do paciente, é importante monitorar alterações transitórias no eletrocardiograma (ECG), pois são comuns nesses casos e podem ajudar a detectar a presença e a gravidade da lesão miocárdica. A miocardite pode progredir para bloqueio de condução, taquiarritmias e comprometimento da função ventricular esquerda. [6]

A COVID-19 também pode levar à síndrome de Takotsubo (conhecida como síndrome do coração partido ou miocardiopatia por estresse) devido ao desconforto respiratório grave e ao profundo estresse emocional causado pelo isolamento que pode levar a uma liberação excessiva de catecolaminas. Existem relatos na literatura dessa associação, porém são casos muito heterogêneos, que apresentam alterações laboratoriais e eletrocardiográficas típicas de isquemia miocárdica, entre elas o aumento de biomarcadores cardíacos no sangue, a inversão da onda T e supradesnívelamento do segmento ST, além de ecocardiograma transtorácico mostrando disfunção do ventrículo esquerdo, associada a um balonamento apical, que é característico dessa síndrome.

[13]

Devido a essa estreita correlação entre DCV e COVID-19, vários pesquisadores têm concentrado esforços em investigações sobre se a administração de medicamentos para DCV afeta a resposta dos pacientes à COVID-19, assim como em sua eficiência como um potencial tratamento para as consequências CV da doença. A maioria desses estudos tem se concentrado nos inibidores do SRAA, em especial nos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e nos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), pois são os mais comumente usados para reduzir o efeito vasoconstritor da angiotensina II. Porém, ainda não há evidências robustas sobre o provável papel dos IECA e BRA como fatores de risco para infecção por COVID-19, ou como seu uso potencial para o tratamento de pacientes com COVID-19. Há resultados conflitantes entre os estudos existentes, mas as recomendações que os pacientes que fazem uso desses medicamentos não devem descontinuar sua terapia anti-hipertensiva, a não ser que surjam evidências mais fortes que sugiram o contrário. [10]

Por outro lado, é preciso considerar que a própria terapêutica da doença emprega medicamentos que podem levar a danos no sistema cardiovascular [8,9], como antivirais, antimaláricos e esteroides, que podem causar lesão miocárdica ou distúrbios de condução, como prolongamento do intervalo QT e arritmias [9]. Muitos desses medicamentos interagem extensivamente com outras drogas cardiovasculares, incluindo anti-hipertensivos, antiarrítmicos, anticoagulantes, antiplaquetários e estatinas. [3]

E, não menos importante, o processo infeccioso pode levar à ocorrência de desequilíbrios eletrolíticos que podem gerar distúrbios cardiovasculares como, por exemplo, a hipocalcemia, devido à interação do vírus com o SRAA, que pode acarretar a instalação de arritmias cardíacas. [8,9].

A grande maioria dos pacientes que apresenta uma doença sistêmica compatível com COVID-19 não apresentará sintomas ou sinais de arritmias ou doença do sistema de condução. No entanto, os pacientes nos quais as arritmias podem ser observadas incluem aqueles com lesão miocárdica, isquemia miocárdica, hipoxemia, choque, distúrbios eletrolíticos ou aqueles que recebem medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT. Assim, todos os pacientes com suspeita de COVID-19 devem ter um ECG de base realizado no momento da entrada no sistema de saúde. Idealmente, este seria um ECG de 12 derivações, mas um exame com uma ou várias derivações do monitoramento por telemetria pode ser adequado nessa situação, para minimizar a exposição da equipe ao paciente e o risco de transmissão do patógeno. Contudo, vale ressaltar que o monitoramento contínuo do ECG e a realização de ecocardiografia não são necessários em todos os pacientes, podendo ser indicados em situações selecionadas.[14]

Cabe destacar que, ainda que as vias mecanicistas exatas que levam a arritmias permaneçam desconhecidas em geral, existem suposições sobre alguns mecanismos etiológicos, que incluem lesão direta aos cardiomiócitos interrompendo a condução elétrica, edema pericárdico afetando a condução elétrica, isquemia interrompendo a condução elétrica, arritmias reentrantes devido a fibrose miocárdica ou cicatrizes e arritmias causadas por citocinas pró-inflamatórias que predisõem à arritmogenicidade. Além destes, outros mecanismos indiretos que foram propostos

por levarem ao dano miocárdico incluem disfunção miocárdica mediada por estresse que pode resultar de emergência hipertensiva, cardiomiopatia induzida por taquicardia, atordoamento miocárdico após hipotensão prolongada levando a incompatibilidade de oferta e demanda e dano miocárdico induzido por hipóxia causada pela síndrome da insuficiência respiratória aguda secundária ao COVID-19. [15]

Pacientes com COVID-19 podem ter uma série de anormalidades de coagulação, complexas e variadas, que criam um estado de hipercoagulabilidade, cuja patogênese ainda é incompletamente compreendida. Acredita-se que esteja relacionada com a tríade de Virchow, que é composta por lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade. Em relação à lesão endotelial, estudos já evidenciaram que há invasão direta de células endoteliais pelo SARS-CoV-2, levando a lesão celular. No caso de pacientes internados, a imobilização pode causar estase do fluxo sanguíneo. Associado a ambos, há o estado hipercoagulável, no qual diversas alterações nos fatores pró-trombóticos circulantes já foram relatadas ou propostas em pacientes com COVID-19 grave, como: fator VIII elevado; fibrinogênio elevado; micropartículas pró-trombóticas circulantes; armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs – forma de cromatina descondensada extrudada por neutrófilos mortos ou moribundos que podem ter um papel no estado hipercoagulável na COVID-19); e hiperviscosidade. [16]

Estima-se que as complicações trombóticas cheguem a 31% em pacientes criticamente doentes com COVID-19. Essas manifestações incluem tromboembolismo venoso (TEV), embolia pulmonar (EP) e acidente vascular cerebral (AVC) de grandes vasos, principalmente em adultos jovens. Esses eventos tromboembólicos podem ser observados em qualquer estágio da infecção, mesmo em pacientes não críticos. Uma observação importante é que o nível de dímero D (produto da degradação de fibrina, um marcador biológico de inflamações, trombose ou CID) acentuadamente elevado é indicativo de risco aumentado de microtrombos e que, por sua vez, está associado à alta mortalidade na infecção por COVID-19.[1]

O número de episódios de morte súbita fora do hospital aumentou com a COVID-19, sendo uma das possíveis razões justamente a alta incidência de eventos trombóticos maiores nesses pacientes. No entanto, a patogênese desses eventos com risco de vida é multifatorial e continua a ser determinada, mas já se considera a coagulopatia associada à COVID-19 (CAC) como uma entidade distinta da coagulopatia induzida por sepse (SIC) e da CID. Nos casos de CAC, os pacientes geralmente mostram níveis aumentados de dímero D e fibrinogênio, e o quadro se inicia com uma alteração mínima na contagem de plaquetas e no tempo de protrombina do paciente quando comparado às alterações mais significativas que ocorrem no SIC e CID. Além disso, a TEV e a trombose arterial são mais comuns na CAC do que na SIC e na CID.[17]

Para evitar os eventos trombóticos, uma opção é a anticoagulação sistêmica, que vem sendo associada à sobrevida prolongada em pacientes hospitalizados com COVID-19, por meio de heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada, anticoagulantes orais diretos ou outros. [5]

Não bastassem os riscos relacionados ao período de internação, há ainda a Síndrome Pós-Aguda de COVID-19 (PACS), também conhecida como “Covid Longa” ou “Condição

Pós-Covid”, que é definida por sintomas persistentes por mais de 3 ou 4 semanas após o início da COVID-19, podendo acompanhar o paciente após a alta hospitalar, sendo que há sintomas persistentes que não se limitam a pacientes que foram hospitalizados, atingindo mesmo aqueles que apresentaram quadros menos graves da doença. O mecanismo desses sintomas persistentes é distinto do COVID-19 agudo, embora não completamente compreendido, apesar da alta incidência de PACS. Esses sintomas envolvem: fadiga, dispnéia, tosse, perda contínua do olfato e sintomas cardiovasculares como dor torácica, palpitações, tontura e aumento da frequência cardíaca em repouso. [18]

Dentro desse contexto, há pacientes que apresentam a síndrome da taquicardia postural ortostática (POTS) em um período de PACS. A POTS é definida como um aumento inapropriado da frequência cardíaca sem alteração da PA após a mudança de uma posição reclinada para uma posição vertical. Sua fisiopatologia é desconhecida, mas a suspeita é de que esteja associada à interação entre SARS-CoV-2 e ECA2 presente nos neurônios, levando a hipotensão e disautonomia. A POTS tem sido proposta como uma possível causa de palpitações, dor no peito e tontura em pacientes com PACS. Inclusive, existem vários relatos de casos e séries de casos que foram publicados, de pacientes que, após a infecção por COVID-19, apresentaram os sintomas mencionados, tendo o diagnóstico de POTS estabelecido por meio do teste da mesa de inclinação [13]

Dentre as complicações relacionada a PACS, também destaca-se a miocardite, cuja preocupação como uma seqüela da COVID-19 surgiu com a publicação de vários estudos em meados de 2020, que apresentaram uma prevalência alta alarmante de anormalidades de imagem sugestivas de lesão e inflamação miocárdica em pacientes internados ou pós-COVID-19. Contudo, estudos mais recentes revelaram que o edema miocárdico, que é relativamente comum em pacientes pós-COVID-19 grave, parece ter consequências clínicas limitadas, só devendo causar preocupação quando na presença de outras evidências objetivas de patologia, como disfunção sistólica, elevações nos biomarcadores cardíacos ou anormalidades no ECG. [18]

De qualquer forma, acredita-se que a lesão miocárdica pode ser o fator desencadeante de uma cascata inflamatória e conseqüente fibrose, sendo que a extensão e distribuição desta reação inflamatória pode levar a remodelação ventricular adversa e surgimento de arritmias malignas. Níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios (como PCR, IL-6 e dímero D) e linfopenia foram associados à PACS. Porém, o possível papel dos mecanismos inflamatórios na fisiopatologia da COVID longa ainda está em estudo. [13]

CONCLUSÃO

A COVID-19 é uma doença pandêmica com comprometimento de vários sistemas orgânicos, incluindo o sistema cardiovascular. Com os estudos atualmente disponíveis, sabe-se que se trata de uma doença relacionada à instalação de lesão miocárdica, hipercoagulabilidade, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e miocardite, entre outras complicações.

A manifestação de DCV em pacientes com COVID-19 pode se dar por um fenômeno primário pré-existente, exacerbado pela doença, ou uma resposta secundária à inflamação sistêmica

grave e à síndrome do desconforto respiratório agudo.

Torna-se imprescindível conhecer o comprometimento cardiovascular relacionado à COVID-19, o que envolve uma avaliação minuciosa da população de risco, juntamente com a adoção de medidas de prevenção precoce. Entre essas medidas sugere-se a identificação de pacientes de maior risco já na admissão hospitalar e durante sua internação, visto que estes apresentam maior probabilidade de deterioração da saúde cardiovascular e mortalidade.

Dessa forma, sabendo-se que é uma condição com alto potencial para gerar agravamento de comorbidades já pré-existentes ou de causar disfunções cardíacas novas, resultando em pior prognóstico em pacientes com COVID-19, se faz necessária uma avaliação atenta dos pacientes. A detecção precoce e implementação de estratégias terapêuticas ideais são de extrema importância, principalmente se fatores de risco estiverem presentes, para minimizar danos e reduzir a morbimortalidade relacionada à condição.

REFERÊNCIAS

1. Mahenthiran AK, Mahenthiran AK, Mahenthiran J. Cardiovascular system and COVID-19: manifestations and therapeutics. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Sep 30;21(3):399-409.
2. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):4-11.
3. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507.
4. Aras Júnior R, Durães A, Roeber L, Macedo C, Aras MG, Nascimento L, et al. The impact of COVID-19 on the cardiovascular system. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2021 Jul;67(Suppl 1):163-167.
5. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):543-558.
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):1666-1687.
7. Pinto DS. COVID-19: Myocardial infarction and other coronary artery disease issues. *UpToDate*, 24 nov 2021. [acesso em jul 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-myocardial-infarction-and-other-coronary-artery-disease-issues>
8. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):247-250.
9. López-Ponce de León JD, Cárdenas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón A. Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2020 Jun;27(3):142-152.
10. Chammas J, Delaney D, Chabaytah N, Abdulkarim S, Schwertani A. COVID-19 and the cardiovascular system: insights into effects and treatments. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021

Nov;99(11):1119-1127.

11. Cao J, Zheng Y, Luo Z, Mei Z, Yao Y, Liu Z, et al. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnI level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease. *Theranostics*. 2020 Jul 29;10(21):9663-9673.
12. Li C, Jiang J, Wang F, Zhou N, Veronese G, Moslehi JJ, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Oct;147:74-87.
13. Arévalos V, Ortega-Paz L, Rodríguez-Arias JJ, Calvo López M, Castrillo-Golvano L, Salazar-Rodríguez A, et al. Acute and chronic effects of COVID-19 on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Oct 5;8(10):128.
14. Prutkin, JM. COVID-19: Arrhythmias and conduction system disease. *UpToDate*, 23 jun 2022. [acesso em jul 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-arrhythmias-and-conduction-system-disease>
15. Salabei JK, Asnake ZT, Ismail ZH, Charles K, Stanger GT, Abdullahi AH, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: an update. *Am J Med Sci*. 2022 Aug;364(2):139-147.
16. Cuker A, Peyvandi F. COVID-19: Hypercoagulability. *UpToDate*, 24 maio 2022. [acesso em jul 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability>
17. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360.
18. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5:100025.

A RELAÇÃO ENTRE A DIETA VEGETARIANA E O RISCO CARDIOVASCULAR

THE RELATION BETWEEN THE VEGETARIAN DIET AND CARDIOVASCULAR RISK

Mariana B. Jardim¹; Luis G. Azevedo ²; Amanda S. Maia ³

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ³Nutricionista formada pela UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: as práticas alimentares estão diretamente relacionadas à prevalência de determinadas doenças. Estudos demonstraram que fatores dietéticos, assim como outros hábitos de um estilo de vida saudável, podem contribuir largamente para reduzir a incidência e mortalidade associada ao sistema cardiovascular. A dieta vegetariana (ou Plant Based) predominantemente baseada em vegetais, leguminosas e cereais integrais, caracteriza um hábito notável no controle do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis devido ao seu alto teor de ingestão de vitaminas, minerais, fibras, aminoácidos, carotenóides e polifenóis, que exercem função antioxidante e anti-inflamatória, contribuindo para o controle de riscos cardiovasculares. **Objetivos:** avaliar estudos sobre a dieta vegetariana como fator de proteção contra doenças cardiovasculares. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática de literatura, em que se pretende abordar os principais efeitos que uma dieta baseada em plantas possui na modulação de fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Resultados: foram encontrados artigos que demonstram menores índices de pressão arterial, menor mortalidade por doenças cardíacas isquêmicas, doenças circulatórias e doenças cerebrovasculares, concentrações significativamente menores de colesterol total, LDL-C e triglicerídeos, melhor metabolização dos quilomícrons plasmáticos, redução da estenose coronariana secundária à aterosclerose e redução do risco para Diabetes Mellitus tipo 2. **Conclusões:** devido aos diversos indicadores da ação positiva e benéfica que hábitos alimentares vegetarianos possuem na saúde dos indivíduos, profissionais da saúde devem incentivar o maior consumo de frutas, legumes, verduras, leguminosas, sementes, oleaginosas e cereais integrais, assim como a diminuição do consumo de produtos de origem animal, ricos em gordura saturada, a fim de reduzir os riscos cardiovasculares dos pacientes. **Descritores:** dieta vegetariana, dieta onívora, risco cardiovascular.

ABSTRACT:

Introduction: dietary practices are directly related to the prevalence of certain diseases.

Studies have shown that dietary factors, as well as other habits of a healthy lifestyle, can greatly contribute to reduce the incidence and mortality associated with the cardiovascular system. The vegetarian diet (or Plant Based) predominantly based on vegetables, legumes and whole grains, characterizes a remarkable habit in controlling the development of chronic non-communicable diseases due to its high intake content of vitamins, minerals, fibers, amino acids, carotenoids and polyphenols, which exert antioxidant and anti-inflammatory function, contributing to the control of cardiovascular risks. **Aims:** evaluate studies on the vegetarian diet as a protective factor against cardiovascular diseases. **Methods:** this is a systematic literature review, in which it is intended to address the main effects that a plant-based diet has on the modulation of risk factors responsible for the development of cardiovascular diseases. **Results:** we found articles showing lower blood pressure rates, lower mortality from ischemic heart disease, circulatory diseases and cerebrovascular diseases, significantly lower concentrations of total cholesterol, LDL-C and triglycerides, better metabolism of plasma chylomicrons, reduction of coronary stenosis secondary to atherosclerosis and reduced risk for type 2 diabetes. **Conclusions:** due to the various indicators of the positive and beneficial action that vegetarian eating habits have on the health of individuals, health professionals should encourage greater consumption of fruits, vegetables, legumes, legumes, seeds, oilseeds and whole grains, as well as the decrease in consumption of products of animal origin, rich in saturated fat, in order to reduce the cardiovascular risks of patients. **Keywords:** vegetarian diet, omnivorous diet, cardiovascular risk.

OBJETIVOS:

Primário:

Realizar uma análise crítica da relação que uma dieta vegetariana pode ter no risco cardiovascular.

Secundário:

Demonstrar os benefícios de uma dieta vegetariana e seus impactos positivos na prevenção contra riscos cardiovasculares.

MÉTODOS:

Realizamos uma revisão sistemática de literatura, sobre os benefícios da dieta vegetariana e sua relação com o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares, através de um comparativo com a dieta onívora.

A busca por artigos científicos foi feita nas plataformas PubMed, SCIELO e BVSalud, com os seguintes descritores: “dieta vegetariana”, “dieta onívora” e “risco cardiovascular”. Foram utilizados os seguintes filtros: artigos com menos de trinta e dois desde a data da publicação, nas línguas Português, Inglês e Espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos com data de publicação superior aos 32 últimos anos e artigos que não respondessem ao tema. Dessa pesquisa foram selecionados 16 artigos que respondem ao tema proposto.

Além da busca em bases de dados, foram utilizadas diretrizes do Ministério da Saúde, da

American Heart Association, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Revista Espanhola de Nutrição Humana e plataforma online da editora Realize, totalizando, no final, 22 materiais de pesquisa.

INTRODUÇÃO:

A dieta vegetariana é caracterizada pelo consumo exclusivo de alimentos de origem vegetal, com total abstenção do consumo de carnes e qualquer outro produto de origem animal. Dentro desta nomenclatura, existem algumas subclassificações que geram confusão. Todos os que seguem o padrão alimentar vegetariano não consomem a carne propriamente dita, mas dependendo do consumo de determinados derivados utilizamos diferentes nomenclaturas. Dentre elas, encontram-se os termos: ovo-lacto vegetariano, aquele que não consome a carne e seus derivados, mas utiliza ovos, leite e laticínios na sua alimentação. Lactovegetariano: aquele que inclui leite e laticínios na sua alimentação. Ovo-vegetarianos, que não consomem nenhum tipo de carne e lácteos, mas consomem ovos. Vegetariano estrito: aquele que exclui o consumo de qualquer produto de origem animal, utilizando em sua dieta, única e exclusivamente, alimentos de origem vegetal. Por convenção, hoje em dia o termo vegetariano inclui os três ditos anteriormente. Já o veganismo entra em uma outra classificação que diz respeito a um estilo de vida que vai além da alimentação, excluindo roupas, cosméticos e utensílios que envolvam animais.

Pesquisa do IBOPE inteligência (1) de 2018 demonstrou que 14% da sociedade brasileira se declara vegetariana, um crescimento de 75% em relação à 2012, além de demonstrar que a procura por alimentos veganos pela população em geral tem sofrido um crescimento rápido. Este salto reflete tendências na busca por uma alimentação mais saudável, sustentável e ética. Tal reconhecimento é cada vez maior, tendo em vista a manifestação de grandes organizações como a OMS, da conscientização sobre o impacto negativo da pecuária. Além disso, também é notável o investimento crescente de empresas no setor de proteínas vegetais e de substitutos às carnes, leites e ovos. (1)

As práticas alimentares estão diretamente relacionadas ao padrão de vida de uma sociedade e, com isso, a prevalência de determinadas doenças. Indubitavelmente a mudança de tais práticas envolve a mudança também do desenvolvimento destas.

Padrões alimentares têm sido relacionados com doenças cardiovasculares por muitos anos. Já foi demonstrado que fatores dietéticos assim como outros hábitos de um estilo de vida saudável podem contribuir largamente para reduzir ambas incidência e mortalidade associada ao sistema cardiovascular (2)

Apesar disso, planos dietéticos não são abordados suficientemente pelos profissionais da saúde durante as consultas com seus pacientes, provavelmente pela sua incompreensão a respeito do melhor padrão a ser seguido. O seu valor vai além dos macros e micronutrientes ingeridos individualmente pois essa perspectiva não considera a interação sinérgica que os alimentos têm. Isso significa que um padrão alimentar é importante e pode funcionar como um alvo de tratamento e prevenção. (2)

RESULTADOS:

Evidências clínicas e epidemiológicas demonstraram que pessoas adeptas à dieta vegetariana em comparação a pessoas onívoras possuem menores índices de pressão arterial (entre 5 mmHg e 10 mmHg), 24% menor taxa de mortalidade por doenças cardíacas isquêmicas (que poderia ser explicado pelos menores níveis de colesterol) e redução da estenose coronariana secundária à aterosclerose, com conseqüente redução da angina nos pacientes que adotaram essa dieta. Além disso, também foi possível encontrar a sua relação com a redução do risco para Diabetes Mellitus tipo 2. (3)

Foi possível perceber níveis menores dos fatores de risco cardiovasculares nos pacientes vegetarianos em comparação aos que seguem uma dieta onívora: índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, LDL-colesterol, Apolipoproteína b, glicemia e hemoglobina glicada ($p < 0,05$). Ademais, a proporção da quantidade de pessoas com síndrome metabólica foi maior entre os onívoros do que entre os vegetarianos. (4)

Indivíduos saudáveis que seguem hábitos alimentares vegetarianos em comparação a uma dieta onívora, associaram-se com menor incidência de síndrome metabólica. (4)

Comumente, os pacientes adeptos à dieta vegetariana possuem índices de massa corporal mais satisfatórios, melhor perfil cardiovascular, lipídico e melhor controle glicêmico e tensional. Além disso, devido à retirada dos resíduos de quilomícrons da circulação, também há relação com a atenuação de mecanismos aterogênicos, com conseqüente redução do estado inflamatório e oxidativo, assim como também da microbiota intestinal. Tais efeitos benéficos ditos anteriormente podem ser alcançados através de um programa alimentar diversificado, podendo incluir a suplementação de vitaminas e minerais, de acordo com a necessidade de cada indivíduo. Além disso, a dieta vegetariana sempre será considerada benéfica quando feita de forma equilibrada, tendo como pilar alimentos saudáveis e baixo consumo de alimentos industrializados, ultra processados e ricos em aditivos químicos, açúcares em diversas apresentações e gorduras trans e saturadas. (4)

Em relação à hemoglobina e ao hematócrito, estudo realizado na Universidade Peruana União mostrou que a maioria dos entrevistados estão nas faixas normais dessas variáveis e pessoas que mantêm uma dieta vegetariana não apresentam deficiência nos níveis de hematócrito e hemoglobina, e tendem a ter um nível nutricional melhor quando comparado ao de pessoas onívoras. (5)

Estudo realizado pela revista espanhola de nutrição humana e dietética incluiu onze diretrizes sobre alimentação saudável com ilustrações para a população vegetariana de todo o mundo. Demonstrou que a indicação de consumo diário de grãos, legumes, frutas, produtos de soja e castanhas foi consistente em todas as ilustrações incluídas (6) Teixeira et al. em um estudo avaliando 134 onívoros e 67 vegetarianos, comparados igualmente por idade e sexo, identificou níveis reduzidos de índice de massa corporal, circunferência da cintura e razão cintura/quadril nos pacientes que adotam a dieta vegetariana de ambos os sexos, com conseqüente redução do risco cardiovascular. (7) Duas revisões bibliográficas avaliaram dietas distintas e demonstraram que hábitos alimentares baseados em alimentos de origem vegetal, com alto teor de fibras como

legumes, frutas, vegetais, cereais e grãos integrais, são inversamente relacionadas ao índice de massa corporal, obesidade e sobrepeso. (7)

Em arquivos brasileiros de cardiologia, podemos encontrar a forte relação entre o padrão alimentar vegetariano e a redução da incidência da síndrome metabólica e dos fatores de risco de doenças cardiovasculares calculados pelo escore de framingham em paralelo à hábitos alimentares onívoros, estudada em pacientes que consumiam no mínimo 4 porções de carne semanalmente. (8)

Uma revisão de literatura realizada por Da Costa R, demonstrou que a dieta vegetariana proporciona mudanças positivas em critérios clínicos e em padrões de algumas doenças, particularmente as comorbidades cardiovasculares associadas a dislipidemias. Houve redução do consumo de proteínas de origem animal e aumento do consumo de hortaliças, cereais integrais, leguminosas e oleaginosas no consumo alimentar dos pacientes abordados. (9)

Há evidências de que a dieta vegetariana, quando bem orientada, é o meio mais eficiente para o controle do IMC e do perfil lipídico plasmático, além de reduzir a prevalência de doenças como a hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Ademais, foi percebida a melhora também em fenômenos de sensibilização insulínica, assim como melhores taxas de diabetes e prevenção do câncer. (10)

Em relação à saúde no geral, uma dieta a base de vegetais é extremamente favorável. As principais doenças da civilização ocidental, incluindo as cardíacas e degenerativas, o câncer, a obesidade e o diabetes, estão diretamente conectadas ao consumo excessivo de gordura. É importante lembrar que toda carne contém gordura, mesmo as conhecidas como “carnes magras”. Além disso, elas possuem também grandes quantidades de aditivos químicos como hormônios, conservantes, nitratos e nitritos etc., todos prejudiciais à saúde. Ademais, é importante lembrar também da associação do seu consumo com outros eventos, como a doença da vaca louca. (11)

Uma meta-análise realizada com 5 estudos prospectivos comparou as taxas de mortalidade por doenças comuns encontradas em grupos vegetarianos e grupos não vegetarianos com estilos de vida semelhantes. Foi encontrada a redução de 24% na taxa de mortalidade por doença isquêmica cardíaca em vegetarianos do que em não vegetarianos. Essa redução foi maior em pacientes mais novos que seguiram sua dieta atual por mais de 5 anos. Ademais, demonstrou-se que, em comparação às pessoas que consomem carne regularmente, a mortalidade por doença cardíaca isquêmica reduziu 20% em comparação aos que consomem carne regularmente, 34% nos pacientes que não consomem carne, mas consomem peixe, 34% em ovolactovegetarianos e 26% nos veganos. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre vegetarianos e não vegetarianos na mortalidade por doença cerebrovascular, câncer de estômago, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama ou câncer de próstata. (12)

Revisão de literatura realizada em 2003 apresentou 3 modelos que retratam os riscos e benefícios da saúde da população de dietas vegetarianas e à base de carne. O estudo demonstrou a evolução da compreensão científica a respeito das repercussões da dieta vegetariana sobre saúde humana no mundo. Tais avanços científicos podem ter resultado em uma mudança de padrões. Os hábitos alimentares baseados em alimentos vegetais bem equilibrados, são vistos mais como um fator de melhoria da saúde do que como causador de doenças em comparação a dietas à base de

carne. (13)

No contexto de dietas baseadas em plantas, podemos ainda incluir a dieta denominada Mediterrânea em sua comparação. É o termo utilizado para descrever os hábitos alimentares tradicionais dos moradores de países do Mediterrâneo durante a década de 1960. Ela é caracterizada pelo predomínio de alimentos derivados de plantas (frutas, legumes, pães, outras formas de cereais, feijões, nozes e sementes), o azeite de oliva como a principal fonte de gordura, quantidades moderadas de produtos lácteos (principalmente queijo e iogurte), quantidades de peixe e carne de baixo a moderado. Diversos estudos em diferentes populações demonstraram benefício dos principais componentes da dieta mediterrânea sobre a ocorrência de doenças cardiovasculares e crônicas degenerativas. Estudo de meta-análise revelou, em uma população de mais de 2 milhões de pessoas, que uma adesão rigorosa a um padrão alimentar mediterrâneo está associada a uma melhora significativa no estado de saúde, como visto por uma redução significativa da mortalidade geral (10%) e incidência e/ou mortalidade por doenças cardiovasculares (9 %). (22)

Em relação a dieta ovolactovegetariana, apesar de grande parte das evidências demonstrarem o seu benefício sobre o risco cardiovascular, estudo de coorte transversal sugere que, quando o estilo de vida e o consumo calórico total são semelhantes, não há diferenças significativas no estado nutricional e nos indicadores antropométricos de risco cardiovascular. (7)

DISCUSSÃO:

Razões para a adesão a dieta vegetariana:

Nos últimos anos, a escolha pela dieta vegetariana se popularizou e há inúmeras razões para esse fato, dentre as quais podemos destacar preocupações relacionadas à saúde, questões ambientais e a empatia com o sofrimento animal.

Nos aspectos referentes à saúde, a dieta vegetariana tende a ser mais saudável do que as dietas que incluem alimentos derivados de animais pois possui menores níveis de gordura saturada e reduz os níveis circulantes de insulina IGF-1 e maior teor de fibras e compostos bioativos, que reduzem o estresse oxidativo e radicais livres, contribuindo para a redução do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, como as doenças coronarianas e alguns cânceres. (11)

Os progressos nos estudos nutricionais das últimas décadas alteraram o entendimento dos cientistas a respeito do reforço das dietas vegetarianas para a saúde humana e doenças. Hábitos alimentares com base nos alimentos vegetais, como dietas vegetarianas bem equilibradas, previnem déficits nutricionais, assim como doenças crônicas associadas à dieta. Todavia, dietas vegetarianas restritivas ou desequilibradas podem ocasionar a deficiência de nutrientes, especialmente em quadros de elevado consumo energético e demanda metabólica. Como algumas dietas Plant Based são mais saudáveis do que as baseadas em produtos de origem animal, cria-se uma dicotomia a respeito das recomendações alimentares para prevenção de doenças. (13)

A dieta vegetariana tem sido propagada por séculos. Ao decorrer da história, renomados cientistas, médicos e estudiosos aderiram aos hábitos alimentares vegetarianos respaldados em diferentes princípios. O fato de o número de vegetarianos estar em constante ascensão, confere aos

profissionais da saúde, especialmente os nutricionistas, a obrigação de dominar as bases do padrão alimentar vegetariano na promessa de que, baseado em evidências científicas, eles possam orientar corretamente sua conduta relativa a essa dieta, assim como ajustá-la às demandas nutricionais do paciente. (14)

O risco cardiovascular:

As doenças cardíacas constituem as principais causas de morte no mundo nos últimos 20 anos. Contudo, as taxas têm aumentado exponencialmente. O número de mortes por doenças cardíacas aumentou em mais de 2 milhões desde o ano 2000 para quase 9 milhões em 2019. Essa afecção agora representa 16% do total de mortes por todas as causas, segundo a OMS (16). Com isso, fortalecer a sua prevenção e gestão continua a ser uma prioridade. Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, é importante destacar a diabetes mellitus, as dislipidemias, o sedentarismo, o consumo de álcool, drogas e tabaco e a obesidade. Em indivíduos obesos podemos observar o acréscimo que células inflamatórias, a diminuição da eficácia do sistema imune e o aumento de agentes trombogênicos. (15)

Metabolismo lipídico:

A dislipidemia é um importante fator de risco cardiovascular devido ao desenvolvimento de lesão vascular e consequente aterosclerose. A função do colesterol total na formação da placa de atheroma, especialmente o que faz parte das partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), o LDL-C, foi descoberta em diversos trabalhos experimentais e observacionais das últimas décadas em populações distintas. Os primeiros estudos associaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). A grande relação entre a DAC e o colesterol total retrata a associação entre LDL-C e DAC. Isso ocorre, pois, o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total. Estudos renomados apresentaram o surgimento de DAC nos pacientes inicialmente saudáveis com níveis maiores de colesterol total ou LDL-C (17).

Comparada com uma dieta onívora, a dieta vegetariana é rica em fibras, magnésio, ferro 3+, ácido fólico, vitaminas C e E, ômega-6, ácidos graxos poli-insaturados, fitoquímicos e antioxidantes, e tende a ter consumo reduzido de colesterol, gordura total e ácidos graxos saturados, sódio, ferro 2+, zinco, vitaminas A, B12, vitamina D e, especialmente, ômega 3. Estudos demonstraram que as dietas vegetarianas estão associadas a menores índices de pressão arterial, menor mortalidade por doenças cardíacas isquêmicas, doenças circulatórias e doenças cerebrovasculares. Já em relação ao efeito da dieta vegetariana nas concentrações de lipídios séricos, diversos estudos atestaram que vegetarianos têm concentrações significativamente menores de colesterol total, LDL-C e triglicérides comparados com onívoros. Entretanto, ensaios clínicos randomizados têm encontrado resultados divergentes, especialmente quando diz respeito às lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e aos triglicérides. Alguns estudos indicaram que as dietas vegetarianas podem reduzir o HDL-C e aumentar o TG em comparação aos onívoros. Em contrapartida, esses resultados não foram encontrados em outros estudos. (18). Quando mal conduzida, a dieta vegetariana pode conter níveis elevados de carboidrato simples, contribuindo para o aumento de triglicérides, além do alto consumo de produtos industrializados ultraprocessados substitutos da carne, ricos em gordura saturada, que elevam os níveis de LDL.

Já em relação à proteção cardiovascular, a ingestão de ácidos graxos saturados não pode exceder de 10% da dieta por dia e os poli-insaturados devem ter preferência. Foi demonstrado que a substituição da gordura saturada por óleos vegetais ricos em gorduras poli-insaturadas gera um impacto significativo na prevenção de doenças cardíacas, em especial na redução dos níveis de LDL-C com diminuição de 10% do risco cardiovascular comparado com o efeito das estatinas (19).

As principais fontes de gordura saturada vêm dos derivados animais e da carne. Todavia, a falta de ingestão desses produtos pode ser uma vantagem para prevenir as doenças cardiovasculares. Quando as maiores fontes de proteína mudam da carne vermelha para sementes e frutos do mar, a gordura saturada, o ferro heme e o sódio reduzem, enquanto os níveis de gordura poli-insaturada aumentam.

Entretanto, uma dieta baseada em plantas é rica em fibras e em muitos fitoquímicos que são capazes de reduzir a absorção intestinal de moléculas de colesterol. Junto com esses fitoquímicos existem os fitosteróis, esses que têm sido relacionados com a redução dos níveis de LDL-C em uma porcentagem de 10% quando ingeridos por volta de duas vezes por dia, em adição a redução que já pode ser alcançada com uma dieta pobre em gordura. O consumo de fitoesteróis pelos vegetarianos é quase duas vezes maior do que em onívoros, contendo cerca de 200-400 mg/dia. Esses efeitos podem ser alcançados pelo consumo de leguminosas como a soja, cereais integrais e hortaliças. (2)

Assim, os níveis de LDL-C exibem ligação direta com o risco do desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Não existe um valor normal de LDL-C, mas níveis ótimos que devem ser objetivados, estes que, quando maiores, as intervenções já mostram benefícios. Valores de LDL-C maiores de 100 mg/dl parecem estar ligados a um risco elevado de desenvolver eventos ateroscleróticos. Já valores inferiores a 100 mg/dL são valores desejados para a maioria dos pacientes com risco cardiovascular elevado. Todavia, tais valores não excluem esse risco. Como as doenças cardiovasculares ateroscleróticas tem etiologia multifatorial, a existência de fatores de risco adicionais (tais quais a diabetes mellitus, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica e a história familiar) são considerados tão significativos quanto os valores de LDL-C ou de colesterol total. Dessa forma, como a adesão a uma dieta vegetariana é motivo também de redução da incidência dos fatores de risco ditos anteriormente, faz-se clara sua relação com a redução do desenvolvimento de DAC e, conseqüente, risco cardiovascular. (17)

HDL

No que se refere às lipoproteínas de alta densidade (HDL), evidências epidemiológicas categóricas mostraram que valores reduzidos de colesterol na partícula de HDL-C tem relação com o aumento do risco de morbi mortalidade por DAC. Em contrapartida, valores aumentados de HDL-C se relacionaram a menor risco de morbi mortalidade por DAC, sem aumentar o risco de morte por outras causas. (17)

Assim, pode-se subentender que os níveis plasmáticos de HDL-C são inversamente relacionados ao risco de eventos cardiovasculares. Tal fato pode ser explicado pela sua função, que é a esterificação do colesterol e o seu transporte dos tecidos para o fígado, permitindo a eliminação

do colesterol.

Acerca do HDL-C, os resultados dos estudos possuem divergências. Alguns chegaram à conclusão que as dietas vegetarianas são responsáveis pela redução dos níveis de HDL-C plasmáticos, mas em outros não houve evidência que essa concentração sofreu alteração entre vegetarianos e onívoros. (2)

Em um ensaio clínico randomizado realizado com pacientes adeptos à dieta vegetariana por pelo menos um ano e que consomem baixa quantidade de gordura (cerca de 7 a 15% do valor calórico diário total), os valores de HDL-C tendem a aumentar, o que é um fator de proteção para os riscos cardiovasculares. (20)

O aumento do HDL-C plasmático vem das gorduras saturadas principalmente, mas também das gorduras poli-insaturadas. A mudança na quantidade da ingestão desses itens em uma dieta vegetariana leva em consideração também as diferentes vertentes do vegetarianismo, tendo em vista o veganismo e o ovo-lacto vegetarianismo. Os ovo-lacto vegetarianos excluem de sua dieta todo tipo de carne, mas consomem ovos, leite e derivados, que são ricos em gordura saturada, ao passo que os vegetarianos estritos se alimentam exclusivamente de produtos de origem vegetal. Dessa forma, é possível observar a diferença nos níveis do HDL-C entre eles, sendo os níveis mais baixos encontrados entre os vegetarianos estritos. Além disso, é importante lembrar que a genética também é um fator de extrema interferência nas variações dos valores de HDL-C. Por fim, também foi demonstrado que a baixa quantidade de HDL pela redução na ingestão de gordura não tem relação com a redução do risco cardiovascular. (2)

Triglicerídeos

Apesar de as evidências serem menos expressivas, a elevação de triglicerídeos também se associa ao risco de DAC. Duas meta-análises do final da década de 1990 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicerídeos com DAC (17)

Já é de conhecimento prévio que os níveis de triglicerídeos séricos representam um biomarcador importante do desenvolvimento do risco cardiovascular. Apesar de ainda estar sob análise em estudos, consta que as lipoproteínas ricas em triglicerídeos também auxiliam no desenvolvimento da aterosclerose, assim como o colesterol LDL. Em relação a isso, é importante atentar-se quando inserido em hábitos alimentares vegetarianos que, apesar da diminuição da ingestão de gordura saturada contribuir para o controle dos valores de triglicerídeos, o aumento no consumo de carboidratos está interligado ao seu aumento. (2)

Em relação aos estudos sobre os valores encontrados de triglicerídeos séricos dependendo do tipo de dieta, houve divergências nos resultados. Em alguns deles foi encontrado níveis elevados, mas pode ter decorrido de uma alta ingestão de carboidratos refinados, frutose ou gordura saturada. Tal acontecimento foi percebido principalmente em dietas ovo-lacto vegetarianas. Indubitavelmente, os valores encontrados de triglicerídeos plasmáticos em pacientes vegetarianos e não vegetarianos são conflitantes. Apesar disso, foram demonstrados benefícios em adotar a dieta baseada em plantas sobre as lipoproteínas ricas em triglicerídeos. No metabolismo lipídico, a etapa inicial seguinte a absorção da gordura é a produção de duas lipoproteínas ricas em triglicerídeos: os quilomícrons e a lipoproteína de baixa densidade (VLDL). A degradação dessas lipoproteínas

gera a formação de partículas potencialmente aterogênicas, que geram a formação das ditas placas de ateroma por diversos mecanismos. Tais partículas são fagocitadas por células do sistema imune denominadas macrófagos que induzem a formação das chamadas “células espumosas”. Ademais, também ocorre lesão endotelial, provocando falha na vasodilatação própria do vaso, estimula a lise celular por apoptose, aumenta a proliferação de células musculares lisas e agregação plaquetária. (2)

A metabolização dos quilomícrons plasmáticos restantes é feita de forma mais eficaz entre os vegetarianos, tanto estritos quanto ovo-lacto-vegetarianos. Tal fato traduz uma repercussão positiva na homeostase do colesterol e na prevenção da aterosclerose (2).

É de crescente reconhecimento os benefícios da dieta vegetariana sobre a prevenção do risco cardiovascular. As dietas a base de plantas compreendem um modelo de dieta mediterrânea, nórdica, a dieta DASH (dietary approaches to stop hypertension) e a do portfólio, assim como as veganas e vegetarianas. Essas, no geral, foram relacionadas com a redução de fatores de risco desencadeantes de doenças cardiovasculares, assim como a redução do LDL-C sérico. Tais dietas são importantes não só no manuseio e prevenção de doenças cardiovasculares, mas também para auxiliar na diminuição da repercussão das seleções alimentares na destruição do meio ambiente. Dessa forma, os prós de uma dieta a base de plantas para o bom estado cardiovascular, assim como um modelo alimentar saudável e sustentável são fortemente aconselhados por diversos guias alimentares e diretrizes de condutas clínicas. (21)

Como que a dieta vegetariana ajuda na redução do risco:

Existem inúmeras indicações e evidências de que a dieta tem ligação direta com a provocação de doenças crônicas. Porém, ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos de ação, especialmente em relação ao risco cardiovascular.

A ligação entre o elevado consumo de frutas e vegetais e a redução do risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis é relatada em diversos estudos epidemiológicos. Existem inúmeros motivos capazes de explicar esta associação. O principal deles decorre do fato de serem uma fonte rica em uma variedade de nutrientes, abrangendo vitaminas, minerais, fibras e diversos grupos de componentes biológicos ativos, estes que realizam importantes ações no nosso metabolismo, como a criação e ativação de enzimas responsáveis por processos de detoxificação, ativação do sistema imune, controle de processos trombogênicos, modulação do metabolismo lipídico e hormonal, menores valores pressóricos, efeitos antioxidantes e antibacterianos, ação antiviral e que também ajudam a prevenir o desenvolvimento de doenças em potencial (7).

CONCLUSÕES:

Devido aos diversos indicadores que ratificam a ação positiva e benéfica que hábitos alimentares vegetarianos possuem na saúde dos indivíduos, intelectuais e especialistas da área da saúde tem o dever de orientar de forma mais ativa esse tipo de alimentação. Dessa forma, seria possível o auxílio na redução dos riscos cardiovasculares dos pacientes com consequente controle

e prevenção de doenças cardiovasculares.

Ainda que a mudança na dieta habitual seja uma grande dificuldade, é extremamente importante apresentar os benefícios da alimentação com mais produtos de origem vegetal e menos alimentos de fontes animais para o controle e prevenção dos fatores de risco cardiovascular.

A dieta vegetariana estrita foi associada com menores taxas de fatores de risco cardiovasculares, menores escores de framingham e menores porcentagens de pessoas com síndrome metabólica. (4)

Por via de regra, os hábitos alimentares vegetarianos são tidos como saudáveis e relacionados à redução do risco de desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Ainda assim, nem todas as variedades de dietas vegetarianas podem promover os mesmos impactos na saúde. Com isso, é interessante sempre estudar os diferentes tipos de vegetarianismo de forma separada para entender melhor seus efeitos sobre a saúde. (7)

REFERÊNCIAS:

1. PESQUISA DE OPINIÃO PÚBLICA SOBRE VEGETARIANISMO BRASIL ABRIL DE 2018 JOB0416 [Internet]. Available from: https://www.svb.org.br/images/Documentos/JOB_0416_VEGETARIANISMO.pdf
2. Lé AM, Leite L, Gonçalves L. The Impact of a Vegetarian Diet in Cardiovascular Risk. *Medicina Interna* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jun 22];27(1):36–45. Available from: http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2020000100011&lang=pt
3. Teixeira R de CM de A, Molina M del CB, Zandonade E, Mill JG. Risco cardiovascular em vegetarianos e onívoros: um estudo comparativo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007 Oct;89(4).
4. Navarro JCA, Antoniazzi L, Oki AM, Bonfim MC, Hong V, Bortolotto LA, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Framingham Risk Score in Apparently Healthy Vegetarian and Omnivorous Men. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jun 22];110:430–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ZC63GxSrtTKRmqChgFGPqJK/?lang=en>
5. Yalle-Herencia O, Larico-Ayma G, Boeira-De Sousa G, Marcos-Carbajal P, Yalle-Herencia O, Larico-Ayma G, et al. Influencia de la dieta vegetariana y carnívora en relación a la hemoglobina y hematocrito. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 13];20(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200010#B6
6. Gai Costantino C, Morales Morante LF. Vegetarian dietary guidelines: a comparative dietetic and communicational analysis of eleven international pictorial representations. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2020 Jul 16;24(2):120.
7. Fernandes Dourado K, Campos F de AC e S, Flores Rojas H, Simões SK dos S, Pereira de Siqueira L. Estado nutricional, estilo de vida e risco cardiovascular de ovolactovegetarianos e onívoros. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* [Internet]. 2010 Sep 1;60(3):220–6. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222010000300002

8. Navarro JCA, Antoniazzi L, Oki AM, Bonfim MC, Hong V, Bortolotto LA, et al. Prevalência de síndrome metabólica e escore de Framingham em homens vegetarianos e onívoros aparentemente saudáveis. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(5):430-437
9. Da Costa R, Orientador P, Davidson E, Nascimento S. EFEITOS DE UMA DIETA VEGETARIANA NO PERFIL LIPÍDICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES, UMA REVISÃO DA LITERATURA [Internet]. Available from: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD4_SA6_ID74_29032018134946.pdf
10. Pilis W, Stec K, Zych M, Pilis A. Health benefits and risk associated with adopting a vegetarian diet. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* [Internet]. 2014;65(1):9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964573/>
11. Melina V, Davis B, Harrison V. A dieta saudável dos vegetais: o guia completo para uma nova alimentação. Rio de Janeiro: Campus; 1998.
12. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby N, Beral V, Reeves G, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl): 516S-524S.
13. Sabaté J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):502S-507S.
14. Couceiro P, Slywitch E, Lenz F. Padrão alimentar da dieta vegetariana Eating pattern of vegetarian diet. 2008;6(3):365–73. Available from: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/518-v6n3aRW518portp365-73.pdf>
15. Fonseca FAH, Izar MC de O. Prevalence of Metabolic Syndrome and Framingham Risk Score in Vegetarian and Omnivorous Apparently Healthy Men. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2018;
16. World Health Organization. The Top 10 Causes of Death [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA CONJUNTA No 8, de 30 de julho [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas_pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-08-2019-pcdt-dislipidemia_.pdf
18. Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association.* 2015 Oct 27;4(10).
19. Kahleova H, Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients.* 2017 Aug 9;9(8):848.
20. Wright N, Wilson L, Smith M, Duncan B, McHugh P. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutrition & diabetes* [Internet]. 2017;7(3):e256. Available from: <https://www>

[ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319109](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319109)

21. Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 1;12(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551487/>
22. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, et al. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 13];137(11):1103–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483085>

O USO DE TERAPIA IMUNOBiolÓGICA NA RINOSSINUSITE CRÔNICA

THE USE OF IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY FOR CHRONIC RHINOSINUSITIS

Maria C. R. Charry¹; Anielle Pina-Costa², Edna P. C. Ramirez³

¹ Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. maria.charry1@hotmail.com
² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. ³ Médica otorrinolaringologista e Mestre em ciências médicas pela UFF – Universidade Federal Fluminense.

RESUMO:

Introdução: A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória da mucosa nasal e dos seios paranasais com duração maior que 12 semanas. Após o tratamento, um número significativo de pacientes apresenta controle das manifestações clínicas, entretanto, uma parcela não alcança o controle desejado. Dessa forma, os imunobiológicos surgem como alternativa de tratamento nos casos em que o tratamento tradicional tem insucesso no controle da doença. **Objetivo:** Discutir o uso de imunobiológicos no tratamento da rinossinusite crônica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada nas bases de dados do EBSCOhost e MEDLINE/Pubmed®, entre janeiro de 2020 até junho de 2022, utilizando o descritor no idioma inglês: “treatment of chronic rhinosinusitis”. A busca resultou em 3.270 artigos publicados com preferência no período de 2017 a 2022, sendo selecionados sete artigos que apresentaram compatibilidade com o tema. **Resultados:** Recentemente, os imunobiológicos vem ganhando espaço na otorrinolaringologia, em especial nos pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasal do tipo 2. A terapia acarretou melhora em diversos parâmetros, dentre eles a redução de pólipos, redução da eosinofilia local na citologia nasal, melhora na qualidade de vida e da função olfativa. **Conclusões:** O uso de imunobiológicos não é indicado em todos os casos de RSC, todavia, quando bem empregado apresenta resultados positivos que se sobrepõem aos efeitos adversos e colaterais encontrados. Apesar disso, deve-se levar em conta que o tratamento não é curativo e o alto custo limita o seu acesso. **Descritores:** Rinite, Sinusite, Tratamento Biológico, Doença Crônica, Qualidade de Vida

ABSTRACT:

Introduction: Chronic rhinosinusitis is an inflammatory disease of the nasal mucosa and paranasal sinuses with duration longer than 12 weeks. After the treatment, a significant number of patients control the symptoms, however, some can't achieve the desire control. Thus, the biologics raise as an alternative treatment for cases with no control of symptoms after traditional treatment. **Aims:** To discuss the use of biologics for chronic rhinosinusitis **Methods:**

A literature review was carried out in EBSCOhost and MEDLINE/Pubmed from January 2020 to June 2022. Search term included keyword “treatment of chronic rhinosinusitis”. The search found 3.270 articles published between 2017 and 2022, seven articles with theme compatibility were selected. **Results:** Recently, biologics has been gaining ground in otorhinolaryngology, especially in patients with type 2 of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. The therapy resulted in improvement in several parameters, among them the reduction of polyps, reduction of local eosinophilia on nasal cytology, improvement in quality of life and olfactory function. **Conclusions:** The use of biologicals is not indicated in all cases of chronic rhinosinusitis, however, when properly used, it presents positive results that overcome the adverse e collateral effects. Despite this, it must be considered that the treatment is not curative, and the high-cost limits its access. **Keywords:** Rhinitis, Sinusitis, Biological Treatment, Chronic Disease, Quality of Life

INTRODUÇÃO:

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória da mucosa nasal e dos seios paranasais com duração maior que 12 semanas. O seu diagnóstico é clínico e consiste na presença de dois ou mais sintomas nasossinusais, sendo pelo menos um a obstrução e congestão nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor ou pressão facial, hiposmia ou anosmia e tosse.^{1,2} A RSC pode estar acompanhada de alergia, polipose nasossinusal e disfunção vasomotora da mucosa.²

A rinossinusite crônica é classificada fenotipicamente em rinossinusite crônica com polipose nasossinusal (RSCcPN) e rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal (RSCsPN).^{3,4} A presença de pólipos nasais tem sido associada a um quadro de difícil controle quando comparado aos casos sem pólipos nasais. Tais resultados, podem ser explicados pela diferença do processo inflamatório entre as duas doenças, corroborando com a presença de mais de uma via inflamatória.⁵

Os agentes microbianos relacionados à rinossinusite crônica não explicam a diversidade do processo inflamatório encontrado nas diferentes apresentações clínicas da doença. As teorias microbianas explicam variedades da doença, entretanto, a forma idiopática continua sendo um desafio. De forma geral, a fisiopatologia da rinossinusite crônica envolve o tecido epitelial nasal que não exerce de maneira satisfatória a sua função de barreira fisiológica, permitindo que uma lesão tecidual ative a resposta imune local.⁵

As opções terapêuticas incluem o uso de corticosteroides, antileucotrienos, dessensibilização à aspirina, anti-histamínicos, descongestionantes nasais, irrigação nasal com solução salina e tratamento cirúrgico. Além disso, deve ser avaliada a necessidade da associação com antibióticos e antifúngicos.^{2,5} Após o tratamento, um número significativo de pacientes apresenta controle das manifestações clínicas, entretanto, uma parcela não alcança o controle desejado.³

Tendo em vista que a rinossinusite crônica é uma doença complexa que afeta a qualidade de vida de parte significativa da população e que uma porcentagem de pacientes não responde ao tratamento convencional de forma satisfatória, os imunobiológicos surgem como uma opção promissora no tratamento da doença.³

OBJETIVO:

Apresentar e discutir o uso de imunobiológicos no tratamento da rinosinusite crônica.

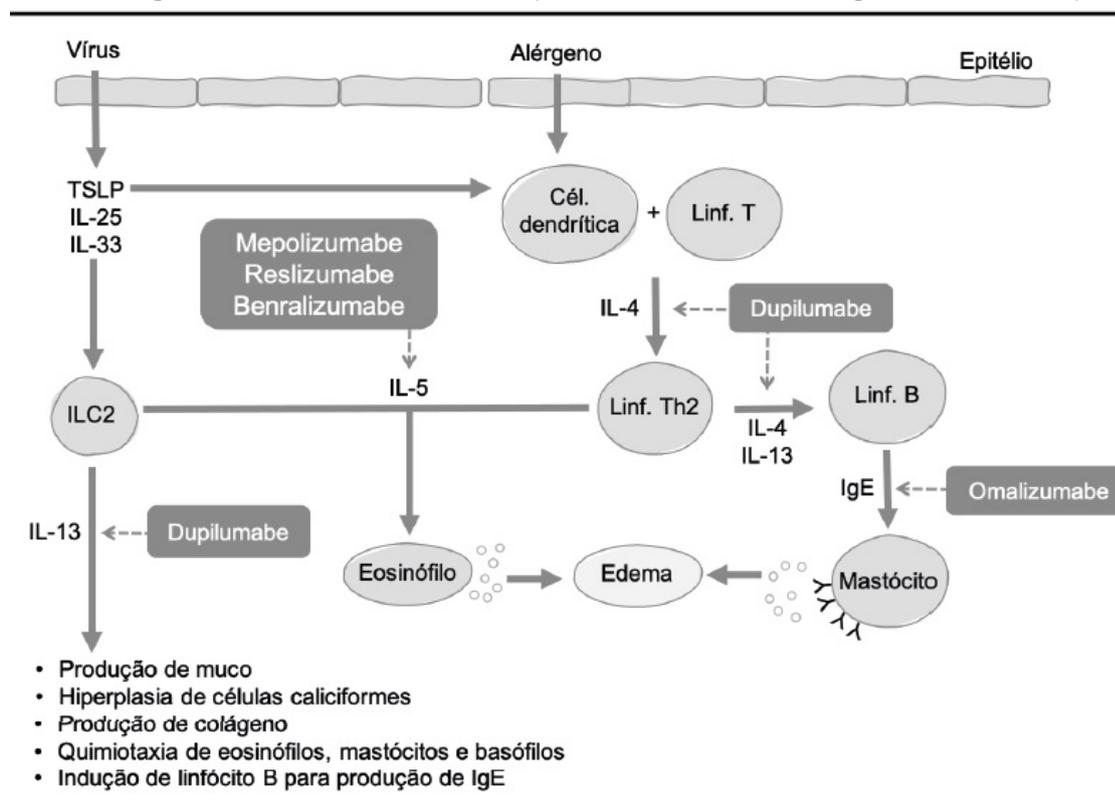
MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada na base de dados do EBSCOhost e MEDLINE/Pubmed®, entre janeiro de 2020 até junho de 2022, utilizando o descritor no idioma inglês: “treatment of chronic rhinosinusitis”. A busca resultou em 3270 artigos publicados entre 2017 e 2022, sendo selecionados sete artigos que apresentaram compatibilidade com o tema. Na seleção das publicações não houve restrição quanto ao idioma. Foram excluídos textos incompletos e não gratuitos. Para complementação bibliográfica foram utilizadas publicações da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF), Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, International Forum of Allergy&Rhinology e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

RESULTADOS:

Tendo como base os artigos selecionados na busca, os imunobiológicos que atuam na via inflamatória do tipo 2 podem ser classificados de acordo com seu local de ação em anticorpos monoclonais anti-IgE (Omalizumabe), anti-IL4 e IL-13 (Dupilumabe) e anti-IL5 (Mepolizumabe, Reslizumabe, Benralizumabe) ilustrada na Figura01.⁶ As moléculas já fazem parte da rotina de especialidades como a Reumatologia, Alergologia e Pneumologia. Recentemente, vem ganhando espaço na otorrinolaringologia, em especificamente nos pacientes com RSCcPN com resposta imune do tipo 2 (RSCcPNe). Seu uso em adultos (maiores de 18 anos) com RSCcPN já foi aprovado ou está em investigação no Canadá, Estados Unidos da América (EUA), União Europeia (UE) e Brasil.^{6,7}

Figura 01: Local de ação dos imunobiológicos na reação tipo 2



Fonte: ABORL-CCF⁶.

O Dupilumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para pacientes com RSCcPN pelas agências regulatórias dos EUA e Canadá, respectivamente em 2019 e 2020.^{6,8} O Dupilumab é um anticorpo monoclonal recombinante humano IgG4 que age no receptor alfa da interleucina-4 (anti-IL4R α), dessa forma, promove a inibição da sinalização IL-4/IL-13 e consequentemente a diminuição da resposta imune do tipo 2.^{6,9} É indicado no tratamento de RSCcPN, dermatite atópica e asma. Os potenciais efeitos adversos encontrados são a artralgia, efeitos oculares (conjuntivite e xeroftalmia), reação no local de aplicação, nasofaringite e alteração do quadro asmático.^{8,9}

No primeiro ano da aprovação do uso Dupilumabe para RSCcPN no Canadá, foi realizado um estudo retrospectivo durante um ano. De um total de 85 indivíduos que solicitaram cobertura pelo seguro de saúde, 42 tiveram seu pedido concedido e iniciaram a terapia sem arcar pelas despesas. Por conta do custo do tratamento, apenas um paciente que teve a cobertura negada decidiu pagar pela terapia. Todos os participantes escolheram receber a medicação para autoaplicação em seus domicílios. Foi evidenciado evolução positiva no Teste de Desfecho Nasossinusal 22 (SNOT-22), de 60.56 para 23.47 em 28 semanas.⁸

O Omalizumabe foi o primeiro imunobiológico aplicado em pacientes com doenças inflamatórias do tipo 2, sendo inicialmente utilizado para a terapia de asma alérgica moderada-persistente não controlada com corticosteroides inalatórios.⁶ É um anticorpo monoclonal humano que se liga seletivamente à imunoglobulina E (IgE), e assim, ao impedir a interação da IgE com os receptores Fc ϵ RI dos mastócitos e basófilos prejudica a ativação da cascata alérgica.¹⁰ Visto que o Omalizumabe não afeta os imunocomplexos IgE- Fc ϵ RI já formados, o início da atividade clínica

não é de imediato.⁶

Um estudo aberto de acompanhamento a longo prazo foi iniciado em 249 pacientes que completaram 24 semanas de Omalizumabe ou placebo. Na primeira etapa, durante 28 semanas os que receberam Omalizumabe continuaram o tratamento enquanto aqueles que receberam placebo iniciaram a administração de Omalizumabe. Após esse período, o tratamento foi interrompido e os pacientes foram acompanhados por 24 semanas. Após interrupção do medicamento houve piora gradual dos resultados do Escore de Pólipo Nasal e Escore de Congestão Nasal em ambos os grupos, apesar disso, mantiveram-se abaixo do ponto de corte inicial.¹¹

O Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que atua na interleucina-5 (IL-5) impedindo sua ligação à cadeia alfa dos receptores na superfície dos eosinófilos.^{12,13} Portanto, há prejuízo na sinalização IL-5 relacionada com o crescimento e diferenciação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. É indicado no tratamento de asma eosinofílica grave, granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA) e síndrome hipereosinofílica (SHE).¹²

Um estudo clínico duplo cego com grupo controle randomizado fase III, com 407 pacientes relata a relação do uso de Mepolizumabe com melhora dos sintomas em pacientes com RSCcPN. Os participantes possuíam eosinofilia sérica ≥ 150 céls/ μ L ou ≥ 300 céls/ μ L, sintomas nasais bilaterais graves decorrentes de pólipos nasais com indicação cirúrgica e história prévia de um ou mais cirurgias nasais nos últimos 10 anos com manutenção da terapia convencional durante oito semanas ou mais.⁷

O European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) propõe que pacientes com RSCcPN grave e asma ou pacientes com eosinofilia sérica > 300 células/ μ L possuem maiores chances de conter inflamação do tipo 2 e consequentemente de se beneficiar com os imunobiológicos com mecanismo de ação nessa via inflamatória.⁷ A eosinofilia desempenha um papel importante em comum na otite média eosinofílica (OME), RSCcPN e asma grave eosinofílica (AGE).¹³

Tendo em vista a associação fisiopatológica, foi realizado um estudo observacional retrospectivo sem fins lucrativos por seis meses em um total de oito pacientes com OME e AGE e/ou RSCcPN em tratamento com Mepolizumabe, Omalizumabe, Benralizumabe ou Dupilumabe. O estudo apontou que a terapia acarretou melhora em diversos parâmetros, dentre eles a redução de pólipos, redução da eosinofilia local na citologia nasal, melhora na qualidade de vida e da função olfativa.¹³

Entre 2018 e 2019 foi realizado um estudo clínico retrospectivo em 16 pacientes maiores de 18 anos classificados como dependentes de corticosteroide sistêmico (CS) com asma eosinofílica grave e RSCcPN. Os participantes receberam o tratamento com Mepolizumabe 100mg via subcutânea de 4 em 4 semanas durante 24 semanas. Após as duas primeiras doses um paciente apresentou artralgia e mal-estar, após a terceira dose foi retirado do estudo por conta do surgimento de febre, náusea e vômitos. Os demais pacientes completaram o estudo com redução da dose de CS, normalização da contagem de eosinófilos e melhora dos sintomas da RSCcPN.¹⁴

Segundo a ABORL-CCF, a terapia imunobiológica está indicada nos casos com a presença

obrigatória de RSCcPNe (Tabela 01) e RSC grave não controlada (Tabela 02). O Dupilumabe deve ser administrado por via subcutânea a cada duas semanas podendo ser feito em ambiente domiciliar. Enquanto o Omalizumabe deve ser administrado por via subcutânea a cada duas ou quatro semanas em ambiente hospitalar, a dose varia de acordo com a dosagem de IgE basal e peso do paciente.⁶

Tabela 01: Critérios clínicos e laboratoriais de RSCcPNe

Ao menos três dos critérios clínicos abaixo:

- História clínica: idade de início dos sintomas entre 30-50 anos
- Melhora olfativa importante com corticosteroide oral
- Asma de início na idade adulta
- Presença de intolerância pela aspirina ou anti-inflamatório não hormonal
- Presença de pólipos nasais bilaterais e de muco nasal espesso (mucina alérgica/eosinofílica), confirmados preferencialmente por endoscopia nasal

E Ao menos 1 biomarcador abaixo:

- Eosinofilia tecidual ≥ 10 células/campo de grande aumento
- Eosinofilia sérica ≥ 250 células/mcL
- IgE sérico total ≥ 100 UI/mL

Fonte: ABORL-CCF⁶.

A avaliação inicial da resposta clínica é realizada após quatro a seis meses de tratamento. É necessária a presença de ao menos dois critérios (Tabela 03) para se considerar como resposta clínica adequada. Se satisfatória, o medicamento é continuado e será reavaliado a cada seis meses. Se a resposta for insatisfatória, pode-se optar pelo uso de corticosteroide oral por um curto período de tempo ou procedimento cirúrgico, sem a interrupção do imunobiológico em ambas as situações. Na condição de não melhora após intervenção, o paciente é considerado como não respondedor e é indicada a troca do imunobiológico ou nova cirurgia.⁶

Tabela 02: Critérios para RSC grave não controlada

<p>Presença obrigatória do critério:</p> <ul style="list-style-type: none">• Persistência de sintomas após tratamento clínico e cirúrgico aprimorados <p>Associada à presença de ao menos três critérios clínicos abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Congestão nasal moderada a grave aferida por escala visual analógica (EVA) ≥ 5• Hiposmia grave ou anosmia aferida pelos testes validados no Brasil• SNOT-22 >35• Asma não controlada• Pelo menos dois cursos de corticosteroide oral em um ano• Pelo menos uma cirurgia endoscópica nasal prévia <p>E Ao menos 1 dos critérios abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Presença de pólipos nasais ocupando além dos meatos médios bilateralmente, confirmados preferencialmente por endoscopia nasal• Tomografia computadorizada com velamento significativo – escore de Lund Mackay mínimo de 10

Fonte: ABORL-CCF⁶.

Tabela 03: Critérios para avaliação da resposta ao tratamento inicial com imunobiológicos

<p>Ao menos dois critérios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Melhora no olfato (pelo menos um grau na classificação olfatória)• Melhora da congestão nasal (pelo menos em 2 pontos na EVA)• Diminuição do pólipos nasal – diminuição de 2 pontos no escore endoscópico de Lund-Kennedy (somatório do lado direito e esquerdo)• Controle da asma• Redução ≥ 9 no SNOT-22
--

Fonte: ABORL-CCF⁶.

DISCUSSÃO:

A RSCcPN é uma doença que quando mal controlada apresenta diversas consequências negativas. Está relacionada diretamente com custos na área da saúde para medicações, hospitalização, consultas médicas e cirurgia.^{3,15} De forma indireta os sintomas que provocam o absentismo no trabalho acabam afetando economicamente tanto o paciente quanto a sociedade. Ademais, há repercussões tanto na saúde mental como na redução da qualidade de vida.¹⁵

A nova classificação de RSC proposta pela European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) favoreceu a viabilidade clínica da terapia alvo com imunobiológicos na otorrinolaringologia.³ A diferenciação da RSC de acordo com a predominância de processo

inflamatório tipo 2 ou não, permite a correta seleção dos indivíduos que irão se beneficiar com os imunobiológicos. Por conseguinte, auxilia o especialista na escolha da melhor conduta individual para o seu paciente e evitando estratégias com baixas chances de sucesso. Todavia, o seu alto custo é uma barreira a ser superada.^{6,8}

Nem todos os estudos clínicos de anticorpos monoclonais em indivíduos com RSCcPN incluíram um número de corte de eosinofilia como critério de seleção dos pacientes, apesar disso, também comprovaram a eficácia do tratamento nesse grupo. O ponto de corte dos que incluíram eosinofilia sérica variou entre 150 e 300 células/ μ L, tendo resultados melhores nos pacientes com maior ponto de corte, ≥ 300 células/ μ L.

No Brasil, EUA e UE, o Omalizumabe está indicado para o tratamento de asma alérgica persistente moderada a grave, não controlada com corticosteroides inalatórios, RSCcPN refratária ao tratamento convencional e urticária crônica espontânea refratária ao uso de anti-histamínicos H1.⁶ Apesar de ser bem tolerado, pode desencadear episódio de anafilaxia, choque anafilático, artrite/artralgia, erupções cutâneas, febre, linfadenopatia, faringite e reação no local de injeção (dor, edema, prurido, eritema).^{10,11}

A terapia alvo monoclonal destaca-se pela melhora significativa na qualidade de vida em portadores de RSCcPN, sendo documentado a responsividade do tratamento a partir de quatro semanas de terapia.⁶ Uma possível nova indicação para a OME se baseia nos estudos que relacionam o Dupilumabe e Mepolizumabe com melhora no exame otoscópico e da função. O emprego concomitante de dois imunobiológicos com mecanismos de ação diferentes também pode beneficiar pacientes asmáticos com OME ou RSCcPN.¹³

CONCLUSÕES:

A rinossinusite crônica quando não controlada acarreta grandes impactos socioeconômicos. O uso de imunobiológicos não é indicado em todos os casos de RSC, tampouco em todas as faixas etárias. Todavia, quando bem empregado nos pacientes adultos com RSCcPNe apresenta resultados positivos que se sobrepõem aos efeitos adversos e colaterais. Apesar disso, é fundamental um acompanhamento rigoroso uma vez que por ser uma terapia nova na Otorrinolaringologia, ainda podem surgir efeitos não registrados. Deve-se levar em conta que o tratamento não é curativo e o alto custo limita o seu acesso. Portanto, a terapia imunobiológica da RSC é o início de um futuro promissor com possíveis novos benefícios por vir na medida que sejam feitos novos estudos com diferentes tipos de imunobiológicos.

REFERÊNCIAS:

1. García JA, Carías A, Díaz V. Comportamiento Clínico, Diagnóstico y Tratamiento de la Rinosinusitis Crônica Polipoidea. *An Orl Mex.* 2020; 65(4): 161-67.
2. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Diretrizes Brasileiras de Rinosinusites. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74(2): 6-59.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position

- Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58(29): 1-464.
4. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3): 213-739.
 5. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, Nunes AAA, Fernandes AM, Pereira EA, et al. Rinossinusites: Evidências e Experiências. Um resumo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015; 81(1): 8-18.
 6. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Diretriz para o uso dos imunobiológicos em rinossinusite crônica com pólipos nasal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2022; 88(3): 471-480.
 7. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Mepolizumab for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Treatment Efficacy by Comorbidity and Blood Eosinophil Count. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(5): 1711-1721.
 8. Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world Study of Access and Clinical Results Using Dupilumab for Chronic Rhinosinusitis with Polyps. *J Otolaryngol*. 2022; 51: 17.
 9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa Medicamentos Dupixent. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>
 10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa Medicamentos Xolair. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351052068200457/?substancia=22825>
 11. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE, et al. Long-term Efficacy and Safety of Omalizumab for Nasal Polyposis in an Open-label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(3): 957-965.
 12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa Medicamentos Nucala. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351486953201534/?substancia=23607>
 13. Corso E, Montuoru C, Settini S, Mele DA, Cantiani A, Corbò M, et al. Efficacy of Biologics on Refractory Eosinophilic Otitis Media Associated with Bronchial Asthma or Severe Uncontrolled CRSwNP. *J Clin Med*. 2022; 11(4): 926.
 14. Yilmaz I, Türk M, Bahçecioğlu S, Tutar N, Gülmez İ. Efficacy of Mepolizumab Treatment in Oral Corticosteroid-dependent Severe Eosinophilic Asthma Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Single Center, Real Life Study. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 433-441.
 15. Erik PRG, Jakobsen KK, Aanaes K, Backer V, Buchwald CV. The Potential Role of Biological Treatment of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: a Nationwide Cohort Study. *Rhinol Online*. 2021; 59(4): 374-379.

EFEITOS DA OBESIDADE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

EFFECTS OF OBESITY ON CHRONIC KIDNEY DISEASE

Caio P. Cordeiro¹; Marcel Vasconcellos²

¹ Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. caioparanhos10@gmail.com. ² Professor da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado se encontra associado a uma taxa de filtração glomerular mais baixa, com rápida perda funcional ao longo do tempo. Assim, valores elevados, classificados como sobrepeso ou obesidade (classe II e acima), tem sido associados a uma progressão mais rápida da doença renal crônica (DRC), em pacientes diagnosticados com a doença. **Objetivos:** Descrever os efeitos da obesidade na gênese e manutenção da DRC. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa de literatura com busca de livros e artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic library Online) e UpToDate®, usando os seguintes descritores na língua inglesa: “chronic kidney disease”; “obesity”; “physiology”; “pathology”. A busca foi realizada no período de 16 de março a 20 de junho de 2022. No total foram encontrados 273 artigos, e destes, selecionados 19. **Resultados:** Existe uma epidemia mundial de obesidade, inclusive entre crianças e adolescentes, a qual se encontra associada a outras doenças crônicas, como as cardiopatias e a doença renal. Em relação à última, vários são os fatores envolvidos, pois a obesidade pode interferir na função renal, por alterações anatômicas, hemodinâmicas e fisiológicas, ao promover um estado de inflamação crônica, aumento do estresse oxidativo, hiperinsulinemia, entre outras. **Conclusões:** Torna-se imperativo que os profissionais de saúde identifiquem crianças e adultos com sobrepeso e obesidade para que o aconselhamento e o tratamento possam ser fornecidos, direcionando mudanças no estilo de vida. **Descritores:** doença renal crônica; obesidade; fisiologia; patologia.

ABSTRACT:

Background: A high Body Mass Index (BMI) is associated with a lower glomerular filtration rate, with rapid functional loss over time. Thus, high values, classified as overweight or obesity (class II and above), have been associated with a faster progression of chronic kidney disease (CKD) in patients diagnosed with the disease. **Aims:** To describe the effects of obesity on the genesis and maintenance of CKD. **Methods:** A narrative literature review was carried out with a search for books and articles in the MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine),

SciELO (Scientific Electronic library Online) and UpToDate® databases, using the following descriptors: “chronic kidney disease”; “obesity”; “physiology”; “pathology”. The search was carried out from March 16 to June 20, 2022. A total of 273 articles were found, of which 19 were selected. **Results:** There is a worldwide epidemic of obesity, including among children and adolescents, which is associated with other chronic diseases, such as heart disease and kidney disease. Regarding the latter, there are several factors involved, as obesity can interfere with renal function, due to anatomical, hemodynamic, and physiological changes, by promoting a state of chronic inflammation, increased oxidative stress, hyperinsulinemia, among others. **Conclusions:** It becomes imperative that healthcare professionals identify overweight and obese children and adults so that counseling and treatment can be provided, targeting lifestyle changes. **Keywords:** chronic kidney disease; obesity; physiology; pathology.

INTRODUÇÃO

Por afetar indivíduos em idade produtiva e interferir negativamente na qualidade de vida do paciente, a doença renal crônica (DRC) é considerada um grave problema de saúde pública mundial [1]. Atualmente a doença apresenta uma incidência crescente e uma prevalência estimada de 12-14% [2]. Pesquisadores do grupo da Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CDK-EPI), citam que a DRC pode ser definida a partir de uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) inferior à 60 ml/min/1,7 m², e/ou albuminúria superior à 29 mg/g [3].

Por sua vez, projeções recentes indicam um crescimento em torno de 40% do total de indivíduos obesos na próxima década. Vale lembrar, que obesidade possui causa multifatorial e promove anormalidades estruturais, distúrbios fisiológicos e deficiências funcionais. Assim, tendo em vista o aumento concomitante do número de casos de DRC e de obesidade no mundo, alguns autores sugeriram uma relação entre ambas [4,5]. A obesidade representa um importante fator de risco para a doença renal, por aumentar a probabilidade do indivíduo desenvolver hipertensão arterial e diabetes, doenças comumente associadas à DRC [5].

Um IMC elevado, ou seja > 25, se encontra associado a uma TFG mais baixa, com rápida perda funcional ao longo do tempo. Assim, valores mais elevados, classificados como sobrepeso ou obesidade (classe II e acima), tem sido associados a uma progressão mais rápida da DRC, em pacientes já diagnosticados com a doença. [5]

Na obesidade, o efeito das citocinas liberadas pelo tecido adiposo tem caráter potencialmente nefrotóxico, à exemplo da adiponectina, leptina e resistina. Após sua liberação, segue-se o desenvolvimento de inflamação, estresse oxidativo, metabolismo anormal de lipídios e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com aumento da produção de insulina e da resistência insulínica.[4,5]. Convém acrescentar que os efeitos da obesidade sobre os rins produzem outras complicações, tais como a nefrolitíase e neoplasias renais [5]. Nesse contexto, uma maior compreensão do mecanismo fisiopatológico que permeia a associação da obesidade e doenças renais crônicas, se mostra relevante.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever os efeitos da obesidade na gênese e manutenção da doença renal crônica.

Secundários:

Elencar as múltiplas manifestações da associação obesidade e doença renal crônica, tendo em vista um melhor diagnóstico e tratamento desses pacientes.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura com busca em artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic library Online) e UpToDate®, usando a seguinte estratégia de busca na língua inglesa: (chronic kidney disease) AND (obesity) AND (physiology) AND (pathology).

A busca foi realizada no período de 16 de março a 20 de junho de 2022. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram os seguintes: disponibilidade para leitura integral do texto; estar escrito em português ou inglês; ter sido publicado nos últimos cinco anos (2017-2022). Os artigos que se mostraram relevantes a esse estudo foram lidos integralmente, sendo excluídos aqueles cujo conteúdo não trouxesse informação de interesse aos objetivos desse trabalho.

A base de buscas do MEDLINE/PubMed apresentou 226 artigos com a combinação de descritores (chronic kidney disease) AND (obesity) AND (physiology) AND (pathology), e os critérios de inclusão (full text; 5 years; english + portuguese), sendo feita a leitura integral de 38 e escolhidos seis para a presente revisão.

Na UpToDate® encontrou-se 34 artigos, sendo 25 foram excluídos devido ao seu conteúdo incompatível com o tema. Ao final, nove trabalhos completos foram elegíveis para leitura criteriosa, sendo quatro incluídos nesse estudo.

Na base SciELO foi encontrado um total de 13 artigos, porém apenas com a combinação de descritores (chronic kidney disease) AND (obesity), e os critérios de inclusão (5 years; english + portuguese). Foram lidos na íntegra oito e todos foram incluídos no estudo.

Também foi incluído um capítulo do livro: “Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control: a comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice” [18] totalizando 19 referências para o trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerada na atualidade uma epidemia global, a obesidade pode ser definida como uma doença sistêmica do tecido adiposo branco, que se encontra associada a uma grande variedade de desequilíbrios hormonais dos adipócitos, desregulação do sistema de balanço energético e desequilíbrios na homeostase metabólica, causando um estado pró-inflamatório e danos em múltiplos órgãos-alvo.

Em cada indivíduo os sintomas clínicos podem ser diferentes, o que torna o fenótipo da doença heterogêneo, sendo mais precisamente descrito como a representação de um espectro

clínico com graus variados de insalubridade metabólica, ou mesmo parte da síndrome metabólica. [6]

A obesidade encontra-se relacionada à uma maior urbanização, maiores graus de sedentarismo e aumento do consumo de alimentos industrializados altamente calóricos. À medida que ocorre o aumento de sua prevalência, comorbidades associadas, como diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, hipertensão, câncer e doença renal, também aumentam, resultando numa enorme carga global de doenças. [7,8]

A obesidade ocorre com o aumento da adiposidade, podendo esta ser avaliada por meio de um maior IMC, peso mais elevado ou maior circunferência da cintura. A doença apresenta forte associação com a elevação da pressão arterial e, conseqüentemente, com o desenvolvimento da hipertensão arterial. O oposto também ocorre, ou seja, a perda de peso geralmente reduz a pressão arterial (PA). O aumento da PA relacionado com a obesidade geralmente associa-se ao aumento do débito cardíaco e a uma resistência vascular sistêmica (RVS) relativamente normal. Porém, há casos de indivíduos normotensos obesos com igual débito cardíaco de normotensos não obesos, porém com uma RVS inferior. [9]

Outra característica observada em indivíduos obesos é que estes podem apresentar aumento da ativação do SRAA, pois os adipócitos são uma rica fonte de angiotensinogênio, angiotensina I e enzima conversora de angiotensina, portanto, contribuem para a produção de angiotensina II. Com isso, a obesidade se caracteriza por uma ativação aumentada do SRAA, o que gera efeitos negativos para a estrutura e função cardíaca. Entre esses efeitos se destaca a vasoconstrição promovida pela angiotensina II, que leva ao desenvolvimento de hipertensão em pacientes obesos e induz um aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes normotensos-obesos [10]. Tais alterações hemodinâmicas causadas pela obesidade também causam anormalidades no metabolismo de lipídios e glicose, e parecem estar relacionadas não apenas ao peso corporal total, mas também à distribuição de gordura. [9]

Todas as alterações referidas também interferem na função renal. Afinal, a obesidade e a hiperlipidemia são os fatores de risco mais prevalentes da DRC, visto que o acúmulo de lipídios no parênquima renal interfere em sua função. Quando a ingestão de energia excede a capacidade do corpo de armazenar gordura no tecido adiposo, os lipídios circulantes se transferem para o tecido não adiposo, entre eles o muscular, fígado, rins e pâncreas, em um fenômeno conhecido como acúmulo ectópico de lipídios. [11]

As ligações entre obesidade e DRC são inúmeras e ainda não totalmente conhecidas. Pode-se dizer que a relação entre essas duas condições é bidirecional, multifacetada e complexa. Essa complexidade pode ser explicada por ambas as doenças compartilharem vias fisiopatológicas, como a inflamação crônica, o aumento do estresse oxidativo e a hiperinsulinemia, além de grupos compartilhados de fatores de risco e doenças associadas, como a resistência insulínica, hipertensão e dislipidemia. [6]

Os ácidos graxos não esterificados (ácidos graxos livres - AGL) são especialmente prejudiciais aos rins. A alimentação com dietas ricas em gordura leva a uma maior absorção de AGL, o que pode danificar os podócitos, que são células epiteliais tubulares proximais renais,

além do tecido túbulo-intersticial. Esse dano ocorre através de diferentes mecanismos, sendo o principal deles devido ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e peroxidação lipídica, a qual produz danos mitocondriais e inflamação tecidual, resultando em lesões glomerulares e tubulares. Embora a etiopatogenia da DRC ainda não esteja totalmente elucidada, a obesidade parece estar estritamente relacionada ao seu desenvolvimento, pois é sabido que a DRC compartilha uma série de características importantes com a glomerulopatia relacionada à obesidade, caracterizada por aumento glomerular, glomeruloesclerose segmentar focal, dano dos capilares peritubulares e alterações glomerulares retrógradas. [11]

Além dos fatores elencados, ainda há um agravante, que é o aumento epidêmico da prevalência da obesidade infantil em todo o mundo, em ritmo alarmante. Como dito, a obesidade aumenta o risco de uma série de doenças crônicas, além de ser fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC. E já na infância e adolescência, a obesidade grave está associada ao aumento da prevalência e incidência dos estágios iniciais da doença renal. A relação entre elas está associada a fatores hemodinâmicos, efeitos metabólicos e nefrotoxicidade lipídica. [12]

A obesidade infantil tem sido reconhecida como um dos mais sérios problemas de saúde pública em todo o mundo, pois essas crianças geralmente permanecem obesas na idade adulta, o que, conseqüentemente, traz um risco aumentado de outros desfechos clínicos adversos, que incluem o desenvolvimento da DRC, cuja prevalência está aumentando concomitantemente com a obesidade no mundo todo e em todas as faixas etárias. [12]

Ao sofrer uma lesão renal, o paciente pode manifestar sintomas clínicos diversos, entre eles uma hematúria assintomática, podendo chegar até uma insuficiência renal com necessidade de diálise. Essa lesão inicial pode ter uma recuperação total e o paciente não apresentar sequelas, mas também pode se tornar crônica. A evolução irá depender, principalmente, de como o rim responderá à lesão, o que se relaciona com as características individuais de cada paciente. O rim tem a capacidade de se adaptar ao dano sofrido, aumentando a taxa de filtração nos néfrons normais restantes, em um processo conhecido como hiperfiltração adaptativa. [13]

Em indivíduos afetados pela obesidade, o mecanismo compensatório de hiperfiltração adaptativa também ocorre, com o objetivo de atender às demandas metabólicas aumentadas, relacionadas ao maior peso corporal. Isso gera um aumento da pressão intraglomerular que, por sua vez, pode danificar a estrutura renal e aumentar o risco de desenvolver DRC a longo prazo. [5]

Contudo, aqueles com uma insuficiência renal leve, geralmente irão apresentar uma concentração de creatinina sérica normal ou quase normal. Além desse, há outros mecanismos homeostáticos adicionais, que geralmente ocorrem nos túbulos renais, que também permitem que outras concentrações séricas se mostrem dentro de certa normalidade, como as de sódio, potássio, cálcio e fósforo e a água corporal total, em especial entre pacientes com insuficiência renal leve a moderada. [13]

As estimativas da taxa de filtração glomerular de néfron único (TFGNU) apoiam a hiperfiltração como um mecanismo fisiopatológico relevante. No entanto, esse mecanismo compensatório, ainda que inicialmente benéfico, pode resultar em dano a longo prazo aos glomérulos dos néfrons remanescentes. Caso isso ocorra, o paciente irá manifestar proteinúria

e insuficiência renal progressiva. Sendo assim, com a progressão desse quadro, o paciente pode desenvolver insuficiência renal. Inclusive, uma TFGNU elevada está associada a fatores de risco para progressão, entre eles: obesidade, história familiar de doença renal terminal e um maior grau de glomeruloesclerose e arteriosclerose, sugerindo compensação nos néfrons remanescentes para manter a taxa de filtração glomerular total. [13] Por outro lado, estudos sugerem que a resistência à insulina associada à obesidade aumenta o risco de progressão da DRC após um período de hiperfiltração glomerular silenciosa. [12]

Há também o quadro conhecido como síndrome metabólica, que é a associação entre circunferência da cintura aumentada, pressão arterial elevada, glicemia de jejum elevada e dislipidemia, que além de estar associada a um alto risco cardiovascular, também tem papel como causa de DRC, ainda que seja menos debatido. No entanto, sabe-se que a síndrome metabólica é uma das principais causas de hipertensão e diabetes mellitus, condições estas que respondem por mais de 70% dos casos de DRC. Além disso, pessoas com essa síndrome têm risco duas a três vezes maior de desenvolver microalbuminúria do que aqueles sem a síndrome metabólica. [1]

Identificou-se que a obesidade está relacionada a uma forma secundária de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) conhecida como glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO), e cuja incidência vem aumentando em todo o mundo, paralelamente com o aumento da prevalência de obesidade. A proteinúria subnefrótica é o sintoma mais comum da GRO, porém geralmente passa despercebida até mesmo por anos, ocasionando um diagnóstico tardio de insuficiência renal. Além disso, também já se identificou que o sobrepeso e a obesidade aumentam o risco de fibrose intersticial em pacientes com nefropatia por IgA, sugerindo existir uma conexão entre o IMC e a progressão da nefropatia por IgA. Outra descoberta recente é que em crianças com doenças renais proteinúricas, o volume glomerular é maior nas obesas do que em não obesas com GESF. Portanto, a obesidade está significativamente relacionada ao desenvolvimento e progressão de outras doenças renais além da GRO, seja em adultos ou na população pediátrica. [12]

A obesidade pode levar à DRC de diferentes formas, tanto direta como indiretamente. De forma direta ao atuar como um fator de risco independente, causando alterações na hemodinâmica renal, inflamação local e sistêmica e atuando nos hormônios e fatores de crescimento que resultam em lesão por hiperfiltração e glomeruloesclerose segmentar focal. E indiretamente, ao aumentar os riscos de outras doenças que interferem na função renal, como diabetes, hipertensão e aterosclerose, que são um grupo de fatores de risco independentes já bem estabelecidos para DRC. [14]

Em uma revisão sistemática que analisou 21 artigos, que juntos totalizaram, 3.504.303 pacientes, sendo 521.216 com obesidade e tempo médio de seguimento de 9,86 anos, as evidências encontradas pelos pesquisadores confirmaram que pessoas obesas têm maior risco de desenvolver DRC do que a população não obesa, sendo esse risco 1,81 vezes maior. Com isso, os autores alertam para o fato de que a obesidade deve ser considerada como um fator de risco prioritário nas ações preventivas. [15]

Em síntese, todas as associações conhecidas entre obesidade e doença renal, foram descritas, sendo que Silva Junior et al. [1] elaboraram uma tabela com as alterações renais que

estão associadas a sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica (Tabela 1).

Tabela 1. Alterações renais associadas ao sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica

Alterações hemodinâmicas e fisiológicas	Aumento do fluxo plasmático efetivo Aumento da TFG* Aumento da fração de filtração Aumento da incidência e magnitude da albuminúria/proteinúria
Alterações anatômicas	Aumento do peso renal Aumento da superfície glomerular Glomerulomegalia Espessamento da membrana basal glomerular Expansão da matriz mesangial Proliferação celular mesangial Hipertrofia de podócitos Redução do número de podócitos por glomérulo Aumento da largura dos processos podocitários
Patologia	Aumento da proporção de glomérulos com esclerose segmentar e global Glomerulopatia-associada à obesidade/GESF*
Doença Renal Crônica ou Glomerulopatias	Nefropatia diabética Nefrosclerose hipertensiva GESF Nefropatia por IgA
Outras complicações renais e/ou urológicas	Maior incidência de carcinoma renal Maior incidência de nefrolitíase (por ácido úrico e oxalato de cálcio) Maior incidência de complicações cirúrgicas e perda do enxerto no transplante renal
Doença Renal Crônica Terminal (DRCT)	Maior incidência e prevalência de DRCT

* TFG: Taxa de Filtração Glomerular; GESF = Glomerulosclerose Segmentar e Focal. Fonte: Silva Junior et al. [1]

Existem medidas que podem ser instituídas com o objetivo de tentar prevenir esse processo, destacando-se a terapia anti-hipertensiva com uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) e, ainda, os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2i), que auxilia a retardar a progressão da doença

e até mesmo preservar a função renal. De qualquer forma, o benefício e eficácia dessas terapias provavelmente será maior se o tratamento foi iniciado antes que ocorra uma grande quantidade de cicatrizes irreversíveis. [13]

Pode-se definir a DRC como a presença de lesão renal (geralmente detectada como excreção urinária de albumina ≥ 30 mg/dia ou equivalente) **ou** função renal diminuída (definida como taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 60 mL/min/1,73 m²) **por três ou mais meses**, independentemente da causa. [11,16] A persistência do dano ou diminuição da função por pelo menos três meses é necessária para distinguir a DRC da doença renal aguda (DRA). [17] A albuminúria indica que há um aumento da permeabilidade glomerular às macromoléculas o que pode representar disfunção endotelial generalizada, como pode ser observada em pacientes com hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade e outros distúrbios. [18]

Todos os pacientes com doença renal, seja aguda ou crônica, devem ser submetidos a uma avaliação da função renal por meio da estimativa da TFG a partir da creatinina sérica. Essa medida é usada clinicamente para avaliar o grau de insuficiência renal, acompanhar o curso da doença e avaliar a resposta à terapia. [19]

Mas, apesar de toda a gravidade do quadro exposto, a obesidade e a DRC associada são evitáveis, com a adoção de medidas razoavelmente simples. Para tanto, é fundamental investimento em educação e conscientização sobre os riscos da obesidade e a necessidade da adoção de um estilo de vida saudável, com início na infância, incluindo nutrição e exercícios adequados, atuando na prevenção como na obesidade associada a doença renal.[5] Em relação à dieta, cabe ressaltar que nem todos os lipídios são deletérios para a saúde e para os rins. Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA), são benéficos e parecem ajudar a retardar a progressão da DRC. Além das intervenções no estilo de vida e ajustes na dieta, o uso de medicamentos hipolipemiantes também é de grande valia, pois contribuem para melhorar o desfecho clínico de pacientes com DRC. [11]

CONCLUSÕES

A relação de causa e efeito entre doença renal e obesidade é multifatorial e pode ser prevenida e tratada com mudanças no estilo de vida voltadas à redução de peso e prática de atividade física regular.

Torna-se imperativo que os profissionais de saúde identifiquem crianças e adultos com sobrepeso e obesidade para que o aconselhamento e o tratamento adequados possam ser fornecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva Junior GB, Bentes ACSN, Daher EDF, Matos SMA de. Obesidade e doença renal. J Bras Nefrol. 2017; 39(1): 65-9. Doi: 10.5935/0101-2800.20170011.
2. Greffin S, André MB, Matos JPS, Kang HC, Jorge AJL, Rosa MLG, et al. Chronic kidney disease and metabolic syndrome as risk factors for cardiovascular disease in a primary care program. J Bras Nefrol. 2017; 39(3): 246-52. Doi: 10.5935/0101-2800.20170040
3. Amaral TLM, Amaral CA, Vasconcellos MTL, Monteiro GTR. Prevalência e fatores associados

- à doença renal crônica em idosos. *Rev Saúde Pública*. 2019; 53(44): 1-11. Doi: 10.11606/S1518-8787.2019053000727
4. Koch VH. The effects of obesity on kidney function: a challenge for nephrologists. *J Bras Nefrol*. 2019; 41(2): 162-5. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0064
 5. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. *J Bras Nefrol*. 2017; 39(1): 1-10. Doi: 10.5935/0101-2800.20170001
 6. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2): 157-67. Doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.005.
 7. Skelton JA, Klish WJ. Overview of the health consequences of obesity in children and adolescents. UpToDate. Março, 2021. [acesso em 11 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-health-consequences-of-obesity-in-children-and-adolescents>
 8. Tiwari A, Balasundaram P. Public Health Considerations Regarding Obesity. 2022 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [acesso em 20 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572122/>
 9. Appel LJ. Overweight obesity and weight reduction in hypertension. UpToDate. Outubro, 2021. [acesso em 11 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overweight-obesity-and-weight-reduction-in-hypertension>
 10. Macedo AVS. Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Obesity. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020; 115(1): 29-30. Doi: 10.36660/abc.20200345.
 11. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019 Mar 28;11(4):722. Doi: 10.3390/nu11040722.
 12. Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: prevalence, mechanism, and management. *Clin Exp Pediatr*. 2021; 64(10): 511-8. Doi: 10.3345/cep.2021.00108.
 13. Rosenberg M. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. UpToDate. Novembro, 2021. [acesso em 11 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-adults>
 14. Chen Y, Dabbas W, Gangemi A, Benedetti E, Lash J, Finn PW, Perkins DL. Obesity Management and Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2021; 41(4): 392-402. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.06.010.
 15. Pinto KRD, Feckinghaus CM, Hirakata VN. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2021; 54(4): e10022. Doi: 10.1590/1414-431X202010022.
 16. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. 2021 Oct 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [acesso em 20 jun. 2022]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/#_NBK535404_pubdet_
 17. Fatehi P, Hsu CY. Chronic kidney disease (newly identified): Clinical presentation and diagnostic approach in adults. UpToDate, Maio 2022. [acesso em 20 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-newly-identified-clinical-presentation-and-diagnostic-approach-in-adults/print>

18. Dasgupta A, Wahed A. Renal Function Tests. In: _____. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control: a comprehensive review for board preparation, certification, and clinical practice. 2.ed. Amsterdam: Elsevier, 2021; p.229-52. [acesso em 11 jun. 2022]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=VjUSEAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
19. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. RBAC. 2017; 49(1): 26-35. [acesso em 11 jun. 2022]. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/06/RBAC-1-2017-ref.-320.pdf>

USO DE IECA/BRA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM PACIENTES COM COVID-19

USE OF ACEI/ARB IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH COVID-19

Matheus Q. Pimentel¹; Carlos P. Nunes²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A COVID-19 surgiu em dezembro de 2019, instalando uma pandemia mundial com inúmeros óbitos e internações hospitalares. Foi observado que pacientes com doenças cardiovasculares prévias apresentavam formas particularmente graves da doença. Entre as medicações utilizadas nesse grupo estão os anti-hipertensivos do tipo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), assim como os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), mas que se mostraram facilitadores da infecção viral em estudos *in vitro*. **Objetivos:** Primários: Fornecer uma revisão das evidências disponíveis sobre o papel dos IECA/BRA no tratamento de hipertensão em pacientes com COVID-19. Secundários: Analisar os riscos da escolha do uso de IECA/BRA no tratamento da hipertensão nesses pacientes. Analisar os benefícios da escolha de IECA/BRA no tratamento da hipertensão em pacientes com COVID-19. Sistematizar a relação entre o tratamento da COVID-19 e a hipertensão. Métodos: Revisão de literatura descritiva de caráter qualitativo, usando os descritores: “inibidores da enzima conversora de angiotensina”, “bloqueadores de receptores da angiotensina”, “COVID-19”. As bases de dados pesquisadas foram a PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol. A pesquisa resultou em 22 artigos. **Resultados:** Os estudos avaliados não evidenciaram relação entre o uso dessas drogas com a mortalidade ou agravos da doença. Conclusão: A maioria dos estudos determina a segurança no uso de IECA/BRA e que sua suspensão deve ser evitada, exceto em casos de complicações clínicas eventuais. **Descritores:** Inibidores da enzima conversora de angiotensina, COVID-19, bloqueadores de receptores da angiotensina, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 emerged in December 2019, installing a worldwide pandemic with numerous deaths and hospital admissions. It was observed that patients with previous cardiovascular diseases had particularly severe forms of the disease. Among the medications used in this group are the antihypertensives of the type angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI),

as well as the angiotensin receptor blockers (ARB), but which have been shown to facilitate viral infection in some in vitro studies. **Aims:** Primary: To provide a review of the available evidence on the role of ACEI/ARB in the treatment of hypertension in patients with COVID-19. Secondary: To analyse the risks of choosing the use of ACEI/ARB in the treatment of hypertension in patients with COVID-19. To analyse the benefits of choosing the use of ACEI/ARB in the treatment of arterial hypertension in patients infected with COVID-19. Systematize the relationship between the treatment of COVID-19 and arterial hypertension. **Methods:** Descriptive literature review of a qualitative nature, with the descriptors used: “Angiotensin-converting enzyme inhibitors”, “angiotensin receptor blockers”, “COVID-19”. The databases searched were PubMed and Virtual Health Library. Articles in Portuguese, English and Spanish were selected. The search resulted in 22 articles. **Results:** The studies evaluated did not show a relationship between the use of these drugs and mortality or diseases. **Conclusion:** Most studies determine the safety of the use of ACEI/ARBs and that their suspension should be avoided, except in cases of eventual clinical complications. **Keywords:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, COVID-19.

INTRODUÇÃO

Em Wuhan, na China, em 31 de dezembro de 2019, uma pneumonia até então desconhecida foi notificada pela primeira vez à Organização Mundial de Saúde (OMS) no território chinês.¹ Logo depois, o mundo foi surpreendido com a disseminação de uma nova síndrome respiratória aguda, causada pelo vírus SARS-CoV-2.² As alterações clínicas causadas por este agente receberam a denominação de COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).³ Ainda em março de 2020, o surto de COVID-19 foi declarado como uma pandemia pela OMS.¹ Essa doença espalhou-se pelo globo e mostrou-se um verdadeiro desafio sanitário devido a sua alta taxa de transmissibilidade e suas variadas complicações que podem levar desde internações em unidades de terapia intensiva até óbitos, variando de acordo com comorbidades existentes.³

Nesse contexto, é importante destacar, entre as principais afecções prévias, a elevada frequência de doenças cardiovasculares sendo a principal a hipertensão associada a pacientes com quadros mais graves.² Assim, entre as medicações utilizadas nestes, têm-se os redutores de efeitos metabólicos da enzima conversora de angiotensina (ECA). Neste grupo estão os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Estes são considerados o tratamento de primeira linha para hipertensão. Dessa forma, é importante analisar o comportamento desses fármacos frente a infecção por COVID-19.³

A patogenia deste vírus ainda não está totalmente elucidada, porém o que foi observado chama atenção. Foi destacado um possível mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células, no qual o receptor que internaliza o vírus na célula é uma variante da ECA, chamada ECA2.² Essa enzima está presente na superfície de células pulmonares e também de outros tecidos, como nos miócitos. Nessa investigação, percebeu-se atividade reduzida desse receptor quando tais células são infectadas,³ por conseguinte, em investigações pré-clínicas, foi analisado que o uso de IECA ou BRA aumentaria o número desses receptores nas células, favorecendo, então, a infecção por

COVID-19. Por outro lado, outros estudos em animais observaram resultados cardioprotetores com uso de IECA. Além disso em uma segunda fase de estudos, um ensaio clínico constatou uma redução na taxa de mortalidade por todas as causas além de um número menor de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, em comparação com o grupo que recebeu placebo. Porém os próprios autores relataram que os resultados desse estudo não foram estatisticamente significativos.⁴

As autoridades no assunto pedem cautela aos profissionais de saúde e, apesar de não recomendarem o uso dessas medicações, o Colégio Americano de Cardiologia (ACC) e a Sociedade de Insuficiência Cardíaca da América (HFSA) alertam contra interrupção abrupta dessas classes medicamentosas e aconselham que pacientes portadores de doenças cardíacas devem manter essas medicações mesmo em frente a suspeita de COVID-19.⁵

Assim, se formaram opiniões divergentes sobre o uso de IECA em pacientes com infecção por COVID-19. Gerou-se uma grande dúvida entre dever ou não usar essas medicações no tratamento desses pacientes. Diante disso, essa revisão foi feita buscando expor os resultados até então encontrados sobre o uso destas medicações e seus possíveis efeitos benignos e malignos.

Entretanto, vale lembrar que as informações ainda são escassas e insuficientes para incentivar ou não o uso de tais medicações em pacientes susceptíveis aos sintomas de COVID-19, visto que a pandemia é uma realidade recente e a produção acadêmica por vezes não acompanha o avanço da doença.² A COVID-19 e a hipertensão arterial são doenças de extremo impacto no contexto atual, sendo de muita importância estudos que associam e aproximam as duas temáticas, visto que são enfermidades com tratamentos controversos e incertos, ainda mais em associação.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Fornecer uma revisão das evidências disponíveis sobre o papel dos IECA no tratamento de hipertensão em pacientes com COVID-19.

Objetivos secundários:

Analisar os riscos da escolha do uso de IECA no tratamento da hipertensão arterial em pacientes infectados pelo COVID-19. Analisar os benefícios da escolha do uso de IECA no tratamento da hipertensão arterial em pacientes infectados pelo COVID-19. Sistematizar a relação entre o tratamento da COVID-19 e a hipertensão arterial.

MÉTODOS

Objetivando enfatizar a importância da análise dos casos de utilização de IECA na infecção por COVID-19, optou-se por uma revisão de literatura de natureza descritiva e de caráter qualitativo. O conjunto de descritores utilizados foram: “inibidores da enzima conversora de angiotensina” AND “COVID-19” AND “doenças cardiovasculares”. As bases de dados pesquisadas foram a PubMed (National Library of Medicine) e o Portal Regional da Biblioteca virtual em Saúde (BVS). Incluíram-se artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. O período estipulado foi entre

2020 e 2022, visto que a pandemia de COVID-19 teve início em 2020 (ainda que a doença tenha sido descoberta no final de dezembro de 2019). Foram incluídos artigos de revisão, observacionais e estudos clínicos. Foram excluídos os artigos que tratassem de outros temas que não tivessem relação com os riscos envolvidos no uso IECA em pacientes com COVID-19. A pesquisa resultou em 22 artigos selecionados para utilização nesse trabalho.

RESULTADOS

Ainda persistem dúvidas sobre os efeitos dos IECA e BRA em pacientes infectados com COVID-19, sendo que o principal receio seria se o papel desses medicamentos na expressão da ECA2 pudesse contribuir para uma maior virulência.⁶ Isso foi demonstrado em estudos *in vitro* nos quais os IECA e BRA aumentaram a quantidade de ECA2, as quais aumentariam a ligação do SARS-CoV-2 nas células em que está presente, como células pulmonares, cardíacas e renais, por exemplo, causando maior lesão nesses órgãos. Em contrapartida, outros trabalhos acharam resultados que demonstraram o efeito oposto, no qual os IECA levaram a um efeito protetor. Isso ocorreria, pois, foi demonstrado que a ECA2 forma a angiotensina I, a partir da angiotensina II, causando um efeito anti-inflamatório. Porém nenhuma das teorias acima foi observada em pacientes.⁷

Estudos que avaliaram pacientes com COVID-19 tratados com IECA ou BRA notaram um nível maior de células T CD3 e CD8 nos exames desses pacientes, além de uma redução na carga viral quando comparado ao uso de outras classes de anti-hipertensivos. Esses estudos foram os primeiros indicadores do benefício do uso desses anti-hipertensivos no tratamento para hipertensão associada a COVID-19. A partir desses resultados foi hipotetizado que o vírus não havia sido diretamente inibido, mas sim que havia exercido um papel da regulação da imunidade e de mecanismos anti-inflamatórios. Porém, tais teorias seriam melhor testadas em grandes centros de estudos com humanos e não *in vitro*.⁶

Uma pesquisa recém-publicada analisou 42 pacientes diagnosticados com COVID-19 e hipertensos em graus que variam de 2 a 3. Nesse estudo foi observada uma redução na gravidade da doença em pacientes que faziam uso de IECA/BRA (24% usuários versus 48% não usuários). Por outro lado, não houve diferença na carga viral entre os dois grupos, levantando a hipótese de que a proteção desses anti-hipertensivos é mais complexa e indireta do que os níveis de ECA2 e Angiotensina-(1-7), os quais variam de acordo com a idade e sexo dos indivíduos. Porém devido ao tamanho da coorte a mesma não apresenta grande relevância estatística.²

Uma coorte observacional realizada na Universidade Geral de Ciudad Real (HGUCR), na Espanha, avaliou a influência da prescrição médica, antes e durante a internação, de IECA/BRA no desfecho de pacientes admitidos com COVID-19. Entre 1º de março e 30 de abril de 2020, 1.086 pacientes foram internados com infecção por COVID-19. Desses foram analisados 921 pacientes, sendo 545 pacientes (59,2%) hipertensos, a maioria em tratamento com IECA ou BRA (400 pacientes, 42,2%). Eles foram observados por um tempo médio de 8,8 dias. Não houve diferença na mortalidade entre os pacientes, embora tenha sido notada uma redução no

risco de desenvolver eventos cardíacos agudos em pacientes que já faziam uso dessas medicações. Esse efeito contrapõe a teoria sobre a ação da ECA2, na qual uma maior quantidade aumenta o risco de infecção por COVID-19, que associada a comorbidades cardiovasculares geraria um efeito inflamatório em vários tecidos, causando efeitos danosos ao organismo. O que se observou, na verdade, é que presença da ECA2 também inibe a angiotensina 2 e aumenta a produção de angiotensina-(1-7) que, por sua vez, exercem funções anti-inflamatórias e vasodilatadoras. Esse estudo, porém, sofreu limitações devido a um curto período de internação dos pacientes (apenas 38% tiveram uma permanência hospitalar mais longa que 8 dias), além de ser limitado a uma amostragem pequena (921 pacientes), sendo que desses somente 400 faziam uso das medicações. Além do fato de que os pacientes com mais fatores de risco cardiovasculares fossem os que mais utilizavam essa classe de medicamentos. No entanto, foram achados resultados condizentes com outros trabalhos conduzidos de forma semelhante, os quais apresentam fragilidades que limitam a interpretação dos dados.³

Estudos baseados na população chinesa detectaram dano cardíaco considerável em pacientes com COVID-19, assim como seus desfechos adversos. Vale também ressaltar que apenas cerca de 30% a 40% dos pacientes infectados são tratados com anti-hipertensivos e, destes, cerca de 25 a 30% utilizam IECA ou BRA, logo são resultados advindos de uma limitada amostra populacional. Assim, foi considerado que deveria haver uma quantidade superior de pacientes com COVID-19, que usam essas medicações apresentando piora clínica em países ocidentais, nos quais o número de pacientes que usam IECA ou BRA é bem mais expressivo. Isso supondo que a teoria de que essas medicações facilitem a infecção viral estivesse correta. No entanto, análise de países como Itália e Estados Unidos da América (EUA) também não registraram aumento da suscetibilidade ao vírus associado a esses medicamentos. Pelo contrário, foi notado que a mudança desses anti-hipertensivos por outras classes levava a um déficit no controle pressórico, onde os pacientes aumentavam o risco de complicações cardiovasculares, demonstrando, assim que o uso de IECA e BRA trazem melhoras na evolução desses pacientes. Também começaram a surgir novas teorias de que tais drogas poderiam regular funções autoimunes e inflamação do vírus, embora ainda não tenham sido apresentados dados concretos.⁶

Esses resultados são frutos de um número limitado de estudos feitos em um curto espaço de tempo, além de não investigarem a relação entre diferentes parâmetros demográficos, como idade história familiar, dados clínicos, diabetes, obesidade e lesões renais, que também estavam presentes em uma quantidade considerável dos pacientes, com a gravidade da doença ou o desfecho. Logo, deve-se ter cuidado na interpretação destes achados.⁶

Outros estudos clínicos e observacionais foram realizados para avaliar os resultados do uso das mesmas classes de medicamentos e, por fim, foram adicionados em meta-análises e revisões sistemáticas mais recentes. Esses novos trabalhos avaliaram a relação entre a mortalidade dos pacientes diagnosticados com COVID-19 tratados com IECA ou BRA.⁸

Greco et al.⁹, por exemplo, em uma meta-análise que incluiu 14 estudos (13 com desenho observacional e uma análise interina de um ensaio clínico randomizado), abrangendo 10.127 pacientes, não encontrou relação entre o uso dessas drogas com a mortalidade ou agravos da

doença. Segundo os autores, o uso de IECA/BRA não foi associado a risco aumentado de morte por todas as causas ou doença grave. Esses resultados apoiam a recomendação das principais sociedades cardiovasculares internacionais sobre a importância de continuar os IECA/BRA durante a pandemia de COVID-19. Ainda na opinião dos autores, embora nenhuma conclusão possa ter sido tirada em seu estudo sobre o benefício dos IECA/BRA em relação a COVID-19, seus resultados apoiam a segurança em manter seu uso ininterrupto. Além disso, como esses medicamentos oferecem benefícios claros para pacientes com doenças cardiovasculares, recomendam que sua utilização seja mantida durante o COVID-19, desencorajando a descontinuação preventiva dessas medicações.

Li et al.¹⁰ analisaram 1.178 pacientes com COVID-19, sendo 362 portadores de hipertensão em uso de IECA e BRA, para investigarem a associação entre esses medicamentos e gravidade da doença e mortalidade em pacientes com hipertensão hospitalizados por infecção por COVID-19. De acordo com os resultados encontrados por eles, a porcentagem de pacientes com hipertensão em uso de IECA/BRA não diferiu entre aqueles com infecções graves e não graves (32,9% versus 30,7%) nem entre não sobreviventes e sobreviventes (27,3% versus 33,0%). Sendo assim, esse estudo é importante, pois fornece dados clínicos sobre a associação entre IECA/BRA e desfechos em pacientes com hipertensão hospitalizados com infecções por COVID-19, sugerindo que esses medicamentos não estão associados à gravidade ou mortalidade por COVID-19 nesses pacientes. Portanto, esses dados também apoiam as diretrizes atuais e as recomendações para manter o tratamento da hipertensão com IECA/BRA durante a pandemia de COVID-19.

Em um estudo realizado nos EUA, por Reynolds et al.¹¹, foi avaliada a relação entre o tratamento prévio com IECA, BRA e, também, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos tiazídicos e a probabilidade de resultado positivo ou negativo no teste COVID-19, bem como a probabilidade de doença grave entre os pacientes que testaram positivo. No total, 12.594 pacientes foram testados para COVID-19 e 5.894 (46,8%) foram positivos. Dentre estes, 1.002 (17,0%) tinham doença grave. Um histórico de hipertensão estava presente em 4.357 pacientes (34,6%), entre os quais 2.573 (59,1%) testaram positivo e 634 destes (24,6%) tinham doença grave. Mas não houve associação entre qualquer classe de medicação única analisada pelos autores e uma maior probabilidade de um teste positivo, assim como nenhum dos medicamentos examinados foi associado a um aumento substancial no risco de doença grave entre os pacientes que testaram positivo.

Em Lombardia, na Itália, foi desenvolvido um grande estudo de caso-controle de base populacional, envolvendo 6.272 pacientes com COVID-19 e 30.759 sem a doença (funcionando como controles), para investigar a potencial associação entre o uso de IECA/BRA e o risco envolvido com a COVID-19. Os autores concluíram que, apesar de o uso de desses medicamentos ter sido mais frequente entre pacientes com COVID-19 do que entre os controles, devido à maior prevalência de doenças cardiovasculares entre os primeiros, não houve evidências de que os IECA ou BRA afetassem de alguma forma o risco de COVID-19.¹²

Mehra et al.¹³ utilizaram um banco de dados observacional de 169 hospitais na Ásia, Europa e América do Norte, no intuito de avaliarem a relação de doenças cardiovasculares e

terapia medicamentosa com morte hospitalar entre pacientes hospitalizados com COVID-19. Foram avaliados os resultados de 8.910 pacientes, admitidos entre 20 de dezembro de 2019 e 15 de março de 2020. Porém, o estudo foi incapaz de encontrar qualquer relação entre o uso de IECA/BRA e o aumento da mortalidade intra-hospitalar ou resultados piores entre esses pacientes em comparação com aqueles sem uso desses medicamentos.

Também no intuito de analisar a associação entre uso intra-hospitalar de IECA/BRA e mortalidade por todas as causas em pacientes com hipertensão e com COVID-19, Zhang et al.¹⁴ realizaram um estudo retrospectivo e multicêntrico em larga escala, que incluiu 1.128 pacientes diagnosticados com COVID-19, entre eles 188 que também tratavam hipertensão com uso hospitalar de IECA/BRA. Os dados foram provenientes de nove hospitais na província de Hubei, na China, de pacientes internados entre 31 de dezembro de 2019 e 20 de fevereiro de 2020. Após realizarem ajuste para idade, sexo, comorbidades e medicamentos hospitalares, os resultados indicaram que o risco de mortalidade por todas as causas foi menor no grupo de pacientes que utilizava IECA/BRA versus o grupo que não utilizava, que funcionou como grupo controle. Portanto, os autores consideram improvável que o uso hospitalar de IECA/BRA esteja associado a um risco aumentado de mortalidade em pacientes com COVID-19.

Além disso, como os IECA/BRA tratam além de hipertensão outras comorbidades, como insuficiência renal, removê-los das prescrições dos pacientes têm se mostrado uma desvantagem. Inclusive, já se observou que a suspensão dos mesmos pode acarretar descontrole da pressão arterial e descompensação das funções cardíacas e renais, resultando em complicações maiores nos pacientes, podendo ser ainda maiores do que as causadas pelo próprio vírus.⁶

Já Abajo et al.¹⁵ realizaram um estudo de base populacional na região de Madrid, Espanha, para avaliar se os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que incluem os IECA/BRA, agravam o quadro de pacientes com COVID-19. Foram analisados 1.139 pacientes com internações por COVID-19 em uso desses medicamentos e 11.390 sem seu uso, como população controle. Apesar de os grupos terem sido pareados por sexo e idade, observou-se, logicamente, uma proporção significativamente maior de casos com doença cardiovascular pré-existente e fatores de risco entre o grupo dos medicamentos do que nos controles. Ainda assim, não houve indícios de associação significativa entre o uso de IECA/BRA com o aumento da gravidade ou de internação por COVID-19.

Em outro estudo, na Coreia do Sul, Son et al.¹⁶ utilizaram dados populacionais fornecidos pelo Sistema Nacional de Seguro de Saúde da Coreia, para investigar a associação entre inibidores de SRAA (classificados como IECA e BRA) e risco e gravidade da infecção por COVID-19. Foram identificados 16.281 indivíduos com hipertensão e, dentre esses, 950 (5,8%) casos confirmados de COVID-19. Os demais 94,2% foram designados como grupo controle inicial, mas após o pareamento (com base em múltiplas covariáveis), o número final de pacientes foi de 950 no grupo de casos e 1.897 no grupo controle. Após todas as análises feitas, não foram encontradas diferenças significativas entre os desfechos dos grupos, demonstrando ausência de uma associação negativa entre uso de IECA/BRA com maior risco ou gravidade da infecção por COVID-19. Esses resultados apoiam as diretrizes médicas atuais e recomendações de que os pacientes não devem

descontinuar esses medicamentos por preocupação de estarem em risco aumentado para infecção ou maior gravidade da COVID-19.

Hippisley-Cox et al.¹⁷, em um estudo realizado na Inglaterra, para investigar se os pacientes que receberam IECA/BRA tinham riscos alterados de apresentar quadros mais graves de COVID-19 e serem admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) associada, analisaram os dados de 8,28 milhões de pacientes, coletados através de 1.205 clínicos gerais. Após a análise, chegaram a um número amostral de 19.486 pacientes que tiveram COVID-19 e, dentre eles, 1.286 que receberam cuidados de UTI. Os autores verificaram que os IECA/BRA foram associados a um risco significativamente reduzido de COVID-19 e nenhum risco aumentado de internação em UTI. No entanto, esse estudo identificou algumas variações entre diferentes grupos étnicos em relação a esses resultados, e alertam que isso merece um estudo mais aprofundado.

Na Suíça, Savarese et al.¹⁸ investigaram a associação entre o uso de IECA/BRA e, também, dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) com hospitalização e óbito por COVID-19 na população nacional, gerando uma amostra de 1,4 milhão de pacientes, por meio da análise de dados do Registro Nacional de Pacientes da Suécia até 1º de fevereiro de 2020, que foram acompanhados até 31 de maio de 2020. Os resultados indicaram que o uso de IECA/BRA foi associado a um risco reduzido de hospitalização/óbito em pacientes com COVID-19. Esses dados contribuem para as teorias de redução inflamatória dos IECA/BRA, porém foram obtidos entre inúmeros fatores de confusão ao longo do estudo. Portanto, não houve associação ao aumento do risco de hospitalização ou morte por COVID-19 no uso desses medicamentos.

Mancia¹⁹ apresenta os resultados do estudo BRACE-CORONA, que examinou o resultado de pacientes positivos para COVID-19 hospitalizados randomizados para suspensão temporária ou continuação do tratamento com IECA/BRA. O estudo desenvolveu com dados de 34 centros médicos brasileiros, que recrutaram 659 pacientes hipertensos com infecção por COVID-19 de gravidade moderada. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para realizar tratamento contínuo com IECA/BRA ou para uma suspensão temporária do tratamento por 30 dias. Verificou-se que a descontinuação da terapia com IECA/BRA em pacientes hospitalizados por COVID-19 não interferiu na evolução da doença.

Embora alguns autores tenham associado o uso de IECA ou BRA com redução de mortalidade por COVID-19 em pacientes internados em unidades hospitalares, todos esses trabalhos possuem limitações importantes a considerar, como fatores de risco para doenças graves, outras patologias associadas, uma população heterogênea com diferença de idade, sexo e etnia, sendo que o uso de IECA/BRA é maior em pacientes mais graves, gerando uma certa confusão ao interpretar os dados desses estudos. Portanto, para avaliar melhor a questão proposta, se faz necessário acompanhar a evolução dos pacientes em uso dessas medicações através de ensaios clínicos randomizados, que comparem os efeitos da continuação ou suspensão de IECA e BRA em pacientes com COVID-19. Esses estudos são escassos e recentes, além de estarem em estágios de evolução diferentes, o que dificulta a precisão de análise dos mesmos.⁸

DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou os resultados de diversos artigos os quais registraram os desdobramentos do uso de anti-hipertensivos, de classe IECA/BRA, em pacientes infectados com COVID-19, visando avaliar seus aspectos positivos e negativos. A maioria dos estudos não achou uma relação entre o uso dessas drogas com desfechos clínicos mais letais ou positividade de testes de COVID-19 nos pacientes, apesar de muitos terem registrado quadro clínico da doença nos pacientes que faziam uso dessas medicações. Isso se deve principalmente pelo fato dessas drogas estarem prescritas predominantemente aos pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca e renal e outras patologias prévias que somadas com a infecção pelo vírus agravam o quadro desses pacientes. Esses achados, inicialmente, vão de encontro com a teoria inicialmente formulada de que tais drogas iriam facilitar a infecção por COVID-19 nos doentes.

Em contrapartida, em muitos casos foi associada uma maior proteção cardiovascular em alguns pacientes nos quais foram mantidos o uso de IECA/BRA. Isso fomentou algumas outras teorias criadas devido a estudos *in vitro*, que supõe que essas medicações causam um efeito imunoprotetor além de reduzir o processo inflamatório naturalmente causado pelo COVID-19. Embora tenham sido achadas uma maior concentração de células T CD3 e CD8 além de uma redução na carga viral, os dados são insuficientes para afirmar que a causa desses achados foram os IECA/BRA. A redução da piora clínica dos pacientes que utilizavam essas medicações, em relação aos demais, por outro lado, foi associada a um melhor efeito protetor tanto cardíaco quanto vascular. Controlar as patologias de base e evitar efeitos cardiovasculares nocivos nesses pacientes foi a provável causa de uma melhor resposta as terapêuticas as quais os doentes foram submetidos.

Porém analisando o estudo BRACE-CORONA, onde foram analisados pacientes hospitalizados com COVID-19 e hipertensão, pacientes estes que eram tratados com IECA ou BRA foram divididos em 2 grupos, em uma proporção 1:1, onde em um grupo essas medicações foram suspensas e no outro não, foram observadas as evoluções clínicas de ambos por 30 dias. Não houve diferença entre os desfeitos clínicos ou no tempo de internação hospitalar. Sendo assim não foram achados benefícios no uso agudo dessas medicações. No entanto, o estudo tinha fatores que dificultam a confirmação desses efeitos, como o tempo de internação hospitalar, além de outros fatores que influenciam o desenrolar da doença como idade, sexo, etnia e comorbidades.

Embora os estudos tenham achados resultados semelhantes, uma parte deles apresenta limitações, como números amostras pequenas. Além de muitos mostrarem dificuldade em analisar os resultados, incluído fatores como diferença de idade, sexo, etnia e comorbidades entre os pacientes, junto com um tempo de análise limitado. Isso os torna menos relevantes estatisticamente falando.

Em relação as teorias dos efeitos de IECA/BRA nos pacientes com COVID-19 formuladas a partir dos estudos *in vitro*, vale lembrar que estudos pré-clínicos são um guia com resultados incertos e de difícil interpretação. Logicamente, não se deve supervalorizar seus resultados. Porém servem como ferramenta de base para estudos populacionais, os quais ainda são recentes e não confirmam as especulações encontradas em estudos *in vitro*.²

Especialistas recomendam um número maior de estudos mais complexos como ensaios

randomizados mais amplos e de longa duração para analisar a fundo o verdadeiro efeito dessas drogas nesses pacientes.²⁰ Porém, diversas sociedades científicas de hipertensão internacionais defendem que é seguro manter o uso dessas medicações em pacientes com COVID-19.²¹ Assim, com base nas informações analisadas até agora, não há indicações para suspender IECA/BRA em pacientes que já os utilizam, com exceções de eventuais complicações clínicas, sendo essa opinião compartilhada pela Agência Europeia de Medicamentos, Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA), a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC). Além disso pode-se perceber que a suspensão indiscriminada dessas drogas pode levar a descompensações de suas doenças de base, além de causar outros efeitos mais graves além dos efeitos adversos já presumidos.²²

CONCLUSÃO

Considerando as análises feitas sobre os resultados encontrados nos estudos pode-se compreender que a teoria na qual IECAs e BRA seriam facilitadores de uma infecção viral mais eficiente pelo COVID-19 não foi observada clinicamente, nos pacientes. A melhora clínica sugerida em alguns artigos nos pacientes infectados com COVID-19, em uso de IECA/BRA, que apoiou as demais especulações de aumento da resposta imune e redução inflamatória também não pode ser confirmada pela maioria dos estudos. Embora eles tenham demonstrado que o uso de IECA e BRA possam evitar complicações cardiovasculares, não foi comprovada maior sobrevida desses pacientes. Portanto, os estudos realizados ainda são muito recentes, escassos e não possuem relevância estatística devido as limitações dos mesmos, como amostra populacional insuficientes e outros fatores como comorbidades e diferença de idade, sexo e etnia.

Assim, embora ainda seja necessário estudos mais amplos, que analisem a longo prazo e utilizem amostras maiores, para que se possa chegar a uma compreensão mais ampla de todas as consequências dessas medicações em pacientes com COVID-19, as últimas informações indicam que é seguro utilizar essas drogas em pacientes com doenças cardíacas, independentemente da presença ou suspeita de COVID-19. A luz das novas informações, ainda não há dados que justifiquem a suspensão imediata dessas medicações nesses pacientes. Pelo contrário, os estudos demonstram um risco maior de possíveis descompensação de doenças cardíacas e renais, podendo resultar em prognósticos negativos para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Asturian K. O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa. *Rev. Ciênc. Méd.* 2021; 30: e215035.
2. Vázquez-Cornejo E. Considerations on the use of antihypertensive blockers of the renin-angiotensin system in adults and children in the face of the COVID-19 pandemic. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2020; 77(5): 274-281.
3. Martínez-del Río J, Piqueras-Flores J, Martín de la Sierra PNS, Negreira-Caamaño M, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez G, et al. Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-

- angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19. *Med. Clín.* 2020; 155(11): 473-481.
4. Şimşek-Yavuz S, Çelikyurt FIK. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021; 51(SI-1): 3372-3390.
 5. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Dis Mon.* 2020; 66(9): 101058.
 6. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(7): 1120-1126.
 7. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020; 33(5): 373-374.
 8. Ávila Cabreja JA, García Méndez FM, Sosa González I, Zayas Fundora E. Continuación del tratamiento con IECA/ARA-II en los pacientes diagnosticados de COVID-19. *Aten Primaria.* 2021; 53(6): 102068.
 9. Greco A, Buccheri S., D'Arrigo P., Calderone D., Agnello F., Monte M, et al. Outcomes of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patient with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020; 6(5): 335-337.
 10. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 825-830.
 11. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2441-2448.
 12. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2431-2440.
 13. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): e102.
 14. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020; 126(12): 1671-1681.
 15. Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1705-1714.
 16. Son M, Seo J, Yang S. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. *Hypertension.* 2020 Sep;76(3):742-749.
 17. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020; 106(19): 1503-1511.
 18. Savarese G, Benson L, Sundström J, Lund LH. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and COVID-19 hospitalization and death: a 1.4 million patient

- nationwide registry analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3): 476-485.
19. Mancia G. COVID-19, hypertension, and RAAS blockers: the BRACE-CORONA trial. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(14): e198-e199.
 20. Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020; 21(2): 1470320320927851.
 21. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res.* 2021; 128(7): 1062-1079.
 22. Soria Arcos F, Romero Puche A, Vicente Vera T. Controversias sobre el tratamiento con IECA/ARA-II y COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(6): 516.

BLOQUEIO DO GÂNGLIO ESFENOPALATINO PARA TRATAMENTO DA CEFALEIA PÓS PUNÇÃO DURAL

BLOCKING THE SPHENOPALATHINE GANGLIUM FOR TREATMENT OF POST DURAL PUNCTURE HEADACHE.

Marcela C. M. Ruas¹, Guilherme Alencar²

¹Aluna medicina do UNIFESO; ²Professor do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A punção peridural é muito utilizada tanto para coleta do líquido cefalorraquidiano quanto para anestésias, tendo como o efeito adverso mais comum a cefaleia pós punção. Para tratamento desse efeito adverso, o bloqueio do gânglio esfenopalatino consiste em uma medida segura e com boa eficácia comprovada. **Objetivos:** Devido a elevada taxa de pacientes que precisam se submeter a punção dural, o objetivo deste tema como pesquisa é entender o motivo pelo qual a cefaleia pós punção acontece e os benefícios do bloqueio do gânglio esfenopalatino no seu tratamento. **Métodos:** Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, em que foram usados 16 artigos publicados nos últimos 11 anos encontrados no PubMed, BVS e na plataforma Scielo, em inglês e português. **Resultados:** A principal hipótese aceita para justificar a cefaleia pós punção dural é que o vazamento do LCR através do orifício da punção feito pela agulha raquidiana causa uma hipotensão intracraniana, levando ao deslocamento do conteúdo intracraniano e tração de estruturas sensíveis a dor. Essa hipotensão repentina pode ativar os receptores de adenosina, produzindo vasodilatação arterial e venosa, e posteriormente cefaleia. O bloqueio do gânglio esfenopalatino realiza o bloqueio trigeminal e parassimpático, alteram-se os tónus do vaso meníngeo e a transmissão da nocicepção, permitindo uma recuperação assintomática até que a resolução da lesão dural se resolva espontaneamente. **Conclusões:** Não há dúvidas sobre a implicação da cefaleia após uma punção dural, por isso o bloqueio do gânglio esfenopalatino vem sendo descrito como uma alternativa segura, pouco invasiva e de boa eficácia quando comparada a outros métodos, entretanto ainda não são necessários novos estudos para melhor elucidação da medicação utilizada no bloqueio e o seu tempo de duração.

Descritores: Cefaleia Pós-Punção Dural; Bloqueio do Gânglio Esfenopalatino; Sphenopalatine Ganglion Block.

ABSTRACT:

Introduction: Epidural puncture is widely used both for CSF collection and for anesthesia, with post-puncture headache as the most common adverse effect. To treat this adverse effect, the

sphenopalatine ganglion block is a safe measure with proven good efficacy. **Aims:** Due to the higher rate of patients who need to undergo a dural puncture, the purpose of this topic is to understand why post-puncture headache occurs and the benefits of sphenopalatine ganglion block in its treatment **Methods:** This work consists of a literature review, in which 16 articles published in the last 11 years found in PubMed, BVS and Scielo platform, in English and Portuguese, were used. Results: The main hypothesis accepted to justify post-dural puncture headache is that the persistent leakage of CSF through the puncture hole made by the spinal needle causes intracranial hypotension, leading to displacement of intracranial contents and traction of pain-sensitive structures. This sudden hypotension can also activate adenosine receptors, producing arterial and venous vasodilation, and later headache. The sphenopalatine ganglion block performs the trigeminal and parasympathetic block, alters the tone of the meningeal vessel and the transmission of nociception, allowing an asymptomatic recovery until the resolution of the dural lesion resolves spontaneously. **Conclusions:** There is no doubt about the implication and pathophysiology of headache after a dural puncture, so the sphenopalatine ganglion block has been described as a safe alternative, less invasive and with good efficacy when compared to other methods, however, further studies are not yet necessary to better elucidation of the medication used in the block and its duration. **Keywords:** Sphenopalatine Ganglion Block; Post-Dural Puncture Headache

INTRODUÇÃO:

A Sociedade Internacional de Cefaleia definiu a cefaleia pós punção dural (CPPD) como um quadro de dor encefálica holocraniana que pode surgir em até sete dias após a punção lombar e que desaparece até 14 dias após a punção (1). Esta é uma complicação comum após o bloqueio subaracnóideo. Alguns fatores de risco para a CPPD são descritos, como idade, sexo, índice de massa corpórea, o calibre, orientação e tipo de agulha usado no processo, e até mesmo a habilidade do profissional que realizará a punção (2). Normalmente ela se manifesta como uma intensa cefaleia occipital e frontal, com exacerbação da dor na posição vertical e aliviada em repouso. Também pode vir acompanhada de náuseas, vertigem, vômitos, distúrbios visuais e perda da audição. Algumas terapias de apoio como repouso, reidratação, anti-inflamatórios não esteroides, acetaminofeno, corticosteroides em dose baixa, sumatriptano, fazem parte da abordagem inicial da cefaleia pós punção, podendo ajudar para o alívio dos sintomas do quadro, apesar de serem raramente resolutivos (3,4).

O tampão sanguíneo peridural é atualmente considerado o padrão outro terapêutico da CPPD (8), porém é uma técnica invasiva, associada a complicações sérias e com uma taxa de sucesso completo de apenas 30%. Sendo assim, o BGEP deve ser discutido como uma opção de primeira linha devido a sua efetividade e por evitar a necessidade de realizar uma técnica tão invasiva como o tampão sanguíneo peridural em até 69% dos casos. (5)

O bloqueio do gânglio esfenopalatino (BGEP) já é conhecido devido a sua terapêutica contra enxaquecas graves, neuralgia do trigêmeo, e outras crises álgicas cefálicas. Apresenta

também uma boa taxa de sucesso na cefaleia pós punção dural. O GEP é uma estrutura localizada na fossa pterigopalatina bilateralmente. É um gânglio cefálico e um centro neuronal com muitas complexidades, desempenhando um importante papel na modulação neural. (5)

Algumas técnicas de bloqueio foram descritas, mas a abordagem transnasal é a mais simples e menos invasiva. Ela pode ser feita de duas maneiras, da maneira convencional, onde dois aplicadores com ponta de algodão serão embebidos em um anestésico e introduzidos na parede posterior das duas narinas, (5) mas também pode ser feita com anestésico local tópico, aplicado pelo próprio paciente, o que acaba muitas vezes gerando menos incômodo. (6)

OBJETIVO:

Primário:

Conhecer o acometimento na punção dural capaz de desencadear cefaleia, e com isso demonstrar os benefícios e segurança do bloqueio esfenopalatino na sua analgesia quando comparado a outros métodos.

Secundário:

Entender a fisiopatologia da anestesia peridural associada a cefaleia pós punção.

MÉTODOS:

Esse estudo se trata de uma revisão sistemática da literatura, com busca dos bancos de dados no período compreendido entre 2011 a 2022, utilizando as bases de dados Scielo, PubMed e BVS. Os artigos foram buscados em português e inglês, com os descritores: “Bloqueio esfenopalatino”, “Cefaleia pós punção dural”, “Bloqueio Esfenopalatino para tratamento da cefaleia pós punção dural” “Cefaleia pós raquianestesia” totalizando 16 artigos. Os critérios de inclusão foram: Informações clínicas, relatos de casos, ensaio clínico retrospectivo, ensaio clínico randomizado e carta ao editor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Fisiopatologia:

Anatomia da dura-máter: A dura-máter é formada por um tecido conjuntivo denso, composto de fibras elásticas e colágenas, nas quais novos estudos microscópicos ópticos e eletrônicos descrevem que as suas constituições são dispostas em várias camadas paralelas a superfície que não demonstram nenhuma orientação específica. (7) A membrana supratentorial da dura-máter é suprida por pequenos ramos meníngeos do nervo trigêmeo (V1, V2 e V3). A segunda divisão do nervo trigêmeo (V2) percorre o gânglio esfenopalatino (SPG), que é um acesso atômica acessível ao bloqueio devido à sua localização superficial na cavidade nasal. (8)

A Produção do líquido cefalorraquidiano ocorre primariamente no plexo coroide, o seu volume no adulto é de aproximadamente 150 ml, 50% dos quais estão dentro do crânio. A pressão do LCR na região lombar na posição supina varia entre 5 e 15 cm H₂O. (7, 9) Existem algumas

consequências da perfuração da dura-máter, dentre elas o vazamento de LCR. Embora essa perda e a redução da pressão do LCR não sejam contestadas, o mecanismo real que produz a cefaleia permanece obscuro. (7) A teoria mais aceita que explica a fisiopatologia da cefaleia pós punção dural é baseada na suposição de que o vazamento persistente do LCR através do orifício da punção feito pela agulha raquidiana causa diminuição da pressão liquórica e a uma consequente hipotensão intracraniana, levando ao deslocamento do conteúdo intracraniano e tração de estruturas sensíveis a dor. (9) A pressão subaracnoide adulta de 5-15 cm H₂O (em posição supina) pode ser reduzida até para 4 cm H₂O ou valores inferiores. Normalmente a taxa de produção de LCR é menor do que a taxa de produção quando a punção é feita com agulhas maiores que 25GA. Essa diminuição repentina também pode ativar os receptores de adenosina, produzindo vasodilatação arterial e venosa, e posteriormente cefaleia. (10) O conceito de Monro-Kellie afirma a importância do volume intracraniano permanecer sempre inalterado. Portanto, se houver um vazamento de líquido cefalorraquidiano devido à punção dural, os outros constituintes intracranianos (sangue e tecido cerebral) precisariam aumentar seu volume para que a pressão intracraniana e a pressão de perfusão cerebral permanecessem dentro da variação normal. Como o tecido cerebral é um constituinte sólido, com baixa capacidade para expandir seu volume de forma aguda, a possibilidade que resta é que o volume sanguíneo intracraniano aumente, secundário à vasodilatação. (1) Neste caso, entram os benefícios do BGEP, para atenuar essa vasodilatação cerebral que é induzida devido a estimulação parassimpática transmitida pelos neurônios com sinapses no gânglio esfenopalatino. (3) Esse manejo terapêutico relacionado a CPPD se dá ao seu alívio sintomático, pois o bloqueio do gânglio esfenopalatino não altera a produção/circulação de fluidos cerebrais, porém ao realizar o bloqueio trigeminal e parassimpático, alteram-se o tônus do vaso meníngeo e a transmissão da nocicepção, permitindo uma recuperação assintomática até que a resolução da lesão dural se resolva espontaneamente. (5)

Sintomas: A cefaleia é a queixa de apresentação predominante, mas não está sempre presente e não é a única. Ela é descrita como intensa, ‘lancinante e se espalhando como metal quente’. Sua distribuição comum é sobre as áreas frontal e occipital irradiando para o pescoço e ombros. Pode ser observado também uma rigidez do pescoço. A dor é exacerbada pelo movimento da cabeça e adoção da postura vertical, e aliviada ao deitar. Um aumento na gravidade da cefaleia em pé é a condição indispensável da CPPD. Podem existir outros sintomas associados como náuseas, vômitos, perda auditiva ou zumbido, vertigem, tontura e parestesia do couro cabeludo e dor nos membros superiores e inferiores. Distúrbios visuais como diplopia ou cegueira cortical também são relatados. Paralisias de nervos cranianos não são incomuns. (3, 9)

A população obstétrica apresenta maior risco para desenvolvimento de cefaleia pós-punção da dura-máter, devido ao sexo, idade e da grande difusão da anestesia regional na obstetrícia. Além dos fatores já mencionados, a história prévia de cefaleia pós-punção, o tipo de agulha utilizada, a orientação do bisel durante a punção, o número de tentativas e a experiência profissional têm impacto na incidência de cefaleia pós-punção da dura-máter. (11)

Sabendo que há uma correlação direta entre a cefaleia pós punção dural e o tamanho da agulha utilizada no procedimento (11) foi observado em um estudo que a escolha de agulhas

finas (menor calibre) associada a reinserção do estilete antes da retirada da agulha diminuem a incidência de CPPD. A cefaleia tem relação inversamente proporcional ao calibre da agulha, assim como também está relacionada ao desenho da agulha, sendo que o tipo ponta de lápis apresenta menor incidência, e à orientação do bisel ao introduzir a agulha. (fig. 1) (9, 11) Um estudo de revisão dos autores Turnbull e Shepherd evidenciaram a relação inversa entre o calibre da agulha e a incidência de CPPD, mostrado na tabela abaixo. (9)

Tabela 1: Tipo de agulha e incidência da CPPD.

DESENHO DA AGULHA	CALIBRE	INCIDÊNCIA DA CPPD (%)
Quincke	22	36
Quincke	25	3-25
Quincke	26	0,3-20
Quincke	27	1,5-56
Quincke	29	0-2
Quincke	32	0,4
Sprotte	24	0-9,6
Whitacre	20	2-5
Whitacre	22	0,63-4
Whitacre	25	0-14,5
Whitacre	27	0
Atraucan	26	2,5-4
Tuohy	16	70

Adaptado de Post-dural puncture e headache: pathogenesis, prevention and treatment (9)

A menos que uma cefaleia com características posturais esteja presente, o diagnóstico de cefaleia pós-punção dural deve ser sempre questionado, pois outras causas intracranianas graves de cefaleia devem ser excluídas. O diagnóstico de cefaleia pós-punção dural é frequentemente claro pela história de punção dural e pela presença de uma cefaleia postural intensa (9)

DISCUSSÃO:

O Gânglio esfenopalatino situa-se a aproximadamente 3 mm da superfície da mucosa da parede posterior da cavidade nasal (fig. 2) (8). Para fazer o BGEP, o paciente deve estar em posição supina, com uma leve extensão cervical. Para estimar a profundidade necessária do avanço do aplicador, deve-se medir a distância da abertura das narinas até a incisura mandibular diretamente abaixo do zigoma. Dois aplicadores com ponta de algodão devem ser embebidos em anestésico

e introduzidos de forma rápida, mas suave, até a parede posterior das narinas. Após 10 minutos, o anestésico deve ser injetado gota a gota sobre o cabo do aplicador e depois girar os aplicadores para confirmar a localização correta, na qual são bem tolerados pela paciente. O aplicador deve permanecer na cavidade nasal durante 15-20 min (fig. 3). Em caso de recorrência da dor de cabeça, essa técnica pode ser repetida. (1, 5, 12, 13)

A duração média do efeito analgésico do BGEP é a principal limitação técnica, tendo em vista que a disseminação da medicação anestésica na cavidade nasal depende da anatomia e é imprevisível. Alguns fatores são associados ao sucesso ou falha da técnica, como diferentes agentes anestésicos e suas atuações nesse contexto, a eficácia das repetições do bloqueio e como a terapia conservadora ou o tampão sanguíneo peridural são afetados pelo BGEP são algumas das questões que precisam ser abordadas em novos estudos para produzir recomendações com fortes evidências (5)

Em relação às drogas administradas, os agentes farmacológicos mais utilizados para o bloqueio do gânglio esfenopalatino são anestésicos locais (lidocaína a 2% a 4%, bupivacaína ou levobupivacaína a 0,5%), esteroides de depósito ou fenol a 6%. (13). Em um ensaio clínico randomizado duplo cego, evidenciou-se que os pacientes que realizaram o bloqueio do gânglio esfenopalatino com 0,3 ml de bupivacaína a 0,5%, apresentaram uma queda significativamente na escala de dor (NRS score), 15 e 30 minutos após administração do tratamento, durando por 24h após o procedimento. Já em outro relato de caso, em que foi realizado um BGEP ambulatorialmente, verificou-se que a administração de levobupivacaína a 0,5% no tratamento para CPPD causou uma melhora significativa dos sintomas por mais de 24 horas após o procedimento. Outros dois relatos de caso, um com três pacientes com a administração da lidocaína viscosa a 2% concluíram uma redução significativa da intensidade da CPPD. (14) Observa-se que teoricamente o aumento na concentração da lidocaína para 4% ou 5% é uma boa opção para um melhor desfecho, assim como um anestésico local de ação mais prolongada, como como bupivacaína ou tetracaína, seria outra opção que vale a pena maiores estudos. (15) Ainda permanece inexplicada a capacidade de um agente de ação curta, como por exemplo a lidocaína, de desligar permanentemente os sintomas da CPPD mesmo após o efeito farmacológico da medicação passar. (16)

Em contrapartida, em um estudo randomizado não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores de dor em pacientes com cefaleia pós-dural após um bloqueio do gânglio esfenopalatino com anestésicos locais em comparação com solução salina. No entanto, os escores de dor na posição vertical foram reduzidos a dor leve (VAS <30 mm) em metade dos pacientes (60% e 45% nos grupos de anestésicos locais e placebo, respectivamente), e a necessidade de PBE de resgate foi apenas 50% e 45% nesses pacientes que foram encaminhados com cefaleia pós-dural severa. (4) Nesse estudo, concluiu-se que o mecanismo exato do bloqueio não é bem conhecido. A pressão do cotonete pode ter causado uma estimulação mecânica do gânglio esfenopalatino resultando no efeito terapêutico observado. É até possível que a absorção da solução salina tenha tido efeito. Ao comparar os tratamentos, vale ressaltar também que a anatomia real e a possível difusão para o gânglio esfenopalatino foram questionadas, tornando o efeito observado potencialmente inteiramente mecânico (4)

Em relação aos efeitos adversos que podem ocorrer no BGEP, os efeitos menores são tipicamente locais e incluem epistaxe, anestesia transitória ou hipoestesia da raiz do nariz, faringe e palato e lacrimejamento do olho ipsilateral. Os principais efeitos adversos são incomuns, mas podem incluir infecção no contexto de técnica asséptica inadequada, hematoma local ou retro orbitário. (8, 13)

O padrão ouro para o tratamento da CPPD é o tampão sanguíneo peridural, porém quando comparado com o BGEP ele é mais caro e menos seguro devido aos riscos secundários de formação de hematoma peridural, trombose, infecção e dor local, dentre outros. (7) Além também de ser um impeditivo religioso para alguns pacientes (testemunhas de Jeová) e impeditivo parcial em algumas comorbidades como esclerose múltipla. Nos pacientes com Esclerose Múltipla (EM), recomenda-se que a injeção do sangue seja lenta e com monitorização devido ao risco de comprometimento da condução dos impulsos nervosos nos axônios acometidos pela EM por aumento da pressão produzida pela injeção peridural de pressão sanguínea. (6)

CONCLUSÕES:

A punção dural pode acontecer com agulha de raquianestesia ou por punção inadvertida da peridural, portanto o risco da cefaleia pós punção dural deve ser pontuado e o seu manejo deve ser bem conhecido pelos anestesiológicos. Sabe-se que algumas medidas iniciais são tomadas, como repouso, caféina, reidratação, uso de anti-inflamatórios, corticoides, porém sem sucesso efetivo.

A cefaleia pós punção dural apesar de não ter sua fisiopatologia completamente esclarecida já é bem conhecida e esperada, embora sua incidência seja menor com o uso de agulhas finas, não há dúvidas do impacto desse efeito no aumento do tempo de internação hospitalar e na qualidade de vida do paciente. Sendo assim, o bloqueio do gânglio esfenopalatino entra como uma alternativa segura, rápida e barata, principalmente quando comparada com o tampão sanguíneo peridural, o qual ainda é o padrão ouro no seu tratamento.

Devido ao início mais rápido e mais seguro do BGEP, conclui-se que os pacientes que apresentem a CPPD devam considerar primeiro o bloqueio como alternativa de tratamento e em caso de necessidade de resgate, o TSP. Apesar de efetivo, o TSP apresenta riscos ao paciente como desenvolvimento de infecção, lombalgia e punção inadvertida da dura-máter, podendo acarretar, inclusive, piora do quadro. Já os riscos do BGEP incluem sangramento e desconforto temporário, mostrando ser de bom tom oferecer ao paciente o bloqueio do gânglio esfenopalatino como alternativa terapêutica antes do TSP.

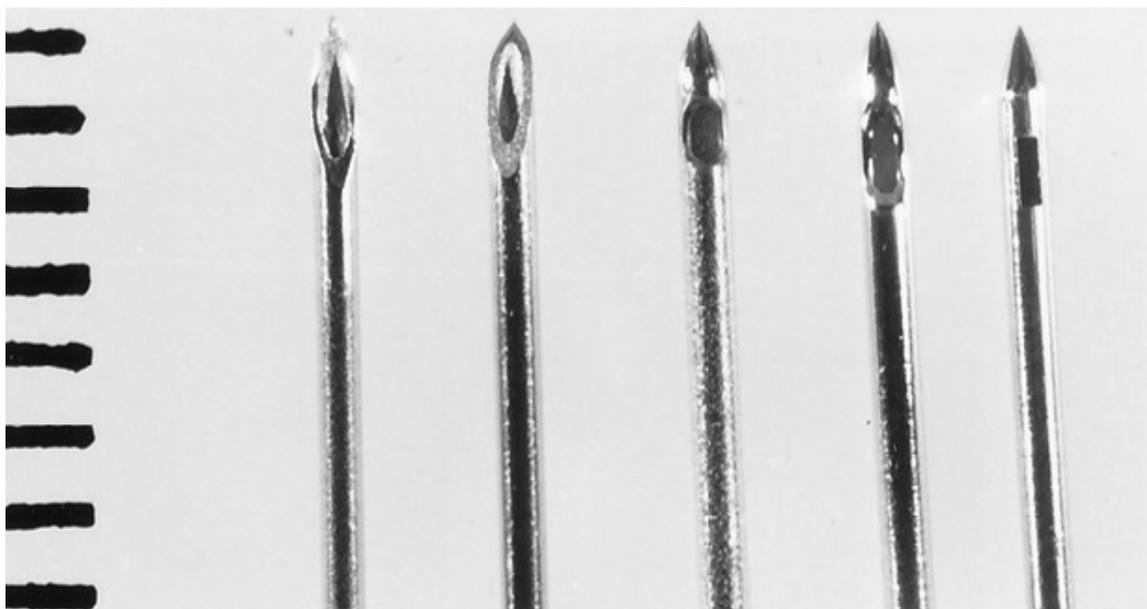
O BGEP se mostrou seguro e eficaz na redução da intensidade da CPPD durante as primeiras horas, no entanto os estudos apresentaram discordância a respeito da sua eficácia a longo prazo, necessitando de estudos de maior evidência científica sobre esse assunto. Porém, em muitos estudos analisados o BGEP foi resolutivo completo e permanente, sem recorrência da cefaleia pós punção. A terapia farmacológica, apesar de amplamente utilizada, apresenta insuficientes níveis de evidência que corroboram sua eficácia.

A duração média do efeito analgésico do BGEP permanece mal definida e, atualmente, é a principal limitação da técnica, já que a disseminação do anestésico na cavidade nasal é imprevisível e depende da anatomia.

Portanto, conclui-se que apesar dos benefícios já observados em análises até o então momento, o BGEP ainda deve ser submetidos a mais estudos para melhor compreensão das terapias farmacológicas utilizadas e os seus benefícios, do tempo de ação desse bloqueio e das necessidades de resgate.

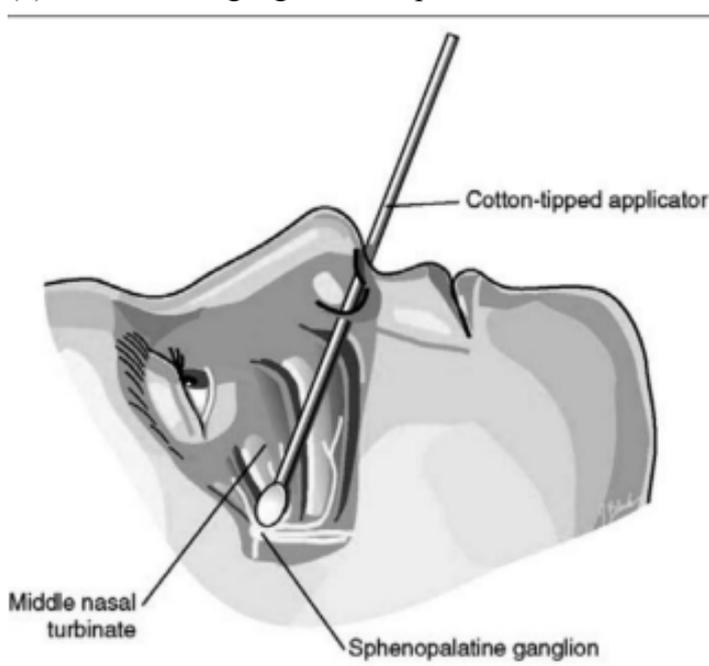
INSERÇÕES

(1) Configurações de diferentes pontas de agulhas espinhais usadas no estudo



Da esquerda para direita: Atraucan, Quincke, Gertie Marx, Sprotte e agulhas de Whitacre. (11)

(2) Anatomia do gânglio esfenopalatino



Localização anatômica do gânglio esfenopalatino e seu bloqueio (8)

(3) Demonstração do bloqueio do gânglio esfenopalatino



Bloqueio do gânglio esfenopalatino feito em paciente em decúbito dorsal com os aplicadores com ponta de algodão no nível do corneto médio na parede das narinas posteriores. (5)

REFERÊNCIAS:

1. Barbosa F. Cefaleia após Anestesia Subaracnoidea com Sete Meses de Evolução: Relato de Caso. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011; 61: 3: 355-359. Disponível em: <http,s://www.scielo.br/j/rba/a/QSNgYFHgXBsDbkMdpzQrBFh/?format=pdf&lang=pt>
2. Prakhar G, Radhika K, Manju S, Rudrashish H. Cefaleia pós-punção dural para cesárea: as estratégias preventivas são piores do que a cura?. *Rev. Bras. Anesthesiol.* [Internet]. 2015 Fev [citado 2022 Jun 21]; 65(1): 82-83. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003470942015000100082&lng=pt
3. Cardoso JM , Sá M, Graça R, Reis H, Almeida L, Pinheiro C, et al. Bloqueio do Gânglio Esfenopalatino para Cefaleia Pós-punção Dural em Contexto de Ambulatório. *Rev. Bras. Anesthesiol.* May-Jun 2017. 67 (3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709417300855>
4. Jespersen MS, Jaeger P, Ægidius KL, Fabritius ML, Duch P, Rye I, et al. Sphenopalatine ganglion block for the treatment of postdural puncture headache: a randomised, blinded, clinical trial. *Br J Anaesth.* 2020 Jun;124(6):739-747. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.025. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32303377. Disponível em: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(20\)30164-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(20)30164-1/fulltext)
5. Furtado I, Lima IF, Pedro S. Uso de Ropivacaína em Bloqueio do Gânglio Esfenopalatino via Transnasal para Cefaleia Pós-punção Dural em Pacientes Obstétricas - Série de Casos. *Rev. Bras. Anesthesiol.* Jul-Aug 2018. 68 (4) Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709417301344>
6. Romero AR, Roychoudhury P, Cordero RB, Mendoza ML. Bloqueio do Gânglio Esfenopalatino Autoaplicado para Cefaleia Pós-punção Dural: Relato de Quatro Casos. *Rev. Bras. Anesthesiol.*

- Sep-Oct 2020. 70 (5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709420304177>
7. K. M. Kuczkowski. Post-dural puncture headache in the obstetric patient: an old problem. New solutions. *Minerva Anestesiologica* 2004 dez. 70(12):823-30. Disponível em: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2004N12A0823>
 8. Machado F, Carone Neto G, Ashmawi H. Sphenopalatine ganglion block for post-dural puncture headache after invasive cerebrospinal fluid pressure monitoring. Case report. *BrJP. São Paulo*, 2019 oct-dec;2(4):392-4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/c7zV7jZzSzNJxMnfkYMvZNR/?lang=en#>
 9. DK Turnbull, D.B. Pastor. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *British Journal of Anaesthesia*. Volume 91, Issue 5, November 2003, Pages 718-729 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091217363080>
 10. Barbosa B., Motter F., Linartevich V. Transnasal sphenopalatine ganglion blockade for treatment of headache after spinal anesthesia: case series. *FAG Journal of Health* 3. 2020. 412-415. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/233>
 11. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanathan S. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg*. 2000;91(4):916-920. doi:10.1097/00000539-200010000-00027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004048/>
 12. Cohen S, Sakr A, Katyal S, et al. Sphenopalatine ganglion block for postdural puncture headache. *Anaesthesia*. 2009; 64:574---5. Disponível em: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.2009.05925.x>
 13. Alexander CE, Dua A. Sphenopalatine Ganglion Block. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557751/>
 14. Lellis C, Tertuliano P, Dib A, Silva S, Martins C, Junior W, et al. Bloqueio do Gânglio Esfenopalatino no Manejo da Cefaleia Pós-punção Dural: Uma Revisão Sistemática da Literatura. *HM*. 2020 Dec. 30 [cited 2021 Jun. 21].11(Supplement):44. Disponível em: <https://headachemedicine.com.br/index.php/hm/article/view/130/231>
 15. (15) Kent S, Mehaffey G. Transnasal sphenopalatine ganglion block for the treatment of postdural puncture headache in obstetric patients. *J Clin Anesth*. 2016 Nov;34:194-6. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.04.009. Epub 2016 May 11. PMID: 27687372. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687372/>
 16. Cohen S, Levin D, Mellender S, Zhao R, Patel P, Grubb W, et al. Topical Sphenopalatine Ganglion Block Compared With Epidural Blood Patch for Postdural Puncture Headache Management in Postpartum Patients: A Retrospective Review. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Nov;43(8):880-884. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063655/>

DOENÇA DE CHAGAS E O DESENVOLVIMENTO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

CHAGAS DISEASE AND THE DEVELOPMENT OF CHAGAS CARDIOMYOPATHY

Camila Calil¹; Carlos P. Nunes²

¹ Graduanda do curso de Medicina da UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ² Professor do Curso de Medicina da UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, a nível mundial, a doença afeta cerca de 6 a 8 milhões de pessoas e causa aproximadamente 50.000 mortes por ano. A infecção tem duas fases sucessivas, a fase aguda é caracterizada por alta parasitemia, geralmente assintomática ou oligossintomática com febre, anorexia e taquicardia. A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave da doença, acometendo um terço dos indivíduos com sorologia positiva, e em casos graves, a única opção de tratamento é o transplante cardíaco. Apesar dos esforços para entender o tropismo parasitário. **Objetivo:** Descrever o desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica. **Metodologia:** revisão de literatura narrativa para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados: Scielo; PubMed e Google acadêmico. **Conclusão:** De acordo com a bibliografia consultada, a doença de Chagas é uma doença parasitária de grande importância, principalmente na América Latina. Diferentes esforços têm sido feitos para sua erradicação e, embora sua incidência e prevalência tenham sido bastante reduzidas nos últimos anos, a doença de Chagas continua sendo uma causa de morbidade e mortalidade. Para o diagnóstico, o eletrocardiograma é uma ferramenta importante, assim como exames complementares como ecocardiograma, Holter de 24 horas ou RM, além de exames laboratoriais. No tratamento, os inibidores da enzima conversora de angiotensina são os mais utilizados, podendo ser complementados ou mudados de acordo com os sintomas, assim como indicação de transplante cardíaco. **Descritores:** Doença de chagas. Cardiomiopatia. Chagas.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease (CD) is an anthrozoosis caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, worldwide, the disease affects about 6 to 8 million people and causes approximately 50,000 deaths per year. The infection has two successive phases, the acute phase is characterized by high parasitemia, usually asymptomatic or oligosymptomatic with fever, anorexia and tachycardia. Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) is the most severe manifestation of the

disease, affecting one third of individuals with positive serology, and in severe cases, the only treatment option is heart transplantation. Despite efforts to understand parasitic tropism. **Objective:** To describe the development of Chagas cardiomyopathy. **Methodology:** narrative literature review for data collection, the following databases were used: Scielo; PubMed and academic google. **Conclusion:** According to the consulted bibliography, Chagas disease is a parasitic disease of great importance, especially in Latin America. Different efforts have been made to eradicate it and, although its incidence and prevalence have been greatly reduced in recent years, Chagas disease remains a cause of morbidity and mortality. For diagnosis, the electrocardiogram is an important tool, as are complementary tests such as echocardiography, 24-hour Holter or MRI, in addition to laboratory tests. In the treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors are the most used, and can be complemented or changed according to symptoms, as well as indication for heart transplantation. **Keywords:** Chagas disease. Cardiomyopathy. Chagas.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma antropozoonose causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*, a nível mundial, a doença afeta cerca de 6 a 8 milhões de pessoas e causa aproximadamente 50.000 mortes por ano. Outros 65-100 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de infecção. Embora mais de um século tenha se passado desde sua descoberta, a DC continua sendo um dos principais problemas de saúde pública para a maioria dos países da América Latina¹.

A infecção tem duas fases sucessivas, a fase aguda é caracterizada por alta parasitemia, geralmente assintomática ou oligossintomática com febre, anorexia e taquicardia. Essas manifestações desaparecem espontaneamente em 90% dos casos, e possivelmente 60-70% dos indivíduos infectados nunca desenvolverão sinais ou sintomas relacionados à DC, caracterizando a forma indeterminada. Os demais pacientes (30-40%) podem evoluir para a fase crônica com queixas clínicas neurológicas, cardíacas, digestivas (megacólon ou megaesôfago) ou cardiodigestivas².

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave da doença, acometendo um terço dos indivíduos com sorologia positiva, e em casos graves, a única opção de tratamento é o transplante cardíaco. Apesar dos esforços para entender o tropismo parasitário por determinados tecidos, como o coração, os fatores envolvidos na evolução clínica da forma indeterminada para a sintomática ainda são desconhecidos. A DC crônica é considerada uma doença incapacitante, responsável pela maior morbidade e mortalidade entre as parasitoses³.

OBJETIVOS

Primário

Descrever o desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica.

Secundários

- Compreender a doença de chagas;
- Destacar a patologia associada a cardiomiopatia chagásica;

- Apresentar as formas de diagnóstico e tratamento atuais.

MÉTODOS

Em relação aos procedimentos técnicos, trata-se de uma revisão de literatura narrativa, elaborada a partir de material já publicado, como livros, artigos e periódicos disponíveis em revistas científicas. A abordagem da pesquisa é qualitativa, que nos permite ir além dos dados quantitativos, e assim requer um olhar subjetivo para os sentidos e significados existentes em um contexto, produzidos por um determinado grupo.

A natureza é aplicada, visto que, visa desenvolver conhecimentos para a aplicação prática de problemas específicos, sendo dirigida à busca da verdade para determinada aplicação prática em situação particular. Quanto aos objetivos, a pesquisa se enquadra em exploratória-descritiva: exploratória, pois intenciona desenvolver no pesquisador o conhecimento acerca do tema, por meio do processo de seleção e análise dos artigos científicos; descritiva, pois descreve as características dos artigos que compõem a bibliografia.

Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados: Scielo; PubMed e google acadêmico. Os descritores utilizados foram: Doença de chagas. Cardiomiopatia. Chagas, associados através do operador booleano AND. Os filtros inseridos para a busca foram: trabalhos nacionais e internacionais, com textos completos e disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Chagas é uma zoonose transmitida principalmente por secreções parasitárias de insetos triatomíneos hematófagos conhecidos como ‘barbeiros’, ocorrendo normalmente em países tropicais como a América do Sul. O *T. cruzi* também pode ser transmitido por transfusões de sangue, transplante de órgãos, ou congenitamente da mãe para o feto, o que é motivo de preocupação em regiões não endêmicas com uma população latino-americana substancial, como na América do Norte e Europa. A transmissão oral ganhou importância epidemiológica após pequenos surtos esporádicos da doença em humanos, principalmente na região amazônica, causados pela contaminação de sucos, água ou sopa com *T. cruzi* de triatomíneos infectados ou outros hospedeiros animais. Casos de transmissão laboratorial acidental da doença também foram relatados³.

A doença é endêmica em todos os países da América Latina continental. Um programa internacional coordenado nos países do Sul (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai), lançado em 1991, reduziu marcadamente a transmissão da doença de DC por vetores e por transfusão de sangue na maioria dos países. Conseqüentemente, a incidência de novas infecções por *T. cruzi* em todo o continente sul-americano diminuiu acentuadamente⁴.

Iniciativas internacionais semelhantes foram lançadas nos países andinos (Colômbia, Equador, Peru e Venezuela) e na América Central (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicarágua e Panamá) em 1997, e na Bacia Amazônica em 2004. Como resultado, tem-se registrado progresso em direção à meta de controle da transmissão da DC. No entanto, permanecem vários desafios no controle dessa patologia na América Latina. A transmissão ativa

por vetores persiste nesses países. Além disso, vários países, incluindo México e Peru, não têm um programa nacional para controlar os vetores da DC ou ainda não o implementaram de forma eficaz¹.

A DC ressurgiu em regiões onde a doença foi anteriormente controlada com sucesso, como na Argentina, Bolívia e Paraguai, reforçando assim a necessidade de vigilância de longo prazo e sustentabilidade dos programas de prevenção. A DC também surgiu em regiões anteriormente consideradas livres da doença, como a Bacia Amazônica, onde principalmente vetores silvestres (e não domésticos) transmitem o parasita, e a contaminação oral tem sido identificada como importante via de transmissão. No Brasil, a triagem do banco de sangue e o controle de vetores nos últimos 30 anos praticamente eliminou a forma aguda da doença, mas ainda restam 2 a 3 milhões de pacientes com infecções crônicas. Devido a um efeito de coorte, a DC é hoje um problema de saúde pública e uma das principais causas de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e morte predominantemente entre idosos (>60 anos) nas regiões em que a doença era historicamente endêmica².

Estudos têm sido cruciais na definição dos mecanismos moleculares associados à resposta imune à infecção pelo *T. cruzi*. Uma resposta imune de linfócitos T tipo 1 impulsionada por IL-12, na qual predomina a produção de IFN- γ , é fundamental para o controle da infecção aguda. O IFN- γ induz a produção de várias moléculas, particularmente óxido nítrico, que matam os parasitas nos macrófagos. Os anticorpos líticos também parecem ser importantes na redução da replicação do parasita durante a infecção aguda. Essas respostas imunes eventualmente controlam a replicação dos parasitas, mas não podem eliminá-los completamente. De fato, a persistência do *T. cruzi* ao longo do curso da infecção é uma característica importante da doença crônica⁵.

A doença de Chagas crônica é caracterizada por infiltrados inflamatórios mononucleares multifocais, graus variados de fibrose, parasitismo tecidual constante de baixo grau e parasitemia baixa ou indetectável. Estudos revelaram mais sobre a doença de Chagas aguda do que formas crônicas da doença. As análises da cardiomiopatia chagásica têm, em geral, realizado comparações entre pacientes que já possuem a doença (gravidade variável) com aqueles que não possuem a doença, o que limita a interpretação dos achados. Apesar dessas ressalvas, várias características da doença de Chagas crônica foram identificadas e várias hipóteses foram propostas para explicar o mau prognóstico de alguns pacientes. Em particular, mecanismos neurogênicos, disfunção microvascular, autoimunidade, e lesão causada por parasitas podem ser importantes contribuintes para a progressão da doença⁶.

Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos, e o pensamento atual é que a persistência do parasita leva à inflamação tecidual local, que causa disfunção vascular, autoimunidade e disfunção neurogênica, culminando em doença grave. De fato, a inflamação de baixo grau e a resposta imune adaptativa ao parasita observadas na doença de Chagas crônica são agora aceitas como necessárias e suficientes para controlar a infecção. Esse fenômeno é demonstrado pela exacerbação da doença de Chagas em indivíduos com HIV ou em uso de drogas imunossupressoras. A inflamação de baixo grau causa pouco dano na maioria dos pacientes com doença de Chagas, como indicado pelos resultados favoráveis daqueles com a forma indeterminada

da doença ou com dano cardíaco mínimo⁷.

Em alguns indivíduos, ocorre cardiomiopatia chagásica (e ocasionalmente doença esofágica e colônica), que se acredita resultar do efeito combinado de parasitismo persistente, inflamação tecidual causada por parasitas, disfunção microvascular e neurogênica e respostas autoimunes desencadeadas pela infecção. Indivíduos com cardiomiopatia chagásica têm, em geral, respostas aumentadas de linfócitos T tipo 1 e falha de determinados mecanismos de controle imunológico, incluindo expressão alterada de IL-10 e células T reguladoras. Além disso, foram detectados vários autoanticorpos que podem contribuir para a progressão da doença, mas a resposta autoimune parece depender da presença contínua de parasitas. A percepção de que a persistência do parasita conduz a inflamação crônica e a resposta autoimune tem consequências práticas para a pesquisa da doença de Chagas e o tratamento da infecção crônica. Vem sendo realizados estudos para identificar alvos para o desenvolvimento de vacinas para prevenir a infecção e medicamentos mais seguros e eficazes para tratar a doença⁸.

A história natural da doença de Chagas compreende duas fases sequenciais: uma fase aguda inicial, seguida por uma fase crônica que pode ser categorizada em formas indeterminadas, cardíacas ou digestivas. A fase aguda é caracterizada por parasitemia evidente observável no exame direto do sangue. Os sintomas geralmente são ausentes ou leves; doença aguda grave é incomum. Em pacientes sintomáticos, as manifestações incluem sinais de ponto de entrada (chagoma de inoculação), febre, adenopatia generalizada, edema, hepatoesplenomegalia e miocardite. O sinal de Romana – um inchaço periorbitário unilateral, indolor – é um dos chagomas de inoculação mais característicos. Em áreas endêmicas, a maioria dos indivíduos infectados são crianças, nas quais a mortalidade por encefalomielite ou insuficiência cardíaca grave é de 5 a 10%. No cenário de infecções agudas associadas a transfusões ou transplantes, o período de incubação pode ser de até 4 meses, e vários fatores, incluindo a imunossupressão, podem aumentar a gravidade das manifestações agudas⁶.

As manifestações clínicas da fase aguda da doença de Chagas resolvem-se espontaneamente após 4-8 semanas. Subsequentemente, os pacientes entram em um estágio indeterminado que é definido por uma combinação de infecção (que pode ser confirmada por testes sorológicos ou parasitológicos), radiografia de tórax e eletrocardiograma (ECG) normais, deglutição de bário e enema normais e ausência de sinais e sintomas da doença. Cerca de 50% dos indivíduos infectados pelo *T. cruzi* em áreas endêmicas têm a forma indeterminada da doença e têm expectativa de vida semelhante a indivíduos sem doença de Chagas. No entanto, alguns pacientes apresentam respostas anormais quando testados por exames cardíacos não invasivos⁹.

Em um estudo com 505 pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, o ecocardiograma revelou que 13,8% apresentavam lesões cardíacas segmentares¹⁰. Em outro estudo, a ressonância magnética (RM) com realce tardio mostrou áreas de fibrose cardíaca em cerca de 20% dos pacientes com a forma indeterminada da doença. Disautonomia e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também foram relatadas. O grau variável de envolvimento cardíaco subclínico em pacientes em estágio indeterminado da doença é de valor prognóstico incerto¹¹.

Em geral, a progressão da fase indeterminada para a forma sintomática pode levar

anos ou mesmo décadas. Em áreas endêmicas, as alterações eletrocardiográficas indicam que 2 a 5% dos pacientes evoluem para a forma cardíaca a cada ano. Em geral, a doença de Chagas torna-se clinicamente evidente 10-30 anos após a infecção aguda, afetando órgãos específicos, particularmente o coração, esôfago ou cólon, o que caracteriza formas crônicas distintas da doença: cardíaca, digestiva ou mista (cardio- digestivo). A cardiomiopatia chagásica é a manifestação mais grave e frequente, afetando 20-40% dos indivíduos com doença de Chagas crônica. A parada cardíaca súbita e a insuficiência cardíaca progressiva são causas de morte bem reconhecidas em pacientes com cardiomiopatia chagásica, especialmente naqueles com função sistólica ventricular esquerda deprimida. O AVC relacionado à cardiomiopatia chagásica também foi identificado como um importante contribuinte para a mortalidade em áreas endêmicas¹².

A cardiomiopatia chagásica crônica se manifesta como três síndromes básicas que podem coexistir em um paciente individual: insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca e tromboembolismo. A apresentação clínica varia amplamente de acordo com a duração da doença e a extensão do dano miocárdico. As manifestações precoces da cardiomiopatia chagásica são geralmente leves, frequentemente caracterizadas pela presença de anormalidades assintomáticas no ECG ou em outros exames complementares, como ecocardiograma, Holter de 24 horas ou RM. As manifestações subsequentes incluem anormalidades avançadas de condução, mais frequentemente a combinação de bloqueio completo do ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo e contrações ventriculares prematuras. Normalmente, o grau de dano miocárdico prediz piora clínica e arritmias ventriculares. O aumento do ventrículo esquerdo e a deterioração da função sistólica geral são características dos estágios finais da doença e formam uma via comum de todas as cardiomiopatias dilatadas¹³.

A prevalência de megaesôfago e mega cólon (aumento anormal e disfunção do esôfago ou cólon, respectivamente) varia entre os países de acordo com a cepa do parasita. No Brasil, 5-8% dos pacientes com doença de Chagas desenvolvem esofagopatia crônica e 4-6% desenvolvem colopatia crônica. O prognóstico para pacientes com formas digestivas da doença geralmente é bom, exceto naqueles com complicações (como câncer de esôfago ou obstrução com torção e necrose do cólon)¹⁴.

A cardiomiopatia chagásica é uma condição heterogênea com ampla variação no curso clínico e prognóstico. A progressão da doença está direta e independentemente associada à mortalidade. Vários sistemas de classificação foram propostos, mas nenhum sistema único é universalmente aceito ou usado. A maioria dos sistemas de classificação clínica abrange o amplo espectro da doença. Uma avaliação abrangente dos atuais sistemas de classificação precisa ser realizada¹⁵.

Em uma revisão de fatores prognósticos em pacientes com DC, destacou-se a grande variação na mortalidade anual relatada entre os estudos (variando de 0,2% a 19,2%) e vários marcadores prognósticos potenciais foram identificados. Apesar de várias diferenças entre os estudos, classe funcional NYHA, função sistólica ventricular esquerda e taquicardia ventricular não sustentada têm sido consistentemente identificados como importantes marcadores prognósticos. A gravidade da disfunção sistólica ventricular esquerda – o preditor de morte mais bem estabelecido

na doença de Chagas – está tipicamente associada a sintomas de insuficiência cardíaca e episódios de taquicardia ventricular não sustentada no subgrupo de pacientes com maior risco de morte¹⁶.

Vários parâmetros ecocardiográficos prognósticos também foram identificados. Em particular, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, a função do ventrículo direito e o volume do átrio esquerdo podem ser marcadores úteis para estratificar o risco de pacientes com cardiopatia chagásica. Embora o valor prognóstico independente das anormalidades do ECG não seja certo, o eletrocardiograma com média de sinal e certos parâmetros, incluindo intervalo QT e dispersão, eixo da onda T desvio, e variabilidade da amplitude da onda T, pode fornecer informações prognósticas. Outros fatores prognósticos, incluindo idade, sexo masculino, e aneurisma apical, mostraram resultados inconsistentes¹⁷.

Usando um escore de risco de seis itens, os pacientes com cardiomiopatia chagásica foram classificados com precisão em grupos de baixo, intermediário ou alto risco de morte, e o sistema de pontuação é agora o modelo padrão de predição para pacientes com doença de Chagas. Subsequentemente, outros escores de risco foram propostos para melhorar a precisão da estratificação de risco, simplificar a previsão de risco no cenário clínico, ou ambos, mas não foram validados externamente e, conseqüentemente, não estão prontos para uso clínico. A busca continua por um escore de previsão de risco definitivo, preciso e fácil de usar para pacientes com cardiomiopatia chagásica¹².

O tratamento medicamentoso baseia-se fundamentalmente no uso de medicamentos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), principalmente quando a disfunção ventricular esquerda é moderada (FEVE <40%), e também apresentam efeitos benéficos sobre a disfunção endotelial presente nesses pacientes. Em caso de intolerância a esses inibidores da ECA, o lisinopril (2,5 a 20 mg /dia), também é muito eficaz em pacientes com função renal comprometida (cl <30mL/ min) e hiponatremia. A eficácia dos betabloqueadores na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca foi demonstrada em vários estudos. Em pacientes chagásicos, o mais utilizado é o carvedilol na dose de 3.125 mg duas vezes ao dia, aumentando até 25 mg/dia de acordo com a pressão arterial e a frequência cardíaca. Este medicamento demonstrou reduzir a mortalidade por insuficiência cardíaca e morte súbita por arritmias malignas¹.

Diuréticos são recomendados para esgotar líquidos, o mais utilizado é furosemida, fundamentalmente na insuficiência cardíaca descompensada. Hidroclorotiazida em doses de 25 a 50mg por dia provou ser útil. A espirolonactona demonstrou reduzir a mortalidade e as doses recomendadas são 25 a 100mg/dia; a eplerenona é uma opção terapêutica muito eficaz. Alternativamente, a combinação de hidroclorotiazida com amilorida pode ser usada. Os inibidores de cálcio não são recomendados, pois podem aumentar a mortalidade⁸.

Os anticoagulantes orais são usados como a varfarina. A dose é dependente dos valores do índice nacional de referência (INR), seus valores devem variar entre 2 e 3 para obter anticoagulação leve. Suas indicações neste grupo de pacientes são as seguintes: DC com fibrilação atrial permanente; História de tromboembolismo pulmonar e Trombose venosa profunda³.

Não há indicação de cardiomioplastia ou cirurgia reconstrutiva nesta condição. A utilidade da terapia de ressincronização nesses pacientes ainda está em discussão e deve ser

utilizada de acordo com os critérios ecocardiográficos e eletrocardiográficos estabelecidos para avaliar sua indicação. Existem experiências preliminares, ainda não publicadas, com células-tronco para melhorar a função miocárdica em pacientes com doença de Chagas; portanto, ainda não é considerada uma opção terapêutica nesses casos. Pacientes com IC refratária ao tratamento clínico podem ser avaliados como candidatos a transplante cardíaco¹².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a bibliografia consultada, a doença de Chagas é uma doença parasitária de grande importância, principalmente na América Latina. Diferentes esforços têm sido feitos para sua erradicação e, embora sua incidência e prevalência tenham sido bastante reduzidas nos últimos anos, a doença de Chagas continua sendo uma causa de morbidade e mortalidade.

A doença de Chagas deve ser suspeitada em todos os pacientes com história epidemiológica compatível e sintomas de envolvimento cardíaco. As características diferenciais da cardiopatia chagásica, o escasso conhecimento e a alta frequência de arritmias e morte súbita como primeiras manifestações potenciais dessa doença tornam o desenvolvimento e a divulgação de protocolos diagnósticos e terapêuticos para o atendimento dos pacientes uma prioridade destes doentes, de forma a melhorar o conhecimento desta patologia pelos profissionais de saúde envolvidos na sua detecção e gestão.

Para o diagnóstico, o eletrocardiograma é uma ferramenta importante, assim como exames complementares como ecocardiograma, Holter de 24 horas ou RM, além de exames laboratoriais. No tratamento, os inibidores da enzima conversora de angiotensina são os mais utilizados, podendo serem complementados ou mudados de acordo com os sintomas, assim como indicação de transplante cardíaco.

REFERÊNCIAS

1. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
2. Dias, JCP. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia.Ser. Saúde*. Junho de 20.
3. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Maciel BC, Simões MV, Schmidt A. Chagas' heart disease. In: Yusuf S, Camm J, Fallen EL, Gersh BJ, editors. *Evidence based cardiology*. 3rd ed. London: BMJ Books; 2010.p.823-41.
4. Bestetti RB, Cardinali-Neto A, Restini CB, Couto LB. Could Carlos Chagas' assumption on the relationship between goiter and chronic Chagas heart disease be correct? A historical reappraisal. *Int J Cardiol*. 2016;202:410-2.
5. Sousa G, Gomes J, Fares R, Damásio M, Chaves A, Ferreira K et al. Plasma Cytokine Expression Is Associated with Cardiac Morbidity in Chagas Disease. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cited 27 June 2022];9(3):e87082. Available from: <http://10.1371/journal.pone.0087082>

6. Rassi A, Rassi A, Marcondes RJ. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America* [Internet]. 2012 [cited 27 June 2022];26(2):275-291. Available from: <http://10.1016/j.idc.2012.03.002>
7. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial ablation of ventricular tachycardia in Chagas heart disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2010;2(1):55-67.
8. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: the challenge of Chagas' disease. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(3):286-90.
9. Lima NA, Rocha EA, Pereira FTM, Monteiro MPM, Matias PA. Preditores de mortalidade em pacientes com cardiopatia isquêmica e cardiopatia chagásica crônica com cardiodesfibrilador implantável: J. *Cardiac Arrhythmias* [Internet]. 2016Oct.17 [cited 2022Jun.27];29(3):95-100. Available from: <https://www.jca.org.br/jca/article/view/2330>
10. Viotti RJ. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*, 2005; 90: 655–660.
11. Rochitte CE. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 46:1553–1558.
12. Franco-Paredes C, Jacob JT, Hidron A, Rodriguez-Morales AJ, Kuhar D, Caliendo AM. Transplantation and tropical infectious diseases. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e189-96.
13. Mesquita ET, Marchese Lde D, Dias DW, Barbeito AB, Gomes JC, Muradas MC, et al. Nobel prizes: contributions to cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):188-96.
14. Paixão LC. Doença de Chagas: um fator de risco independente para acidente vascular cerebral isquêmico. Dissertação (Mestrado Infectologia e Medicina Tropical) – UFMG, Belo Horizonte, 2007.
15. Martin-Gurgel CBF, Ferreira MCF, Menes CR, Coutinho E, Favoritto P, Carneiro F. A lesão apical em cardiopatas chagásicos crônicos: estudo necroscópico *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 2010; 43(6).
16. Freitas M, Trindade F, Bendelacqu D, Lopes M, Costa Maia G, Silva R et al. Cardiopatia chagásica em pacientes idosos. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2019 [cited 27 June 2022];2(4):3283-3285. Available from: <http://10.34119/bjhrv2n4-091>
17. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.

CATETER NASAL DE ALTO FLUXO E VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA NO SUPORTE VENTILATÓRIO NA HIPOXEMIA SECUNDÁRIA À COVID -19

*HIGH-FLOW NASAL CATHETER AND NON-INVASIVE VENTILATION IN THE
VENTILATORY SUPPORT IN HYPOXEMIA SECONDARY TO COVID-19*

Karina P. de Oliveira¹; Mario C. A. Perez²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor titular do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO:

Introdução: A doença causada pelo coronavírus 2019 pode levar a uma síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Quando os pacientes desenvolvem insuficiência respiratória aguda (IRA) hipoxêmica, eles geralmente caminham para a necessidade de suplementação de oxigênio com máscara facial reservatório, cateter nasal de alto fluxo (CNAF), ventilação não invasiva (VNI) ou diretamente para a ventilação mecânica invasiva (VMI). Entender a melhor estratégia de suplementação de oxigênio, melhor momento de sua aplicação e seus desfechos tem sido um desafio dentro dos ambientes de terapia intensiva por todo o mundo. **Objetivo:** Estudar os desfechos das técnicas de suporte ventilatório não invasivo disponíveis para pacientes com COVID-19. **Resultados:** Os principais resultados identificados na pesquisa foram: as técnicas de pressão positiva, se associadas ao oxigênio de alto fluxo, fornecem mais benefícios. Se bem indicadas e se avaliadas com as devidas ferramentas, são viáveis e podem reduzir a necessidade de VMI. Em relação à contaminação por geração de aerossóis nas unidades, se devidamente empregadas e com equipamentos para proteção, não aumentam a contaminação dos profissionais. **Conclusão:** VNI e CNAF podem ser alternativas benéficas para tentar prevenir a evolução do paciente para VMI na IRA associada à COVID-19, melhorando a oxigenação, sintomas da dispneia e apresentando papel positivo na melhora da relação PaO₂/FiO₂. No entanto, a idade, presença de comorbidades e estado clínico do paciente devem ser bem avaliados e monitorados, para que sejam identificados precocemente sinais de deterioração do quadro clínico e possível indicação absoluta para VMI, reduzindo assim o impacto sobre a mortalidade. **Descritores:** Ventilação não invasiva; COVID-19; CNAF; taxa de intubação; SARS-Cov-2

ABSTRACT:

Introduction: The disease caused by SARS-CoV-2 can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS). When patients develop hypoxemic acute respiratory failure (ARF), they usually

need supplemental oxygenation through non-rebreathing face mask, high-flow nasal catheter, non-invasive ventilation (NIV), or even are intubated and submitted to invasive mechanical ventilation (IMV). Understanding the best oxygen supplementation strategy, timing of its application, and its best results have been challenging tasks within intensive care settings around the world. **Objective:** To study the patient outcomes of non-invasive ventilatory support techniques available for patients with COVID-19. **Results:** If associated with high flow oxygenation, noninvasive positive pressure ventilation strategies are more beneficial. Whenever well indicated and evaluated, they can reduce the need for IMV. Regarding protection against generated aerosols in closed units, if appropriate personal protection equipment is user, such procedures are safe. **Conclusion:** Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula maybe beneficial alternatives when healthworkers try to prevent invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19 associated ARF. Such procedures allow better oxygenation, symptom relief, and improvements in PaO₂/FiO₂ relationship. However, patients age, the presence of comorbidities, and clinical status of the patient must be well evaluated and monitored, so that signs of clinical deterioration and possible absolute indication for IMV are identified early, reducing their adverse impacts on outcomes, including mortality. **Keywords:** Non-invasive ventilation; COVID-19; HFNC; Intubation rate; SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

O primeiro caso da mais recente doença provocada por coronavírus foi relatado na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. A partir de então, o surto dessa nova espécie viral, denominada coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), espalhou-se de forma global. A doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) pode levar uma síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) em cerca de 5% dos pacientes diagnosticados.¹ Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou este surto como pandemia e, em 28 de junho de 2022, já havia 542,188.789 casos confirmados no mundo com 6,329.275 óbitos.² No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo. Acredita-se que a doença chegou ao Brasil através de indivíduos que viajaram ao exterior. Em verdade, a maior parte dos pacientes diagnosticados nas primeiras semanas da pandemia, no Brasil, foi de pessoas com condição socioeconômica elevada, admitidos em hospitais privados.³

A pandemia de COVID-19 está associada com uma maior prevalência de complicações em pacientes mais idosos, geralmente consistindo em SDRA, porém também em casos de arritmia cardíaca, lesão cardíaca aguda e choque. Também tem sido relatada uma maior prevalência dessas complicações em pacientes com comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma.^{4,5}

Cerca de 5% dos pacientes que contraem COVID-19 requerem internação em unidade de tratamento intensivo (UTI). Quando esses pacientes desenvolvem insuficiência respiratória (IR) hipoxêmica, eles geralmente caminham para suplementação de oxigênio com máscara facial reservatório, cateter nasal de alta fluxo (CNAF), ventilação não invasiva (VNI) ou diretamente

para ventilação mecânica invasiva (VMI).⁶

No início da pandemia, havia a percepção da necessidade de recorrer-se rapidamente ao recurso da VMI. As razões para tal, incluíam preocupações de que um rápido declínio no estado respiratório poderia ocorrer e que as modalidades ventilatórias não invasivas aumentariam a dispersão de partículas respiratórias na atmosfera o que aumentaria a disseminação viral, com maior contaminação de profissionais de saúde. Essas preocupações desencorajaram o uso de modalidades não invasivas em muitos hospitais priorizando-se a intubação precoce.⁶

Entender a melhor estratégia de suplementação de oxigênio e o melhor momento de sua aplicação nos pacientes com diagnóstico ou suspeita da COVID 19, tem sido um desafio dentro dos ambientes de terapia intensiva por todo o mundo. A escolha equivocada, do suporte ventilatório, pode acarretar graves consequências no desfecho da doença. Nesse sentido, compreender a experiência mundial do manejo ventilatório é fundamental diante de uma patologia com tanto impacto ao sistema de saúde.

Nesse trabalho vamos discutir sobre duas opções de modalidades não invasivas, sendo elas o CNAF e a VNI no tratamento da insuficiência respiratória aguda (IRA) induzida por COVID 19 e seus desfechos em relação a evolução para VMI, mortalidade e se as técnicas aumentam a contaminação dos profissionais de saúde.

OBJETIVOS

Primário:

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica simples acerca da função do CNAF e da VNI, bem como as repercussões do seu uso como modalidade de suporte ventilatório não invasivo, no tratamento da IRA consequente a infecção pelo SARS- CoV-2.

Secundário:

- Apresentar os desfechos das modalidades não invasivas usadas nos pacientes acometidos pela COVID-19.
- Discutir o impacto relacionado a mortalidade e evolução para intubação orotraqueal.

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão bibliográfica simples. Foi realizado um levantamento no banco de dados eletrônico da PubMed no período compreendido entre maio de 2021 e junho de 2022, utilizando a estratégia PICO, aplicando os seguintes descritores e operadores booleanos: “HFNC” OR “CNAF” OR “NPPV” OR “VMNI” AND “insuficiência respiratória aguda” OR “Acute breathing failure” AND “Suporte não invasivo” OR “Non-invasive support” AND “COVID 19”.

Foi aplicada a busca restrita aos idiomas inglês e português. A data de publicação dos artigos foi limitada ao período entre os anos 2018 e 2022. Foi procedida uma análise minuciosa da bibliografia componente dos artigos selecionados, para localizar outros estudos relevantes.

Foram incluídos artigos que relataram a utilização de modalidades não invasivas como

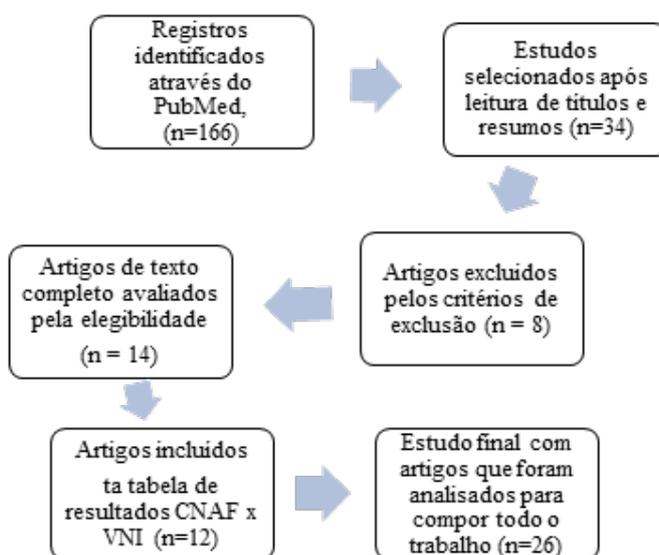
estratégia de tratamento da IRA e hipoxemia causadas pela COVID-19, bem com trabalhos que tratavam dos impactos das modalidades de oferta de oxigênio para pacientes acometidos pela COVID-19.

Artigos que não contemplavam os objetivos elencados foram excluídos. Além disso, os critérios de exclusão incluíram artigos de relato de casos, artigos que abordavam outras doenças que não a COVID -19; e os com pacientes com menos de 18 anos de idade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Por meio da busca procedida, foram encontrados 166 estudos e selecionados 26 para compor o trabalho. A Figura 1 mostra como foi feita a seleção dos artigos.

Figura1. Diagrama de fluxo de estudo



Fonte: o autor

Na Tabela 1, são apresentados 12 estudos que relataram o uso do CNAF ou VNI com pressão positiva para pacientes acometidos pela COVID-19. Nesses artigos, foram avaliados os dados relevantes e características e desfechos dessas terapias no auxílio a IRA, buscando identificar as melhores estratégias ventilatórias.

Tabela 1: Estudos que relataram o uso de oxigênio através do CNAF e/ou VNI com pressão positiva para pacientes com COVID-19

Autores	Métodos e/ou critérios avaliados. Local do estudo.	Suporte Respiratório	Conclusão
Chalmers et al., 2021	Revisões sistemáticas (França)	CNAF x VNI	A base de evidências para o manejo do COVID-19 levou a fortes recomendações a favor e contra intervenções específicas.

Zhao et al., 2021	Estudo retrospectivo. 41 pacientes. Avaliados: FR, FiO ₂ , SpO ₂ , FC, PAM, relação S/F, LYM e WBC na admissão e alta ou morte, a duração da dispneia antes da VNI e CNAF. Diferenças de taxa de intubação, mortalidade por todas as causas. (China)	Grupo de pacientes em CNAF x VNI	CNAF, a VNI não reduzem a taxa de intubação e a mortalidade de pacientes com síndrome respiratória aguda causada pela COVID-19, porém melhoram a oxigenação.
Franco et al., 2020	Estudo observacional retrospectivo. 670 pacientes com COVID-19 confirmada em 9 hospitais. (Itália)	CNAF + VNI	A mortalidade aumentou com a progressão da idade e de comorbidades.
Grieco et al., 2021	Estudo controlado randomizado (multicêntrico) 109 pacientes com COVID-19 e IRA moderada a grave (índice de FP < 200) admitidos em 4 UTIs. (Itália)	CNAF + VNI	O tratamento com VNI comparando à utilização de CNAF não resultou em diferença significativa no número de dias livres de suporte respiratório. Mais pesquisas são necessárias para determinar os efeitos em outros desfechos, como na necessidade de intubação endotraqueal.
Al-Dorzi et al.,2021	Revisão de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados de pacientes com COVID-19 (Estados Unidos)	CNAF + VNI	O aumento do uso do CNAF e da VNI durante a pandemia foi associado a uma redução da necessidade de VMI, embora inferências causais não possam ser feitas.
Mukhtar et al.,2020	Estudo retrospectivo. (Cairo)	VNI	O uso da VNI em indivíduos com SDR na COVID-19 moderada a grave foi bem-sucedido em 77% dos pacientes, sendo o método apoiado para evitar a VMI.
Perkins et al.,2021	Estudo controlado randomizado. 1.272 pacientes hospitalizados com insuficiência respiratória aguda por COVID-19 (Reino Unido)	VNI: 380 pacientes. CNAF: 417 pacientes. Oxigenoterapia convencional: 475 pacientes.	O CPAP, em comparação com a oxigenoterapia convencional, reduziu o resultado composto de intubação ou morte dentro de 30 dias. Não houve efeito observado, em comparação com a oxigenoterapia convencional, com o uso de CNAF.
Bonnesen et al.,2021	Observacional retrospectivo. Análise de um único centro de pacientes com IRA associada COVID-19 que foram consecutivamente admitidos nas enfermarias gerais de COVID-19. (Dinamarca)	CNAF + VNI	BiPAP, CPAP e CNAF podem ser alternativas benéficas a VMI para IRA associada à COVID-19.

Menga et al.,2021	Observacional prospectivo.85 pacientes consecutivos com COVID-19 admitido na UTI em março-abril 2020 (Itália)	VNI + CNAF	Em comparação com a IR hipoxêmica devido a outras etiologias, os indivíduos com COVID-19 que foram tratados com na UTI apresentaram um risco 2 vezes maior de falha.
Costa et al.,2022	Estudo observacional retrospectivo. (São Paulo)	VNI + CNAF + índices de monitorização.	A aplicação da VNI e CNAF na unidade de terapia intensiva é viável e associada a resultados favoráveis. Além disso, não houve aumento na infecção de fisioterapeutas com SARS-CoV-2.
Colaiani-Alfonso et al., 2021	Estudo observacional prospectivo. (Argentina)	VNI + CNAF. Índice Rox para prever a necessidade de intubação.	Os dados dessa coorte mostraram que o suporte respiratório não invasivo combinado era viável, com resultados favoráveis. Mais estudos prospectivos são necessários.
Mellado et al., 2021	Estudo observacional multicêntrico. (Espanha)	CNAF + Índice Rox.	O índice ROX pode ajudar a identificar pacientes com maior probabilidade de intubação.

CNAF: cateter nasal de alto fluxo; FR: frequência respiratória; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; LYM: porcentagem de linfócitos; WBC: contagem de leucócitos; VNI: ventilação não invasiva; S/F: relação saturação de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio; UTI: unidade de terapia intensiva; IRA: injúria renal aguda; PF: relação pressão de oxigênio/ fração inspirada de oxigênio; CPAP: continuous positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure; ROX: índice de oxigenação.

O que levou ao ganho de espaço das técnicas não invasivas de oferta de oxigênio na pandemia. A pandemia pela COVID-19 gerou, inicialmente, muita preocupação em toda a comunidade científica, principalmente com a segurança e o risco de contaminação acidental das equipes de saúde. Outra preocupação, durante a pandemia, era em relação à alocação dos pacientes, visto que a demanda por leitos de terapia intensiva crescia, na medida em que a pandemia avançava. Sendo assim, o risco potencial de que as UTIs pudessem ficar sobrecarregadas e a alta mortalidade dos pacientes que necessitavam de VMI levou a uma necessidade urgente da Saúde Pública para identificar estratégias que reduzissem a necessidade do uso da ventilação mecânica (VM).⁷ O CNAF e a VNI foram as modalidades não invasivas mais usadas na pandemia da COVID-19 para melhorar a oxigenação dos pacientes e tentar reduzir o número de intubações.⁸ Evitar a intubação é de suma importância, quando se considera a prevenção de complicações relacionadas à VMI, sedação, delírio e paralisia muscular.⁹ Além disso, o manejo bem-sucedido de pacientes com hipoxemia sem intubação endotraqueal permite a redução de custos nas UTIs.¹⁰

Diagnosticando a IRA e entendendo os critérios usados para indicação das formas não invasivas de auxílio na insuficiência respiratória aguda na COVID-19

A IRA é definida como a incapacidade do sistema respiratório de atender às demandas de oxigenação, ventilação ou necessidades metabólicas do paciente. O tratamento de pacientes

com COVID-19 com IRA envolve a suplementação de oxigênio e, em alguns casos, um grau de ventilação assistida. Nos casos mais graves de hipoxemia, a VMI pode ser necessária.¹⁰ No entanto, o acesso à terapia com VMI pode ser limitado, devendo ser reservado para os casos em que há indicação absoluta, visto que ela pode resultar em complicações relacionadas ao procedimento de intubação e aumento dos riscos de lesão pulmonar induzida pelo ventilador e pneumonia associada à ventilação mecânica, bem como complicações a longo prazo, como polineuromiopia do doente crítico.⁸

A IRA é classificada em tipos I ou II, sendo a tipo I caracterizada por hipoxemia – redução da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) ou saturação periférica de oxigênio (SpO_2) – com um padrão de normocapnia ou hipocapnia, na qual os pacientes são diagnosticados por uma medida da saturação periférica (oximetria de pulso) ou, preferencialmente, por uma análise de gases arteriais. Este é o tipo de IRA observada com mais frequência em pacientes com COVID-19 que não apresentavam anteriormente doença respiratória prévia ou baixo nível de exposição à fumaça do tabaco.⁷ A IRA do tipo II é caracterizada por hipercapnia parcial com aumento da pressão parcial de gás carbônico arterial (PaCO_2).⁹ Pacientes com IRA hipoxêmica (tipo I) e hipercápnica (tipo II) podem se beneficiar de diferentes estratégias de oxigenação, para minimizar o risco de deterioração do quadro clínico e preenchimento de critérios para VMI.⁷

As modalidades não invasivas de oxigenação são comumente usadas para o tratamento de IRA hipoxêmica, mas sua segurança e eficácia ainda são debatidas.¹¹ Alguns estudos incluídos neste trabalho relataram que foram utilizados parâmetros como a relação entre PaO_2 e a fração inspirada de oxigênio (FIO_2) – a chamada relação P/F – para identificar a presença de SDRA, bem como a análise da gasometria arterial, frequência respiratória (FR) e SpO_2 (saturação periférica de oxigênio à oximetria) para avaliar a presença ou não de IRA e hipoxemia leve, moderada ou grave, assim indicando ou não o uso da VNI ou CNAF como alternativa ventilatória.⁸⁻¹² Entretanto, Zhao Z et al.¹³ utilizaram uma relação $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (S/F) menor que 235 (análise gerenciada por equipes médicas), em vez do índice de oxigenação P/F, para diagnosticar SDRA.

Em um estudo randomizado controlado, Grieco et al.,¹⁰ usaram a razão da P/F igual ou inferior a 200 mmHg, PaCO_2 igual ou inferior a 45 mmHg e ausência de história de insuficiência respiratória crônica como critérios para indicar o uso do CNAF e VNI, assim permitindo a inclusão no estudo. Já para Menga et al.¹¹, consideraram para indicação das modalidades não invasivas na IRA hipoxêmica os sintomas de início agudo associados a uma relação P/F < 300 mmHg, durante oxigenoterapia por meio de máscara de entrada de ar, e a presença de infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada. Perkins et al.¹² usaram como indicação para uso das mesmas terapias (CNAF e VNI) a presença de IRA, definida como SpO_2 de 94% ou menos, em vigência de uma FiO_2 de pelo menos 0,4.

Em um estudo de coorte com 421 pacientes portadores de IRA associada à COVID-19, a relação P/F foi capaz de prever a gravidade dos casos;¹⁴ o mesmo resultado foi observado em uma coorte menor (150 pacientes).¹⁵ Neste segundo estudo, os autores conseguiram calcular um ponto de corte ideal da relação P/F de 274 mmHg, o que poderia distinguir entre pacientes com doença leve e pacientes com doença grave, tendo sensibilidade de 72% e especificidade de 85%.

Características da pressão positiva nas vias aéreas de forma não invasiva, e seus desfechos

A VNI pelo método de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é uma terapia que fornece uma pressão definida de fluxo de ar para as vias aéreas. O componente “C” do acrônimo CPAP, traduzindo a ideia de contínuo, refere-se à pressão constante nas vias aéreas que é mantida durante todo o ciclo respiratório, tanto quando a pessoa está inspirando (inspiração), quanto expirando (expiração). Esta terapia pode ser administrada por períodos prolongados de tempo ou por intervalos de tempo muito curtos, sendo bem tolerada.⁸

Um aparelho ou ventilador que fornece esse modo consiste em uma unidade que gera fluxo de ar, sendo acoplado às vias aéreas por meio de um capacete ou máscara facial (Figura 2). Os seus efeitos foram estudados em mais de 1.100 pacientes com IRA devido à pneumonia por COVID-19.¹⁶ A terapia com CPAP para IRA associada ao COVID-19 pode ser considerada quando um paciente com IRA hipoxêmica necessita de 6–15 L/min de oxigênio (ou seja, FiO_2 de 0,4 a 0,6) para atingir uma SpO_2 aceitável e os médicos concordam que a mudança para VMI seria uma opção terapêutica adequada, mas não há indicação primária. Através desse estudo observamos que a modalidade CPAP deve ser iniciada com uma pressão inicial de 10-12 cm H_2O , pois a pressão expiratória final positiva deve ser um pouco mais elevada, como em outros casos de IRA grave. Normalmente, quando há necessidade crescente de FiO_2 , a terapia com VMI pode ser necessária.¹⁷ Em pacientes com hipoxemia em respiração espontânea, a pressão expiratória final positiva (PEEP) elevada aumenta a capacidade residual funcional e reduz o esforço inspiratório.¹⁰ Isso pode ajudar no manejo bem-sucedido de pacientes com IRA hipoxêmica, nos quais o tratamento com VNI com capacete provou melhorar a oxigenação e reduzir o esforço inspiratório em comparação com o oxigênio nasal de alto fluxo.¹⁰

O estudo que foi liderado pela universidade de Warwick e pela Queen’s University Belfast é o maior estudo de suporte respiratório não invasivo para COVID-19 do mundo, com mais de 1.200 pacientes, admitidos em 48 hospitais do Reino Unido. Este estudo comparou o uso do CPAP, CNAF e tratamento padrão (oxigenoterapia padrão). Os resultados mostraram que o tratamento com CPAP contínuo de pacientes hospitalizados com COVID-19 que tiveram IRA reduziu a necessidade de VMI.¹² No grupo CPAP, 137 de 377 participantes (36,3%) necessitaram de VM ou morreram em 30 dias, em comparação com 158 de 356 participantes (44,4%) no grupo de oxigenoterapia convencional. Entretanto, houve um pequeno aumento no número de eventos adversos graves com CPAP em comparação com a oxigenoterapia convencional.¹² Por outro lado, Franco et al,¹⁸ mostraram que a terapia contínua com CPAP não é bem-sucedida em todos os pacientes e relataram que a mortalidade aumentou com a progressão da idade e de comorbidades. Sendo assim notamos que em pacientes idosos e com outras doenças associadas a VNI com uma única modalidade pressórica, aumenta a mortalidade e sua indicação deve ser questionada em tais pacientes.

A pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis de pressão, chamada pela sigla BiPAP, também ventila o paciente através de uma máscara do tipo capacete ou facial (Figura 2), mas aplicando 2 níveis de pressão nos pulmões. O BiPAP pode ser usado como tratamento inicial, seguido de um passo para VMI, se necessário, ou como um método para desmamar os pacientes

da VMI.⁸

O BiPAP pode ser usado para tratar a IRA associada à COVID-19, sendo procedido através da aplicação de uma pressão inspiratória inicial de 20 cm H₂O e uma pressão expiratória de 10 cm H₂O, combinada com baixos volumes correntes (4-8 mL/kg).¹⁷ O estudo de Grieco et al.,¹⁰ que incluiu 109 pacientes com idade média de 65 anos, avaliou se o uso do BiPAP via capacete, por dois dias, seguido de terapia CNAF era superior ao CNAF isolado. Entre os desfechos avaliados, a taxa de intubação endotraqueal foi significativamente menor no grupo BiPAP do que no grupo CNAF (30% vs. 51%; p = 0,03). Ainda assim, esses dados não são conclusivos e a ainda é necessária maior investigação. Assim como no tratamento com CPAP, a idade, a presença de comorbidades e a gravidade da doença previram falha no tratamento com BiPAP e mortalidade em pacientes com IRA associada à COVID-19.¹⁰ Ou seja, as duas modalidades de VNI tem seus desfechos positivos reduzidos, quando o paciente apresenta associação de fatores de risco. Tanto o tratamento com CPAP quanto com BiPAP também estão associados a risco aumentado de complicações, como pneumotórax/pneumomediastino, instabilidade hemodinâmica e delirium, requerendo monitoramento e vigilância intensiva.¹²

Características do CNAF

O CNAF fornece um alto fluxo de oxigênio umidificado quente (até 60 L/min) através de uma pequena cânula nasal (Figura 2), melhorando a oxigenação e reduzindo as demandas respiratórias, além de fornecer maiores concentrações de oxigênio do que a terapia convencional com oxigênio suplementar.⁸ Dados do estudo controlado randomizado realizado por Perkins et al.,¹² envolvendo o tratamento com CNAF de pacientes com COVID-19 com IRA (n: 1.272), sugeriram que o uso rotineiro de CNAF não melhorou os desfechos dos pacientes em comparação com a oxigenoterapia convencional; nenhum benefício foi associado ao uso de CNAF em vez da oxigenoterapia convencional. Um total de 184 de 414 participantes que receberam CNAF (44,4%) versus 166 de 368 participantes que receberam oxigenoterapia convencional (45,1%) atingiram o desfecho composto de intubação traqueal ou morte em 30 dias (razão de chances não ajustada de 0,97; 95% IC, 0,73 a 1,29; p = 0,85), enquanto o CPAP contínuo foi superior à oxigenoterapia convencional.¹²

O uso rotineiro do CNAF como a principal forma de suporte respiratório para pacientes com IRA devido a COVID-19 não é recomendado.⁸ No entanto, o CNAF pode ser adequado para pacientes que apresentam certas indicações: aqueles que precisam de uma pausa no uso da VNI (por exemplo, nas refeições); pacientes que estão sendo desmamados do CPAP ou precisam de oxigênio umidificado; e aqueles que não estão tolerando o uso da VNI.¹⁶

Conforme relatado acima, os resultados do ensaio clínico randomizado HENIVOT sugerem que, para pacientes com COVID-19 com hipoxemia moderada a grave, o uso da VNI com interface de capacete não aumentou o número de dias livres de suporte respiratório em 28 dias, em comparação com o uso de alto fluxo de oxigênio nasal (diferença média, 2 dias; IC 95%, -2 a 6; p = 0,26).¹⁰ Outros estudos sobre resultados clínicos em pacientes com COVID-19 que foram tratados com CNAF e VNI, como o de Hasan et al.¹⁹ que tinha em sua característica ser observacional retrospectivo, não chegaram a conclusões definitivas. Isso pode estar associado às dificuldades

na exploração de resultados. Alguns dos estudos retrospectivos em pacientes com COVID-19 que desenvolveram IRA e foram tratados com CNAF apresentaram falha no tratamento, tendo os pacientes necessitado de BiPAP ou evoluído com indicação para intubação endotraqueal. A taxa de falha do tratamento com CNAF foi maior entre os pacientes com baixas relações P/F, relação que é frequentemente usada nas unidades de tratamento intensivo e pode ajudar a identificar os pacientes com COVID-19 e IRA com maior probabilidade de precisar de escalonamento da terapia com CNAF como já colocado anteriormente.⁸⁻¹²⁻¹⁴

Um estudo observacional retrospectivo investigou casos de SDRA moderada a grave associada à COVID-19 nos quais o regime de tratamento foi a oxigenioterapia suplementar seguida por BiPAP/CPAP, se os níveis de saturação de oxigênio e a FR não melhorassem.²⁰ Caso fossem observados sinais de falha do BiPAP, como piora da dispneia ou hipoxemia, desenvolvimento de acidose respiratória ou choque circulatório, seria indicada a VMI. Os autores descobriram que o uso de BiPAP foi associado a uma menor indicação da terapia invasiva.

Um outro estudo mostrou um benefício de uma abordagem conjunta com VNI e CNAF. A abordagem recomendada teria início com CNAF como tratamento de primeira linha. Se os níveis de saturação de oxigênio diminuíssem e a FR aumentasse para acima de 30 ipm, o tratamento seria trocado para BiPAP ou CPAP. Na sequência, a intubação seria indicada se os parâmetros usados para monitorar a condição do paciente mostrassem piora. Assim, esse artigo avaliou uma estratégia em que CNAF, BiPAP e VMI estão envolvidos em diferentes estágios da IRA, dependendo do estado clínico do paciente, e no relato descreveu que uso combinado de duas terapias foi bem sucedido e pode trazer benefícios a cerca de pacientes que necessitam de aumento crescente da oferta de oxigênio.²⁰ Sendo assim optar por intercalar o uso de mais de uma técnica nesses pacientes pode ser vantajoso.

Um estudo retrospectivo, realizado no Hospital Sírio Libanês, São Paulo, mostrou que a SpO₂ aumentou durante o tratamento com VNI. No entanto, esse aumento da SpO₂ não se manteve após a interrupção do tratamento. Não houve diferenças na SpO₂ e na FR após o tratamento com VNI e CNAF em comparação com a linha de base. O tempo de permanência na unidade intensiva e o tempo de internação hospitalar não foram diferentes entre os grupos. Também não houve diferença nas taxas de mortalidade e intubação endotraqueal entre os tratamentos com VNI e CNAF.⁹

A COVID-19 é uma doença nova, sendo sua fisiopatologia ainda incerta. Polak et al.,²¹ fizeram uma revisão com 129 casos de amostras pulmonares publicadas (autópsia total/parcial ou ressecção pulmonar) e identificaram três padrões histopatológicos principais: epitelial (85%), com alterações epiteliais reativas e dano alveolar difuso; vascular (59%), com lesão microvascular, microtrombos e pneumonia aguda fibrinosa e em organização; e fibrótica (22%), com fibrose intersticial. A baixa resposta na SpO₂ e na FR no estudo acima pode ser explicada pelas alterações estruturais pulmonares que ocorrem nesta doença.¹⁰ Nesse estudo, a baixa resposta na SpO₂ e a FR não significou que CNAF e VNI não possam beneficiar os pacientes acometidos apesar das alterações estruturais. Grieco et al.¹⁰ não mostraram diferenças na FR com as intervenções CNAF e VNI em pacientes com COVID-19, mas mostraram redução dos sintomas de dispneia e

desconforto respiratório.

Ainda no estudo realizado no Hospital Sirio Libanês, foi relatado maior tempo de terapia no grupo CNAF em relação ao grupo VNI, mostrando que o sucesso e o tempo de terapia das estratégias não invasivas também dependem da tolerância e adesão do paciente. A CNAF pode fornecer aquecimento e umidificação adequados, o que ajuda a aumentar a umidade das vias aéreas, a manter a função da mucosa, promover a eliminação de secreções, evitar lesões epiteliais e melhorar o conforto e a tolerância do paciente.⁹ Portanto, a possibilidade de manter o aquecimento e a umidificação das vias aéreas e a baixa interface claustrofóbica do CNAF parecem ser os fatores que aumentam a tolerância ao método, levando a uma maior duração da aplicação do dispositivo em comparação com a VNI. Em relação à mortalidade, o uso de suporte ventilatório não invasivo evitou a necessidade de intubação em 35,1% dos pacientes.

Respalhando os resultados do estudo anterior, [Franco et al.](#)¹⁸ mostraram que VNI, CPAP e CNAF tiveram impacto e desfecho de mortalidade semelhantes, além de semelhantes taxa de intubação e tempos de permanência. Por outro lado, [Bhatraju et al.](#)²² mostraram taxas de mortalidade muito altas, tanto com VNI quanto com CNAF (80% e 52%, respectivamente). No entanto, deve-se notar que o CNAF foi geralmente aplicado em pacientes menos graves que aqueles com a VNI. Isso pode refletir uma provável decisão dos médicos e fisioterapeutas de iniciar a VNI nos casos em que julgaram que a aplicação de um nível relativamente alto de PEEP era mais adequada.

[Colaiani et al.](#)²³ em um estudo observacional prospectivo de centro único, reuniu indivíduos com IRA por COVID-19 tratados com CNAF e com CPAP mais CNAF (terapia combinada). O principal desfecho era a taxa de intubação, que definia falha da terapia. De 113 indivíduos com IRA por COVID-19 internados em unidades de cuidados respiratórios, a CNAF foi aplicada em 65 casos (57,52%) e a terapia combinada em 48 indivíduos (42,47%). Um total de 83 indivíduos (73,45%) foi tratado com sucesso com o suporte respiratório não invasivo. A taxa de intubação foi de 26,54%, enquanto a taxa de mortalidade geral foi de 14,15%, sendo a taxa de mortalidade em indivíduos que foram intubados de 55,2%. Os autores concluíram que o suporte respiratório não invasivo combinado foi viável, com resultados favoráveis, embora afirmassem que mais estudos prospectivos seriam necessários para avaliar melhor os desfechos.

Índice Rox e CNAF

O índice ROX (índice de oxigenação respiratória) é um índice que pode ser utilizado para prever o sucesso da VNI e CNAF em pacientes com COVID-19.²³ Esse índice é calculado pela proporção da oximetria de pulso (SpO_2) dividida pela fração inspiratória de O_2 (FiO_2), sendo o resultado dividido, então, pela FR. Em um estudo retrospectivo com pacientes internados em terapia intensiva, um resultado de ROX às 4 horas do início da CNAF maior ou igual a 5,37 foi significativamente associado a um menor risco de intubação traqueal na IRA hipoxêmica por COVID-19.²⁴ Nesse estudo, o índice ROX aumentou com a VNI e aumentou durante e após o tratamento com CNAF, mostrando benefícios do tratamento com ambos métodos.²⁴

Em um outro estudo coorte de 259 pacientes com COVID-19, descobriu-se que o escore SOFA e o índice ROX insatisfatório previram falha de evolução da terapia com CNAF, qual seja, a evolução do paciente para VMI.²⁵

Colaianni et al.²³ também analisaram o papel do índice ROX para prever a necessidade de intubação. Relataram que um índice ROX de 6,28 às 12 horas de seguimento predisse falha do suporte respiratório não invasivo, com sensibilidade de 97,6% e especificidade de 51,8%.

Risco de contaminação das equipes de saúde frente as técnicas não invasivas.

Como assinalado anteriormente, alguns hospitais estavam relutantes em usar BiPAP, CPAP e CNAF durante a fase inicial da pandemia de COVID-19, devido ao risco potencial de transmissão para a equipe de saúde.⁶ Isto decorreu do fato de que os diferentes tipos de tratamento ventilatório estão associados a diferentes riscos de dispersão de partículas e transmissão de doenças.^{6,25} No entanto, novos estudos mostraram que o CPAP não está associado a vazamento significativo do ar expirado, enquanto a ventilação por 2 níveis de pressão (BiPAP) também não foi associada a vazamentos significativos, se mascaradas adequadamente fixadas.¹²

Assim, embora o uso de VNI e CNAF já tenha sido descrito na literatura como potencial gerador de aerossóis e risco de infecção dos profissionais de saúde, a Organização Mundial da Saúde tem recomendado o seu uso no tratamento da IRA que ocorre na COVID-19.²³ Para que a aplicação desses dispositivos se tornasse mais segura, várias ações de proteção foram implementadas, principalmente a colocação de um filtro no circuito de ventilação dos pacientes.²⁶ O filtro convencional de troca de calor e umidade (HME) pode permitir a passagem de até 60% do aerossol portanto, apenas o uso de HME com filtro bacteriano eletrostático (HMEF) deve ser considerado para reduzir a presença de patógenos exalados de pacientes intubados durante a ventilação mecânica.²⁶

Franco et al.¹⁸ mostraram que o uso, fora das UTIs, de dispositivos de suporte ventilatório, incluindo VNI e CNAF, teve uma taxa de infecção dos profissionais de saúde de 11,1%. Aproveito para destacar que, no estudo de Costa et al., realizado no Brasil⁹ não houve diferenças nas taxas de infecção dos fisioterapeutas entre as equipes das unidades de terapia intensiva que estavam diretamente ligadas à assistência de pacientes com COVID-19 e aquelas das unidades de terapia intensiva não dedicadas à COVID-19. É importante destacar que todos os fisioterapeutas seguiram as normas de uso de equipamentos de proteção individual (EPI), recomendadas pela Organização Mundial da Saúde, para aplicação de tratamento com dispositivos potencialmente geradores de aerossóis.⁹

CONCLUSÃO

Neste estudo concluiu-se que o BiPAP, CPAP e CNAF podem ser alternativas benéficas para tentar prevenir a evolução do paciente para VMI na IRA associada ao COVID-19, melhorando a oxigenação, sintomas da dispneia e apresentando papel positivo na melhora relação PAO₂/FiO₂. No entanto, a idade, presença de comorbidades e estado clínico do paciente devem ser bem avaliados e monitorados, para que seja indentificado qualquer piora e deteriorização do quadro clínico e possível indicação absoluta para VMI. O aumento da mortalidade e maior taxa de falha no tratamento dos pacientes que necessitam de tais técnicas, estão associados a fatores como: idade avançada, doenças crônicas associadas e os que apresentam IRA hipoxêmica grave e baixas

relação P/F. Dessa forma, para pacientes com IRA associada ao COVID-19, uma abordagem de tratamento passo a passo baseada no estado do paciente e que inclua várias estratégias de ventilação consecutivas pode ser o caminho a seguir.

REFERÊNCIAS

1. Bastos GAN, Azambuja AZ, Polanczyk CA, et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Oct-Dec;32(4):487-492. doi: 10.5935/0103-507X.20200082. PMID: 33263703; PMCID: PMC7853673.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coronavírus Brasil: Painel Coronavírus [Internet]. [citado 2021Junho 21]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
3. Brasil. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Coronavírus. COVID-19: Painel Coronavírus RS [Internet]. [cited 2020 Sept 20]. Disponível em: <http://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>
4. Winck JC, Ambrosino N. Covid -19 pandemic and non invasive respiratory management: Every Goliath needs a David. An evidence based evaluation of problems. *Pulmonol*.2020;26(4):213-220. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.013>.
5. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295. Erratum for: *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091.
6. Raouf S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1992-2002. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.013.
7. Lentz S, Roginski MA, Montrieff T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. 2020 Oct;38(10):2194-2202. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.082. Epub 2020 Jul 4.
8. Bonnesen B, Jensen JS, Jeschke KN, Mathioudakis AG, Corlateanu A, Hansen EF, Weinreich UM, Hilberg O, Sivapalan P. Management of COVID-19-Associated Acute Respiratory Failure with Alternatives to Invasive Mechanical Ventilation: High-Flow Oxygen, Continuous Positive Airway Pressure, and Noninvasive Ventilation. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 2;11(12):2259. doi: 10.3390/diagnostics11122259.
9. Costa WNDS, Miguel JP, Prado FDS, Lula LHSM, Amarante GAJ, Righetti RF, Yamaguti WP. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022 Apr;298:103842. doi: 10.1016/j.resp.2022.103842.
10. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731–1743. doi:10.1001/jama.2021.4682

11. Menga LS, Delle Cese L, Bongiovanni F, et al. High failure rate of noninvasive oxygenation strategies in critically ill subjects with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respiratory Care* May 2021, 66 (5) 705-714. doi: <https://doi.org/10.4187/respcare.08622>
12. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546–558. doi:10.1001/jama.2022.0028
13. Zhao Z, Cao H, Cheng Q, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula oxygen therapy on the clinical efficacy of coronavirus disease 2019 patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Jun;33(6):708-713. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210104-00002.
14. Gündoğan K, Akbudak İH, Hancı P, et al. A. Clinical Outcomes and Independent Risk Factors for 90-Day Mortality in Critically Ill Patients with Respiratory Failure Infected with SARS-CoV-2: A Multicenter Study in Turkish Intensive Care Units. *Balkan Med J*. 2021 Sep;38(5):296-303. doi: 10.5152/balkanmedj.2021.21188.
15. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD; Contributors. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020 Oct;46(10):1924-1926. doi: 10.1007/s00134-020-06177-1. Epub 2020 Jul 15.
16. Chalmers, JD; Crichton, ML; Goeminne, PC; Cao, B.; Humbert, M.; Shteinberg, M.; Antoniou, KM; Ulrik, CS; Parques, H.; Wang, C.; et ai. Management of hospitalized adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a life guideline from the European Respiratory Society. *EUR. Respire J*. 2021, 57, 2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021
17. Nielsen JK, Bonnesen B, Hansen EF, Jensen JS, Lapperre TS, Weinreich UM, Hilberg O. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. *Eur Clin Respir J*. 2020 May 28;7(1):1761677. doi: 10.1080/20018525.2020.1761677.
18. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020 Nov 5;56(5):2002130. doi: 10.1183/13993003.02130-2020.
19. Al-Dorzi HM, Kress J, Arabi YM. High-Flow Nasal Oxygen and Noninvasive Ventilation for COVID-19. *Crit Care Clin*. 2022 Jul;38(3):601-621. doi: 10.1016/j.ccc.2022.01.006
20. Mukhtar, A.; Lotfy, A.; Hasanin, A.; El-Hefnawy, I.; El Adawy, A. Outcome of noninvasive ventilation in critically ill patients with COVID-19: A retrospective observational study. *anesthesi. Critical. Care Pain Med*. 2020, 39, 579-580.
21. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D., et al. Uma revisão sistemática dos achados patológicos no COVID-19: uma linha do tempo fisiopatológica e possíveis mecanismos de progressão da doença. *Mod. Patol*. 2020; 33 (11):2128–2138. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3.
22. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M., Kim R., Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S., Wurfel MM, Evans L., Kritek PA, West TE, Luks A., Gerbino A., Dale CR , Goldman JD, O'Mahony S., Mikacenic C. Covid-19 em pacientes críticos na região de Seattle - série de casos. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 :2012–2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

23. Colaianni-Alfonso N, Montiel G, Castro-Sayat M, Siroti C, Laura Vega M, Toledo A, Haedo S, Previgliano I, Mazzinari G, Miguel Alonso-Íñigo J. Combined Noninvasive Respiratory Support Therapies to Treat COVID-19. *Respir Care*. 2021 Dec;66(12):1831-1839. doi: 10.4187/respcare.09162. Epub 2021 Jul 21.
24. Zucman N., Mullaert J., Roux D., et al. Outcome prediction of high nasal flow during hypoxemic functioning related to COVID-19. *Intensive therapy Med*. 2020; 46 (10):1924-1926. doi: 10.1007/s00134-020-06177-
25. Mellado, AR.; Mujica, LE; Ruiz, ML, et al. C Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute heart failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2021 Mar 5;9(1):23. doi: 10.1186/s40560-021-00538-8.
26. Lucchini A, Giani M, Winterton D, Foti G, Rona R. Procedures to minimize viral diffusion in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020 Oct;60:102894. doi: 10.1016/j.iccn.2020.102894. Epub 2020 May 26.

TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DA LITÍASE URINÁRIA

TREATMENT AND DIAGNOSIS OF URINARY LITHIASIS

Breno P. Barboza¹; Renato Barbosa²;

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ² Professor do Curso de Medicina do Centro Educacional serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: Litíase renal, ou cálculo renal, é uma afecção comum na prática clínica, que acomete o sistema urinário. Caracteriza-se por concreções de cristais minerais que normalmente se formam nos cálices renais e que podem migrar através do sistema pieloureteral, obstruindo, causando dor. A cólica renal é a apresentação clínica mais comum e leva a uma alta taxa de admissão nas salas de emergência dos hospitais. **Objetivos:** Primário: Apresentar os principais tratamentos para litíase renal, desde o não farmacológico, farmacológico, até a intervenção cirúrgica. Secundário: Elencar os melhores métodos diagnósticos para litíase renal. Metodologia: Revisão da literatura em artigos científicos selecionados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO, LILACS, MEDLINE/PubMed e Cochrane Library. **Resultados:** Foram selecionadas 18 referências para compor esse trabalho, trazendo informações sobre os diagnósticos mais eficazes, com destaque para a tomografia computadorizada e os tratamentos mais utilizados, cuja escolha irá depender das variáveis envolvidas em cada caso. **Conclusão:** Casos menos graves podem ser tratados de forma convencional, com alterações dietéticas e farmacoterapia. Casos cirúrgicos para cálculos <2cm, indicam-se as técnicas de cirurgia renal percutânea, miniperc ou ultraminiperc, cirurgia intrarrenal retrógrada, ureterorenolitotripsia flexível, litotripsia extracorpórea por ondas de choque, nessa ordem de eficácia. Para cálculos >2cm, a nefrolitotomia percutânea é o padrão-ouro, porém a ureterosopia flexível é indicada em casos com complicações ou comorbidades que impeçam o uso da primeira, e a pielolitotomia laparoscópica para casos ainda mais complicados, como naqueles com cálculos muito grandes ou em quantidades exageradas ou, ainda, na presença de anormalidades renais e anatômicas. **Descritores:** Nefrolitíase, diagnóstico, terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Renal lithiasis, or kidney stone, is a common condition in clinical practice, which can partially or totally affect the urinary system. It is characterized by concretions of mineral crystals that form inside the urinary canal and that can migrate through it or obstruct it, causing pain. Renal colic is the most common clinical presentation and leads to a high rate

of admission to hospital emergency rooms. **Aim:** Primary: To present the main treatments for renal lithiasis, from non-pharmacological, pharmacological, to surgical intervention. Secondary: List the best diagnostic methods for renal lithiasis. **Methodology:** Literature review of scientific articles selected from the Virtual Health Library, SciELO, LILACS, MEDLINE/PubMed and Cochrane Library databases. **Results:** Eighteen references were selected to compose this work, providing information on the most effective diagnoses, with emphasis on computed tomography and the most used treatments, whose choice will depend on the variables involved in each case. **Conclusion:** Less severe cases can be treated conventionally, with dietary changes and pharmacotherapy. Surgical cases for stones <2cm, Microperc techniques, retrograde intrarenal surgery, and extracorporeal shock wave lithotripsy is indicated, in that order of effectiveness. For stones >2 cm, percutaneous nephrolithotomy is the gold standard, but flexible ureteroscopy is indicated in cases with complications or comorbidities that preclude the use of the former, and laparoscopic pyelolithotomy for even more complicated cases, such as those with very large stones or in exaggerated amounts or even in the presence of renal and anatomical abnormalities. **Keywords:** Nephrolithiasis, diagnosis, therapeutics.

INTRODUÇÃO

A litíase renal, causada pela presença de cálculos (“pedras nos rins”), foi uma das primeiras doenças claramente identificadas pelo homem, desde os egípcios, e ainda hoje continua afetando um setor muito amplo da população¹. Inclusive, estudos recentes mostram que sua prevalência está claramente aumentando no mundo todo, com taxas que variam de 7 a 13% na América do Norte, 5-9% na Europa e 1-5% na Ásia, o que tem sido atribuído ao crescimento populacional e ao aumento da obesidade e diabetes². Na Espanha, a prevalência geral de litíase renal na população adulta já chegou a 15%, observando-se relação com idade avançada, pertencer a classes sociais mais altas, existência de história familiar de urolitíase, hipertensão e sobrepeso ou obesidade. Além disso, verificou-se que a prevalência de litíase renal é maior em zonas de clima mais quente³. No Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Urologia⁴, a prevalência chega a 10% da população.

A maioria dos cálculos é composta de oxalato de cálcio (cerca de três quartos) e muitos contêm uma pequena quantidade de hidróxiapatita e 10-12% de ácido úrico. Outros 10-20% contêm fosfato de amônio e magnésio, que são produzidos por uma infecção do trato urinário com bactérias que expressam a enzima urease. Há cerca de 5% dos cálculos que são de ácido úrico puro, outros 5% contêm mais de 50% de brushite e menos de 1% são cistina. No entanto, nos últimos anos, a proporção entre as diferentes composições de cálculos tem mudado, resultando num aumento daqueles de oxalato. No caso de cálculos de oxalato de cálcio, os fatores de risco urinários incluem hipercalcúria, hiperoxalúria, hipocitratúria e, entre os fatores de risco dietéticos, destaca-se a baixa ingestão de líquidos. Por outro lado, o aumento da ingestão de vitamina C tem sido associado a um maior risco de formação de cálculos em homens, mas não em mulheres⁵.

Trata-se de uma doença multifatorial, mas que seus fatores etiológicos podem ser

agrupados em categorias relacionadas: à fatores de composição da urina e à fatores morfológicos relacionados ao trato urinário. Correlacionando às concentrações das moléculas/íons que formam substâncias insolúveis na urina, ou seja, alterações metabólicas que determinem aumento da excreção renal de cálcio, ácido úrico, cistina, etc, associado a diminuição da solubilidade desses cristais, diminuição do volume urinário determinando maior precipitação de cristais e posterior coalescência, formam as litíases urinárias, juntamente à presença de substâncias que previnem ou dificultam o desenvolvimento de cristais (os inibidores de cristalização) ou com micropartículas sólidas (chamadas agentes nucleantes heterogêneos) que, por si só, não gerariam problemas, mas que podem induzir a formação de concreções sólidas de substâncias que apresentam moderada ou alta saturação na urina¹.

Em relação aos fatores morfológicos, a anatomia renal também pode desempenhar um papel importante na formação de cálculos, estando relacionada ao aumento do tempo que a urina permanece dentro do rim, sendo essas alterações anatômicas que determinam o retardo no esvaziamento renal e estase urinária como consequência, facilitando o desenvolvimento de partículas que, de outra forma, só seriam geradas após a urina ter sido excretada. Por exemplo rins com cálices inferiores profundos nos quais a urina permanece retida por um tempo considerável, facilitam a ocorrência de processos de cristalização¹.

O principal sintoma de litíase renal são as cólicas renais agudas, que se apresentam como cólicas e dores abdominais e nos flancos, intermitentes à medida que os cálculos percorrem o ureter do rim até a bexiga. É comum que essa dor seja acompanhada de náuseas, vômitos e mal-estar. Além disso, também pode vir associada por febre e calafrios⁶. A hematúria está presente em 90% dos casos, mas sua ausência não exclui a litíase renal. À medida que o cálculo desce pelo trato urinário, a dor pode se localizar no abdome, e geralmente irradia para a virilha. Conforme se aproxima da junção vesicoureteral, a dor pode ser sentida na ponta da uretra, causando disúria e vontade persistente de urinar⁷.

O tratamento inicial no evento agudo baseia-se em analgesia, principalmente com uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e opioides. Mas, além da morbidade do evento agudo, a litíase muitas vezes se torna um problema ao longo da vida que requer terapia preventiva para diminuir a morbidade contínua. Na maioria dos tipos de cálculos, o aumento da ingestão de líquidos, o controle metabólico e do peso, associado a atividade física, são os pilares da terapia. Intervenções dietéticas específicas associadas ao risco reduzido de oxalatos de cálcio incluem ingestão adequada de cálcio na dieta e restrição da ingestão de sódio, proteína e oxalato, entre outras. A terapia farmacológica pode ser necessária, se as mudanças no estilo de vida forem insuficientes para minimizar o risco de recorrência do cálculo, e deve ser direcionada às anormalidades metabólicas específicas que pressagiam risco para um determinado paciente. Mas há casos em que se faz necessária uma intervenção cirúrgica⁸.

Os médicos de cuidados primários são cada vez mais a primeira linha de gestão para esta condição, tornando essencial seu reconhecimento e o tratamento imediato⁹. Por ser um problema recorrente na prática da clínica médica, cuja prevalência está aumentando, esse trabalho buscou apresentar informações sobre como realizar o diagnóstico e elencar os melhores métodos de

tratamento para as pessoas que sofrem com a litíase renal.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Apresentar os principais tratamentos para litíase renal, desde o não farmacológico, farmacológico, até a intervenção cirúrgica.

Objetivo secundário:

Elencar os melhores métodos diagnósticos para litíase renal.

MÉTODOS

Revisão da literatura em artigos científicos. Para o levantamento das informações foram escolhidos artigos científicos publicados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), na SciELO (Scientific Eletronic Library Online), na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health) e na Cochrane Library.

Foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês: “renal lithiasis”; “nephrolithiasis”, “diagnosis”, “treatment”. Para selecionar as produções científicas, os critérios de inclusão utilizados foram: artigos de ensaios clínicos, revisões e relatos de experiência que contemplem os objetivos desta revisão, publicados no período de 2017 a 2022, em português, espanhol e inglês. Foram selecionadas um total de 18 referências para uso nesse trabalho.

RESULTADOS

Com relação ao diagnóstico de litíase renal, se inicia com a suspeita clínica, por meio dos sintomas. No exame físico, dor à palpação do ângulo costovertebral e/ou quadrante inferior são comuns⁷. Deve-se buscar excluir diagnósticos diferenciais, como infecção do trato urinário, inflamação ou espasmo musculoesquelético, gravidez ectópica, torção testicular, malignidade entre outras causas. A investigação diagnóstica consiste em urinálise (feita no local de atendimento, para detectar sangue, pois a hematúria ajuda a confirmar o diagnóstico), cultura de urina e exames de imagem para confirmar o diagnóstico e avaliar condições que exijam remoção ativa de cálculos, como infecção urinária ou cálculos maiores que 10 mm.⁶ Normalmente, em um paciente com cálculo renal infectado, o exame de urina será positivo para nitritos, esterase leucocitária, bactérias ou glóbulos brancos e, finalmente, uma cultura de urina positiva¹⁰.

O exame de urina de 24 h é um exame recomendado em todas as diretrizes internacionais publicadas, como guia para o diagnóstico e tratamento de cálculos renais, mas os dados de pesquisas epidemiológicas sobre a doença sugerem que geralmente não é utilizado tão amplamente quanto tem sido recomendado¹¹. Nos Estados Unidos, por exemplo, o estudo de Ganesan et al.¹², baseado em uma grande coorte no Sistema de Saúde de Assuntos de Veteranos dos Estados Unidos, descobriu que menos de um em cada seis pacientes com formação de cálculos havia sido submetido a testes de urina de 24 h, que seriam relevantes para o controle de seus problemas urinários. Os autores

reforçam a importância da realização desse exame e alertam para que esforços futuros sejam feitos para aumentar a utilização desse teste e melhorar a conscientização dos clínicos sobre abordagens direcionadas à prevenção de cálculos, que podem ser justificadas por reduzirem a morbidade e o custo da litíase urinária¹².

Em muitos lugares as autoridades de saúde têm dispensado a triagem bioquímica de rotina de pacientes com cálculos para economizar, em favor do gerenciamento de pacientes com cálculos renais apenas por meio da remoção urológica ou desintegração dos cálculos. No entanto, é importante fazer um alerta de que essa abordagem não traz solução para o risco subjacente desses pacientes de formarem novos cálculos. Além disso, geralmente nenhum tratamento preventivo é instituído em associação e, portanto, a maioria dos pacientes acaba retornando com novos cálculos. Sendo assim, essa estratégia de economizar nos exames de urinalise acaba por gerar mais custos do que se uma triagem bioquímica adequada fosse instituída, tendo em vista que resultaria em uma redução na recorrência dos cálculos. Inclusive, o 4º Encontro Internacional da Fundação Menarini sobre Nefrolitíase foi realizado para abordar questões sobre a importância desse exame e buscar o consenso de um grupo internacional de especialistas. O Grupo concluiu que as análises de urina e cálculos devem ser rotina no diagnóstico e tratamento das litíases, e que a urina de 24 horas é o tipo mais útil de coleta de urina¹¹.

Além dos exames de urina, os exames de imagens também são muito úteis, como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada (TC), que podem ser usadas para visualizar e confirmar a presença de cálculos⁵. Mas, embora a ultrassonografia tenha se tornado uma modalidade mais amplamente utilizada na avaliação inicial de cálculos, a TC continua sendo o padrão-ouro, porque visualiza quase todos os tipos de cálculos e tem sensibilidade e especificidade superiores a 95%. Por isso, é considerada o teste diagnóstico mais útil quando há suspeita de cálculo, permitindo determinar a localização, o tamanho e a quantidade de cálculos, bem como o grau de hidronefrose¹⁰.

Inclusive, nas TC, a densidade que os cálculos apresentam, bem como sua localização, podem sugerir de que tipo são. Mas, embora a TC seja capaz de distinguir entre cálculos de ácido úrico, cistina, estruvita e de oxalato de cálcio, não é sensível o suficiente para reconhecer se é monohidratado ou dihidratado, ou distingui-lo do fosfato de cálcio. Diante disso, torna-se importante a espectroscopia de infravermelho, que permite conhecer a composição exata litíase. Esta técnica é extremamente simples e de baixo custo, sendo uma escolha válida para a análise de todos os cálculos. Além disso, a espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) permite o uso de uma biblioteca de espectros e oferece maior especificidade⁵.

Uma vez conhecida a composição do cálculo, a avaliação posterior consiste em determinar os fatores que predisõem o paciente à formação do cálculo, bem como a análise de amostras de soro e urina. Desta forma, é determinada a terapia adequada para a prevenção de um cálculo recorrente⁵.

Diante de um paciente com episódio agudo de cólica renal, a prioridade é descartar condições que exijam encaminhamento imediato a um serviço de emergência e, em seguida, aliviar a dor, preferencialmente com um AINES⁶. A maioria dos casos pode ser tratada com expectativa

ambulatorial com orientações em relação a hidratação, analgesia e possivelmente medicamentos para auxiliar na passagem, realizando uma terapia expulsiva com alfa bloqueadores⁷. O tratamento conservador continua com acompanhamento por imagem em 14 dias para monitorar a posição do cálculo e avaliar hidronefrose⁶.

O tratamento farmacológico da litíase renal de ácido úrico inclui o uso sais de citrato e agentes redutores de ácido úrico, pois esse tipo de litíase apresenta alta taxa de recorrência, e seu fator etiológico mais importante é a persistência do pH urinário abaixo de 5,5.¹³ Os sais alcalinos também são o tratamento de escolha quando se trata de cálculo de ácido úrico. Já em casos de cálculo de estruvita, geralmente o tratamento é cirúrgico, mas o ácido acetohidroxâmico é uma terapia de segunda linha já comprovada. A cistinúria requer modificações no estilo de vida e pode exigir agentes de ligação de tiol⁸. Diuréticos tiazídicos, alopurinol ou citratos devem ser prescritos para pacientes com cálculos recorrentes de cálcio⁶. Em casos de pacientes com cálculo infectado, antibióticos de amplo espectro devem ser iniciados imediatamente¹⁰.

Os cálculos renais assintomáticos devem ser acompanhados com exames de imagem seriados e devem ser removidos em caso de crescimento, sintomas, obstrução urinária, infecções recorrentes ou falta de acesso a cuidados de saúde⁶. Já em casos mais graves, como os com obstrução, o tratamento pode ser feito com a colocação de um stent ureteral, para desviar a urina ao redor do cálculo que estiver obstruindo o rim. O tratamento definitivo pode ocorrer por procedimentos invasivos para a extração do cálculo, mas para isso é preciso que o paciente esteja estabilizado e recuperado. Casos em que a dor seja intratável, ou seja, nas quais o manejo farmacológico não foi efetivo, a colocação de stent também é indicada, pois irá mitigar a dor¹⁰.

Cálculos renais que não sejam expelidos naturalmente podem levar a resultados graves, como uropatia obstrutiva, uronefrose e até uremia e tumores. Nesses casos, é necessária uma cirurgia para remover os cálculos e preservar a função normal do sistema urinário. Cálculos muito grandes podem até mesmo necessitar de cirurgia aberta e laparoscopia¹⁴.

A escolha do procedimento invasivo irá variar conforme o tamanho dos cálculos. Em cálculos <2cm, pode-se utilizar a cirurgia intrarrenal retrógrada, a ureterorenolitotripsia, que com os recentes avanços tecnológicos ampliou suas indicações, permitindo uma melhor manobrabilidade, reduzindo seu calibre e otimizando sua visão. Por outro lado, também houve a evolução do laser de hólmio, que permitiu o tratamento de cálculos de tamanhos maiores, reduzindo o tempo de operação. Graças a isso, essa técnica se consolidou e é amplamente aceita, apresentando alto índice de sucesso e mantendo um perfil minimamente invasivo¹⁵. Também é recomendada a técnica de litotripsia extracorpórea por ondas de choque para cálculos desse calibre, sendo o único tratamento intervencionista com propriedades não invasivas para esse tipo de cálculo¹⁶.

Outra opção para cálculos <2cm é a Microperc, que se refere a uma micro-nefrolitotomia percutânea. A técnica da nefrolitotomia percutânea é utilizada para cálculos >2cm, mas com a redução de seu calibre se originou a Microperc, podendo ser aplicada para cálculos menores, além de reduzir as complicações. Desde 2011 tem sido publicados diversos estudos com altas taxas de sucesso e sem complicações significativas, inclusive na população pediátrica. Esses resultados tornaram esta técnica mais uma opção de tratamento para cálculos de pequeno e médio porte¹⁵.

Para cálculos >2cm, o tratamento de primeira linha recomendado pela maioria das diretrizes internacionais é a nefrolitotomia percutânea, havendo como segunda opção a abordagem retrógrada, de ureteroscopia flexível. Isso é devido ao alto percentual de sucesso da primeira em grandes litíases. Apesar disso, a técnica não está isenta de complicações e, em determinados casos, não é indicada, como para pacientes com obesidade importante, diátese hemorrágica ou presença de tumor renal. Para esses casos, a segunda opção pode ser a de escolha, principalmente após os avanços tecnológicos conquistados, tanto no próprio dispositivo flexível quanto na técnica de fragmentação, que permitem aumentar a eficácia da abordagem retrógrada¹⁷.

Há, ainda, a opção de técnicas cirúrgicas laparoscópicas, como a pielolitomia laparoscópica, que está sendo cada vez mais usada como uma opção de tratamento para cálculos renais, em especial nos casos em que há uma carga complexa de cálculos, cálculos muito grandes ou anormalidades renais e anatômicas, pois são cenários ainda desafiadores em urologia¹⁴.

DISCUSSÃO

Serão agora discutidos os resultados de estudos clínicos, revisões sistemáticas ou meta-análises encontrados na literatura que avaliaram tratamentos para litíase renal, no intuito de identificar, com base nas evidências apontadas, quais desses tratamentos se mostram mais eficazes. O estudo de Hernandez et al.¹³, por exemplo, se baseou no fato de que um dos tratamentos mais comuns para cálculos de ácido úrico é a alcalinização com citrato, mas estudos recentes demonstraram que a teobromina, abundante no chocolate e no cacau, é um potente inibidor da cristalização do ácido úrico. Sendo assim, os autores compararam a eficácia da suplementação do citrato versus citrato + teobromina como tratamento para a litíase de ácido úrico, em um estudo randomizado com 47 pacientes. De acordo com os resultados, ambos os tratamentos reduziram significativamente o risco de cristalização do ácido úrico em relação aos valores basais. No entanto, no grupo que recebeu a combinação de citrato + teobromina a cristalização foi menor. Portanto, o consumo combinado de citrato e teobromina pode ser uma estratégia promissora para a prevenção de cálculos renais de ácido úrico.

Fernández Alcalde et al.¹⁷ realizaram uma revisão sistemática para comparar a eficácia de duas técnicas para tratar cálculos entre 2 e 3cm: a nefrolitotomia percutânea (NLP) e a ureteroscopia flexível (URSf). Os desfechos avaliados foram a taxa livre de cálculos e as complicações. Os autores analisaram os resultados de cinco trabalhos, totalizando 815 pacientes, onde 252 pertenciam ao grupo URSf e 563 ao grupo NLP. Após a análise, foi constatado que a taxa de livre de cálculos foi maior para o grupo NLP, embora o URSf pudesse alcançar resultados semelhantes, porém à custa de vários procedimentos. Por outro lado, ambas as técnicas apresentam frequência de complicações semelhante, apesar de o grupo NLP ter apresentado maior deterioração da hemoglobina e creatinina, além de necessitarem de maior tempo de internação. Portanto, são informações importantes a se levar em conta quando escolher qual técnica utilizar.

Já no estudo de Chung et al.¹⁶, uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou os resultados de 35 trabalhos para comparar as taxas de ausência de cálculos após cirurgia intrarrenal

retrógrada (CIRR), litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEC) e nefrolitotomia percutânea para tratamentos de cálculos renais. Segundo a análise dos autores, a NLP apresentou o maior sucesso entre as três técnicas em relação a taxa de eliminação de cálculos. Em compensação, a LEC foi a que apresentou o menor índice de sucesso.

Kim et al.¹⁸ realizaram estudo semelhante, avaliando 37 trabalhos em uma revisão sistemática e meta-análise comparando a eficácia da NLP, CIRR e LEC para o tratamento de cálculos renais. Seus resultados demonstraram que a NLP foi a técnica que apresentou melhores taxas de livre de cálculos, independentemente do tamanho dos cálculos. A CIRR apresentou-se como a segunda melhor opção para cálculos <2 cm. Além disso, a LEC necessitou de mais procedimentos auxiliares do que as demais técnicas, sendo que entre NLP e CIRR essa necessidade não diferiu. Em relação as complicações, a técnica que mais as apresentou foi a NLP. Ainda assim, os autores sugerem que a NLP é um tratamento seguro e eficaz, especialmente para os grandes cálculos.

Em um estudo prospectivo comparativo, Cepeda et al.¹⁵ compararam as técnicas de Microperc e cirurgia intrarrenal retrógrada para o tratamento de cálculos renais <2 cm. Foram divididos 35 pacientes em dois grupos: Grupo A, com 17 pacientes tratados por cirurgia intrarrenal retrógrada; e Grupo B, com 18 pacientes tratados por Microperc. O desfecho foi a eliminação do cálculo, avaliada por TC, três meses após a cirurgia. Os resultados determinaram que ambas as técnicas foram eficazes, não havendo diferença estatisticamente significativa quanto às complicações pós-operatórias. Portanto, ambas são eficazes e seguras para o tratamento de litíase renal <2 cm.

Também comparando técnicas para tratar cálculos >2cm, Mao et al.¹⁴ analisaram a eficácia e segurança da pielolitomia laparoscópica (PLL) versus nefrolitotomia percutânea (NLP) através da análise do resultado de 25 estudos, incluindo um total de 1.831 pacientes. Segundo os autores, a PLL foi associada a uma taxa significativamente maior de livre de cálculos e menores taxas de perda de sangue, tratamento complementar, transfusão de sangue e complicações, além de menor redução no nível de hemoglobina em comparação com NLP. Ambas as técnicas foram semelhantes em termos de tempo de internação, taxa de conversão, alterações na taxa de filtração glomerular e nível de creatinina e no tempo médio de analgesia pós-operatória. Mas, por outro lado, a PLL foi associada a um tempo de operação maior do que o NLP. Diante disso, os autores concluíram que a PLL se mostrou mais eficaz e segura do que a NLP para pacientes com cálculos renais grandes e, sendo assim, pode ser uma modalidade útil para o tratamento desses pacientes.

Para finalizar esse estudo, um importante alerta é que todos os pacientes que apresentarem cálculos renais devem ser rastreados quanto ao risco de recorrência, com histórico médico, avaliação laboratorial básica e exames de imagem. Associado ao monitoramento, devem ser implementadas modificações no estilo de vida, com destaque para o aumento da ingestão de líquidos. Pacientes que possuam risco alto de recorrência de cálculos devem ser encaminhados para avaliação metabólica adicional, que pode servir de base para medidas preventivas personalizadas⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir com essa pesquisa que a tomografia computadorizada é o exame diagnóstico padrão-ouro para litíase renal, pois é capaz não apenas de identificar e localizar o cálculo, mas também de prever seu tipo em muitos casos. Também se constatou a importância de acompanhamentos periódicos de exames de urina de 24h, principalmente em pacientes mais propensos ao risco de desenvolver litíase renal, pois é um exame que ajuda a detectar precocemente alterações, o que permite intervir e prevenir a ocorrência dos cálculos.

Sobre os tratamentos, há variadas opções, cuja escolha será determinada pelo clínico, ao avaliar cada caso individualmente, pois as características do paciente, do cálculo, nível de dor, presença ou não de obstrução, de cálculo infeccionado entre outras variáveis irão influenciar na melhor escolha da terapia.

Há opções farmacológicas e dietéticas que podem resolver casos menos graves, priorizando-se o uso de AINES, mas se a dor foi elevada pode-se optar por opioides. As opções dietéticas, incluindo o aumento na ingestão de água, são fundamentais para a prevenção da recorrência. Em casos de cálculos de ácido úrico, os sais de citrato são eficazes na prevenção, podendo ser associados a teobromina.

Em relação às opções cirúrgicas, para os cálculos <2cm, pode-se optar pela Microperc, que vem se mostrando bastante eficaz, competindo em popularidade com a tradicional cirurgia intrarrenal retrógrada. Também há a opção não invasiva da litotripsia extracorpórea por ondas de choque, porém é menos eficaz que as demais.

Já nos casos de cálculos >2cm, a nefrolitotomia percutânea é a mais indicada, porém a ureteroscopia flexível evoluiu e também vem sendo utilizada, sendo preferida em casos de pacientes com complicações ou comorbidades que impeçam o uso da primeira. Porém, a pielolitomia laparoscópica se tornou recentemente uma opção interessante, indicada especialmente para casos mais complicados, como naqueles com cálculos muito grandes ou em quantidades exageradas ou, ainda, na presença de anormalidades renais e anatômicas.

REFERÊNCIAS

1. Grases F. Epidemiología de la litiasis renal. Factores asociados. Med Clin (Barc). 2017; 149(9): 397-398.
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. World J Urol. 2017; 35(9): 1301-1320.
3. Arias Vega R, Pérula de Torres LA, Jiménez García C, Carrasco Valiente J, Requena Tapia MJ, Cano Castiñeira R, Silva Ayçaguer LC. Comorbidity and socio-demographic factors associated with renal lithiasis in persons aged 40 to 65: A cross-sectional study. Med Clin (Barc). 2017; 149(9): 383-390.
4. Sociedade Brasileira de Urologia. Verão: incidência de pedras nos rins aumenta 30%. Portal da Urologia, 21 jan 2021. [acesso em 7 jun 2022]. Disponível em: <https://portaldaurologia.org.br/publico/release/verao-incidencia-de-pedras-nos-rins-aumenta-30/>

5. Rodríguez MMR, Cano AG, Coronado MR, Mendiguchía LJ. Litiasis urinaria: epidemiología y clasificación del cálculo urinario. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 2018; 52(1): 15-21.
6. Fontenelle LF, Sarti TD. Kidney stones: treatment and prevention. *Am Fam Physician.* 2019; 99(8): 490-496.
7. Mayans L. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2019; 46(2): 203-212.
8. Zisman AL. Effectiveness of treatment modalities on kidney stone recurrence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(10): 1699-708.
9. Bishop K, Momah T, Ricks J. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2020; 47(4): 661-671.
10. Manjunath AS, Hofer MD. Urologic emergencies. *Med Clin North Am.* 2018; 102(2): 373-385.
11. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis.* 2021; 49(1):1-16.
12. Ganesan C, Thomas IC, Song S, Sun AJ, Sohlberg EM, Tamura MK, et al. Prevalence of twenty-four hour urine testing in veterans with urinary stone disease. *PLoS One.* 2019; 14(8): e0220768.
13. Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvó P, Benejam J, Sanchis P, Grases F. Comparison of two dietary supplements for treatment of uric acid renal lithiasis: citrate vs. citrate + theobromine. *Nutrients.* 2020; 12(7): 2012.
14. Mao T, Wei N, Yu J, Lu Y. Efficacy and safety of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal stones: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021; 49(1): 300060520983136.
15. Cepeda M, Amón JH, Mainez JA, de la Cruz B, Rodríguez V, Alonso D, Martínez-Sagarra JM. Cirugía retrógrada intrarrenal y micro-nefrolitotomía percutánea en la litiasis renal menor de 2 cm. *Actas Urol Esp.* 2017; 41(8): 516-521.
16. Chung DY, Kang DH, Cho KS, Jeong WS, Jung HD, Kwon JK, et al. Comparison of stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14(2): e0211316.
17. Fernández Alcalde AA, Ruiz Hernández M, Gómez Dos Santos V, Sánchez Guerrero C, Díaz Pérez DE, Arias Fúnez F, et al. Comparación entre nefrolitotomía percutánea y ureteroscopia flexible para el tratamiento de litiasis renales de entre 2 y 3 cm. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019; 43(3): 111-117.
18. Kim CH, Chung DY, Rha KH, Lee JY, Lee SH. Effectiveness of Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery, and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Treatment of Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2020; 57(1): 26.

O PERFIL DOS PACIENTES DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA DE TERESÓPOLIS

THE PROFILE OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGY PATIENTS IN TERESÓPOLIS

Ana Luiza S. P. Fontaine¹; Rodrigo P. de Magalhães²

¹Acadêmica do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A reumatologia pediátrica é especialidade médica que aborda doenças raras e com possíveis complicações crônicas. Este trabalho buscou traçar o perfil das patologias mais abordadas no ambulatório desta especialidade na cidade de Teresópolis-RJ, através das anotações do arquivo nosológico da mesma. **Objetivos:** Traçar o perfil dos pacientes e das principais patologias acompanhadas no ambulatório de Reumatologia Pediátrica no ano de 2021 **Métodos:** Trata-se de revisão de arquivo nosológico de Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do ano de 2021 **Resultados:** Foram atendidos 146 pacientes no ambulatório de Reumatologia Pediátrica no ano de 2021, sendo efetivamente apenas 11,58% de pacientes que realmente foram diagnosticados com doenças reumáticas, fora os 13% que seguem ainda sem um diagnóstico confirmado. **Conclusão:** O perfil nosológico dos pacientes mostra que, apesar da facilidade e da disponibilidade de acompanhamento com especialista no SUS, sob encaminhamento direto da Pediatria ou através da Secretaria de Saúde pelas UBSFs, muitas vezes o atendimento correto esbarra na falta de conhecimento dos encaminhadores a respeito das patologias reumatológicas e que a especialidade ainda tem muito a evoluir no nosso município. **Descritores:** reumatologia pediátrica, ambulatório, patologias.

SUMMARY:

Introduction: Pediatric rheumatology is a medical specialty that addresses rare diseases with possible chronic complications. This work sought to trace the profile of the pathologies most approached in the outpatient clinic of this specialty in the city of Teresópolis-RJ, through the notes of the nosological file of the same. **Objectives:** To profile the patients and the main pathologies followed at the Pediatric Rheumatology outpatient clinic in the year 2021 **Methods:** This is a review of the nosological file of the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic in the year 2021 **Results:** 146 patients were treated at the Rheumatology outpatient clinic Pediatrics in the year 2021, with effectively only 11.58% of patients who were actually diagnosed with rheumatic

diseases, apart from the 13% that still do not have a confirmed diagnosis. **Conclusion:** The nosological profile of the patients shows that, despite the ease and availability of follow-up with a specialist in the SUS, under direct referral from Pediatrics or through the SUS by the UBSFs, the correct care often comes up against the lack of knowledge of the forwarders to regarding rheumatological pathologies and that the specialty still has a lot to evolve in our municipality **Keywords:** pediatric rheumatology, outpatient clinic, pathologies.

INTRODUÇÃO

A Reumatologia Pediátrica é uma especialidade médica que se dedica ao acompanhamento, na população pediátrica, de doenças raras e complexas que afetam o funcionamento do sistema imunológico, podendo causar inflamação em diversos sistemas (1).

A prevalência de doenças reumáticas na infância chega a 2500 a 3000 casos por milhão de pessoas até os 19 anos (2). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira nessa faixa etária chega a 63 milhões. O município de Teresópolis, no Estado do Rio de Janeiro, em 2020 possuía uma população estimada de cerca de 184 mil habitantes. No Censo de 2010, último disponível para consulta, possuía uma população total de 163.746 pessoas, sendo 48.970 até 19 anos de idade, o que equivale a 30% da população local. Baseado nesses dados, podemos estimar que Teresópolis possua cerca de 147 pacientes que necessitam de atendimento no ambulatório estudado (3).

É recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pelo Consórcio Global de Educação pediátrica (GPEC - sigla em inglês para Global Pediatric Education Consortium) que a formação médica em pediatria geral contemple a preparação adequada para que o pediatra seja capaz de aventar hipóteses de diagnósticos reumatológicos, conhecer as alterações laboratoriais características, bem como compreender as complicações possíveis dos tratamentos. Sendo então, de responsabilidade do pediatra geral, o reconhecimento da necessidade de encaminhamento ao especialista, bem como realizar o mesmo. Apesar disso, os números mostram que essa capacitação não ocorre na prática. Um exemplo é a análise de residências médicas em pediatria no Estado de Minas Gerais, onde foi estimado apenas 26% dos residentes vivenciam cenários onde há o atendimento e aprendizado na área Reumatológica (2)

Pela alta complexidade das doenças relacionadas à especialidade e pouco conhecimento das mesmas pela pediatria geral, muitas vezes o paciente é encaminhado já em quadros mais avançados, frequentemente tratados de forma inadequada e apresentando sequelas irreversíveis. Ao mesmo tempo há o encaminhamento de pacientes que não se enquadram no perfil de uma doença reumática, ocupando vaga de outros pacientes que realmente necessitam deste atendimento. Além da utilização de recursos para realização de exames de alto custo e pouco disponíveis, de forma desnecessária. (4)

Esse trabalho busca evidenciar os perfis de atendidos no ambulatório de Reumatologia Pediátrica, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no município de Teresópolis de Janeiro a Dezembro de 2021. O fluxo de encaminhamento no município estudado ocorre de

duas maneiras: encaminhamento direto da pediatria geral pertencente ao mesmo serviço, ou encaminhamento externo via autorização da Secretaria Municipal de Saúde. Bem como identificar os desafios encontrados pelo profissional para atender apenas a sua especialidade.

OBJETIVOS

Primário:

Realizar revisão do arquivo nosológico de atendimentos no ano de 2021 do ambulatório de Reumatologia Pediátrica.

Secundários:

- Descrever as principais patologias abordadas no ambulatório desta especialidade e traçar o perfil dos pacientes em acompanhamento no setor.
- Identificar imprecisões que culminam com a sobrecarga de atendimentos de outras especialidades em ambulatório de reumatologia pediátrica, dificultando, por conseguinte, o acesso de pacientes que necessitam desse acompanhamento.

MÉTODOS

Este trabalho constitui-se da revisão do arquivo nosológico do ambulatório de Reumatologia Pediátrica feito através do aplicativo “Planilhas Google”, em formato exe com anotações do próprio médico responsável, através de números de prontuários e dos diagnósticos encontrados.

No aplicativo “Planilhas Google” foram anotados os seguintes dados: números dos prontuários, data do atendimento e diagnóstico. A partir da qual, foram definidas abas de acordo com os diagnósticos identificados.

Foi aplicada fórmula em toda a planilha que permitiu contabilizar o número de pacientes utilizando apenas a numeração de prontuários, de forma que no retorno do paciente não houvesse duplicação na soma de atendimentos totais. E, automaticamente, foram gerados gráficos estatísticos - um deles dividindo o número total de pacientes de cada diagnóstico em porcentagem e outro com “ranking” dos diagnósticos de maior prevalência.

Foi feita busca por artigos em português, inglês e espanhol, nas plataformas BVS, PubMed e EBSCO Host utilizando-se o termo “Reumatologia Pediátrica”.

RESULTADOS

Foram identificados, ao longo do ano de 2021, o atendimento de 146 pacientes diferentes no ambulatório de Reumatologia Pediátrica na cidade de Teresópolis-RJ, pelo SUS. Ambulatório, este, que é o único da especialidade na cidade e que atende, inclusive, pacientes de outros municípios da região como Guapimirim, Magé, Piabetá, São José do Vale do Rio Preto e Nova Friburgo.

Figura 1 - Modelo de Preenchimento do Arquivo Nosológico

MODELO			
			0
Data	Prontuário	Nome	Diagnóstico
Janeiro			
0			
Fevereiro			
0			
Março			
0			
Abril			
0			
Maio			
0			
Junho			
0			
Julho			
0			
Agosto			
0			
Setembro			
0			
Outubro			
0			
Novembro			
0			
Dezembro			

0
 Fonte: De autoria própria.

Figura 2 - Listagem dos Resultados Encontrados

RESULTADOS		
Puericultura	69	
Hebiatria	27	
A/E	19	
Hipermobilidade/ Dor Articular/ Causas Ortopédicas	12	
AIJ	5	
Urticária Crônica	2	
Lúpus	2	
Febre Reumática	2	
Artrite Reativa	1	
Paquidermoperiostose	1	
Síndrome de Munchausen	1	
MIS-C	1	
Osteogênese Imperfeita	1	
Sd. Sjögren	1	
Puberdade Precoce	1	
PFAPA	1	

Fonte: De autoria própria.

Do total de 146 pacientes atendidos, 69 destes (47,2%) não preenchem critérios diagnósticos para doenças reumatológicas ou crônicas e apesar de apresentarem alterações laboratoriais, principalmente autoanticorpos, porém não foram evidenciadas manifestações clínicas que justificassem o atendimento. Esses pacientes foram agrupados na aba de diagnósticos de “Puericultura” (atendimento de pediatria geral) - por apresentarem idade menor que 12 anos; outros 27 pacientes (18,5%) tinham entre 13 e 19 anos e, pela mesma justificativa supracitada, foram listados, portanto, na aba de diagnósticos de “Hebiatria” (atendimento de adolescentes). Logo, 96 (65,7%) dos 146 pacientes atendidos no ambulatório não tiveram diagnóstico de quaisquer doenças crônicas ou reumáticas.

Outro achado relevante foi que 19 pacientes (13%) apresentaram algum critério, porém não preencheram todos os necessários para o diagnóstico de alguma doença reumatológica no momento do atendimento - portanto foram listados na aba de diagnósticos como “A Esclarecer”

(A/E) e seguem em investigação diagnóstica até o momento. Este é um cenário muito frequente na reumatologia, pois a complexidade das patologias por vezes demanda anos de acompanhamento para que se confirme um diagnóstico.

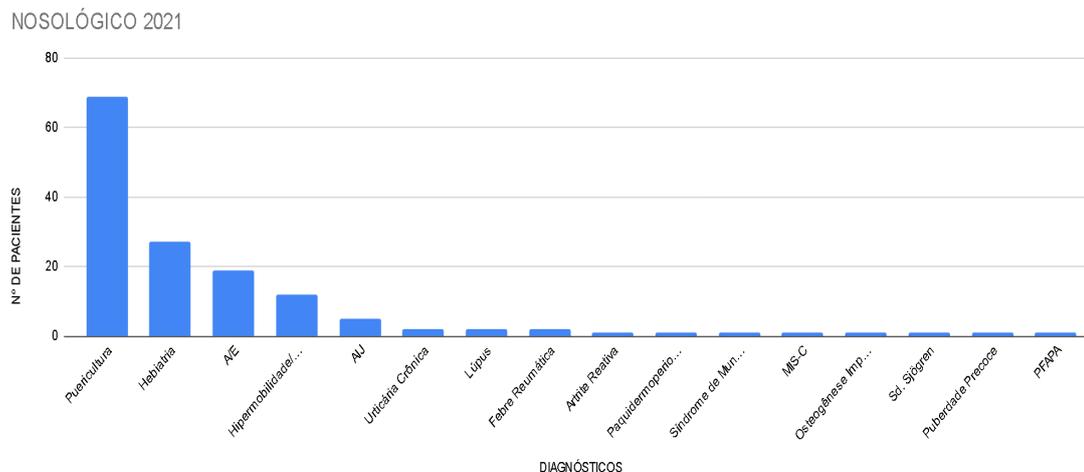
Houve, ainda, o atendimento de 12 pacientes (8,2%) com condições de origem ortopédica, sendo listados na aba “Hiper mobilidade Articular / Dores Articulares / Doenças Ortopédicas”. Destes, foram vistos 2 diagnósticos de Osteocondrose Infrapatelar (Doença de Osgood-Schlatter), 1 caso de Doença de Sever, 5 pacientes com Hiper mobilidade Articular Benigna (HAB) e 4 pacientes com dores articulares inespecíficas.

Além disso, 1 paciente (0,68%) foi atendido e diagnosticado com Puberdade Precoce, distúrbio endócrino, e outro paciente (0,68%), onde o diagnóstico sugerido foi de Síndrome de Munchausen por procuração, quadro de etiologia Psiquiátrica.

De forma adequada, foram vistos pacientes que preencheram critérios diagnósticos para doenças Reumatológicas propriamente: 5 pacientes (3,42%) foram diagnosticados com Artrite Idiopática Juvenil - 3 destes com a forma Poliarticular (onde mais de 4 articulações estão envolvidas), 1 com a forma Oligoarticular e 1 sem o subtipo ainda definido - pois é necessário que o paciente manifeste sintomas por, pelo menos, 6 meses para que se confirme o subtipo.

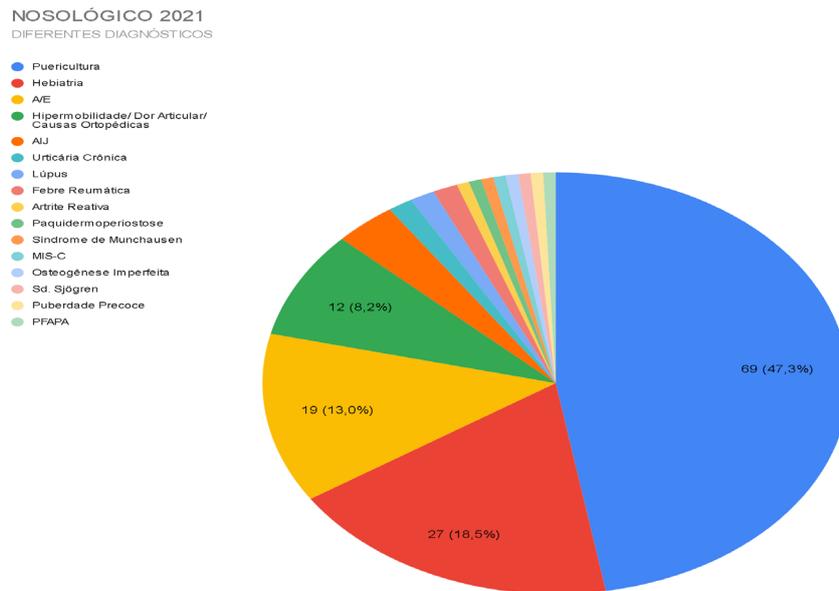
Os outros diagnósticos foram de 2 pacientes (1,36%) acompanhados no ambulatório por Urticária Crônica, 2 pacientes (1,36%) diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico, 2 pacientes (1,36%) com Febre Reumática, 1 paciente (0,68%) com Paquidermoperiostose, 1 paciente (0,68%) com Artrite Reativa (por Histoplasmose), 1 paciente (0,68%) por Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19 (SIM-P), 1 paciente (0,68%) com Osteogênese Imperfeita, 1 paciente (0,68%) com Síndrome de Sjögren e 1 paciente (0,68%) com síndrome de Febre Periódica, Estomatite Aftosa, Faringite e Adenite cervical (PFAPA).

Figura 3 - Tabela com os diagnósticos em acompanhamento no ambulatório



Fonte: Fonte: De autoria própria.

Figura 4 - Gráfico com a porcentagem dos diagnósticos em acompanhamento



Fonte: De autoria própria.

DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes do ambulatório de Reumatologia Pediátrica evidencia alguns problemas encontrados no acompanhamento destes doentes. A especialidade encontra dificuldade para atender toda a população que necessita visto que há o encaminhamento incorreto, somado a atendimentos de pacientes de outras especialidades por erro de referenciamento e poucos profissionais especializados disponíveis no mercado. Problemas esses, evidenciados pelo perfil de pacientes encontrado, composto por 65,7% de atendimento de pediatria geral, 9,4% de outras especialidades, contra apenas 11,58% de pacientes realmente com doenças reumáticas, fora os 13% que ainda estão sem diagnóstico confirmado. (5)

Um padrão identificado foi de pacientes com alterações laboratoriais que acreditou-se justificar o encaminhamento para o setor de Reumatologia Pediátrica. Sendo observado alterações séricas de: Antiestreptolisina (ASO ou ASLO), Anticorpo Antinúcleo (ANA ou FAN) ou mesmo Fator Reumatóide (FR). Estes pacientes foram classificados na aba de “Puericultura” ou “A Esclarecer”, a depender dos achados clínicos durante a consulta e faixa etária.(5)

Entende-se que tais exames não deveriam ser feitos como forma de “screening” para tais doenças, pois podem confundir e causar maior ansiedade para os pais, familiares e pacientes, sem que realmente venha a se tratar de alguma doença reumática (5).

Exemplo disso, o ASO evidencia nada mais do que um contato prévio com *Streptococcus* - bactéria comum em infecções na comunidade. É um patógeno diretamente associado à Febre Reumática, porém não tem utilidade clínica de forma isolada. Portanto, não sendo relevante para a suspeita clínica e indicação de avaliação pelo especialista. É necessário preencher os chamados

de “Critérios de Jones Modificados” para confirmação diagnóstica (6).

O mesmo raciocínio se aplica para o Fator Reumatóide, que pode ser encontrado em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil, porém é mais relevante para o prognóstico do que propriamente o diagnóstico da doença, pois pode ocorrer em pessoas saudáveis, sem manifestações clínicas (7).

Assim como o Fator Antinuclear, que tem grande incidência na população saudável. O FAN ainda ocorre em processos infecciosos e após uso de algumas medicações ou drogas, mas também pode estar associado a diversas patologias reumáticas. Há, ainda, quem denomine um quadro de FAN positivo, sem apresentação clínica qualquer que justifique, como “Síndrome do Anticorpo Antinúcleo Idiopático” (8).

É importante salientar que alguns dos quadros vistos podem apresentar incidência maior na população, porém, por serem pouco conhecidos pelo pediatra geral, há a possibilidade de serem subdiagnosticados. Exemplo disso, é a síndrome de PFAPA - descrita pela primeira vez em 1987, a doença auto inflamatória pode cursar com quadros de amigdalites de repetição, costuma ter curso autolimitado na infância e muitas das vezes o doente não chega a passar por avaliação da Reumatologia. Incidência cumulativa de 2.3 casos a cada 10000 crianças até 5 anos (9) Durante o período estudado tivemos apenas 1 paciente sendo acompanhado neste ambulatório com esse diagnóstico. (10).

Outro ponto questionável foi o da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica associada à COVID-19 (SIM-P), tendo manifestação clínica muito similar à Doença de Kawasaki - quadro que também pode ser autolimitado, de febre persistente, exantema, elevação de marcadores inflamatórios e potencial de fatalidade, devido às complicações coronarianas - que, mesmo no auge da pandemia de COVID-19, apenas um paciente foi encaminhado ao ambulatório de Reumatologia Pediátrica para acompanhamento e investigação, após episódio desta síndrome. Muito provavelmente, justificado pela subnotificação ou falha no diagnóstico no momento correto, já que a doença apresenta manifestações clínicas inespecíficas, podendo ser confundida com Sepsis, outros quadros infecciosos ou outras doenças exantemáticas da população pediátrica. (11).

O mesmo se aplica à Febre Reumática, onde apenas 2 pacientes (1,36%) foram acompanhados no ambulatório. Doença esta, que é uma das principais causas de valvopatia cardíaca adquiridas na população adulta pois, muitas das vezes, não é diagnosticada na população pediátrica, apresentando manifestações cardíacas apenas quando os indivíduos são adultos. A perda da oportunidade diagnóstica pode elevar os custos para a saúde pública, já que, o diagnóstico postergado pode levar o doente a apresentar sequelas cardíacas, onde seria necessário acompanhamento conjunto à cardiologia ou até mesmo cirurgia cardíaca, naqueles com sequelas irreversíveis e danos estruturais com riscos associados. (12)

Em contraponto é preciso enaltecer que algumas doenças de rara incidência foram diagnosticadas adequadamente e estão em acompanhamento no setor. Exemplo disso foi o diagnóstico de Artrite Reativa por Histoplasmose, referenciado para o ambulatório, onde o paciente segue em acompanhamento desde então, visto que na grande maioria dos casos, os pacientes com contaminação por tal agente são assintomáticos ou possuem somente sintomas respiratórios, e

aqueles que apresentam algum sintoma reumático (como eritema nodoso ou artrite reativa) são mais raros ainda. O paciente referido, apresentou apenas síndrome reumatológica. (13)

Houve, também, o diagnóstico de Paquidermoperiostose (uma forma de Osteoartropatia Hipertrófica), doença extremamente rara, que cursa com baqueteamento digital, desenvolvimento de camadas de periósteo novas, de forma progressiva, e artrite. Sendo esta, doença que pode ocorrer de forma primária ou secundária a outras patologias. (14) Além de diagnóstico de Osteogênese Imperfeita, doença também rara, que cursa com fragilidade óssea, maior suscetibilidade de fraturas ósseas, diminuição da densidade óssea e possui classificações com diferentes gravidades e prognósticos. (15)

CONCLUSÃO

O levantamento de dados demonstrou que no ano de 2021 o perfil de pacientes do ambulatório de reumatologia pediátrica é composto apenas por 24,58% de pacientes que necessitam desse recurso. Sendo observado discordâncias no encaminhamento correto dos pacientes para o acompanhamento junto ao especialista da Reumatologia Pediátrica precisa ser revisto.

Há a necessidade do ensino correto das patologias Reumatológicas na população pediátrica, tanto na formação durante o curso de medicina quanto durante a residência médica de pediatria para que, quando os profissionais estiverem atuando na área, não ocorra a solicitação de exames desnecessários, atraso no encaminhamento para o profissional especializado, não ocorrendo assim o prejuízo no prognóstico e tratamento do paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao serviço de Reumatologia Pediátrica da UFRJ - IPPMG que inspirou a visão de registro dos atendimentos no formato de nosológico, permitindo uma melhor análise de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Coscollá IA, Caro GI, Calvo PI, López MB. Estado psicológico de los adolescentes con enfermedades reumáticas. RPPC [Internet]. [citado 30 de junio de 2022];13(2):97-109. Disponible en: <https://revistas.uned.es/index.php/RPPC/article/view/4053>
2. Cunha ALG, Terreri MT, Len CA. Virtual Learning Environment In Pediatric Rheumatology For Pediatric Residents. Revista Paulista de Pediatria. 2020;38.
3. IBGE, Divisão Territorial Brasileira - DTB 2020 [homepage na internet]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/teresopolis/panorama>. [acesso em 22 mai 2021]. IBGE | Cidades@ | Rio de Janeiro | Teresópolis | Pesquisa | Censo | Amostra - Características da população}
4. Terreri MT, Campos LM.A., Okuda EM., Silva CA., Sacchetti SB., Marini R et al . Perfil de

- especialistas e de serviços em reumatologia pediátrica no estado de São Paulo. *Rev. Bras. Reumatol.* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 June 30]; 53(4): 346-351. Available from: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000400006&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042013000400006>.
5. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology* [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 5]; 58. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2523-31062018000100300
 6. Bordes SJ, Murray IVJ, Sylvester JA. Atypical presentation of acute rheumatic fever (ARF) in a 25-year-old woman in the Caribbean: a challenging diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 9;13(2):e231888. doi: 10.1136/bcr-2019-231888. PMID: 32041756; PMCID: PMC7021172.
 7. Tyker A, Ventura IB, Lee CT, Strykowski R, Garcia N, Guzy R, et al. High-titer rheumatoid factor seropositivity predicts mediastinal lymphadenopathy and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Scientific Reports.* 2021 Nov 24;11(1).
 8. Barlow S, Dove L, Jaggi A, Keen R, Bubbear J. The prevalence of musculoskeletal pain and therapy needs in adults with Osteogenesis Imperfecta (OI) a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2022 May 21;23(1).
 9. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):187-92.
 10. Terrieri MTRA, Bernardo WM, Len CA, Silva CAA da, Magalhães CMR de, Sacchetti SB, et al. Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas: síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2016 Jan;56(1):52-7.
 11. Almeida RG, Goldenzon AV, Rodrigues MC, Sztajn bok FR, Elsas MI, Oliveira SK. Profile of Kawasaki disease in children referred to two pediatric rheumatology services in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Sep-Oct;50(5):529-38. English, Portuguese. PMID: 21125189.
 12. Wegener A, Holm AE, Gomes LC, Lima KO, Kaagaard MD, Matos LO, et al. Prevalence of rheumatic heart disease in adults from the Brazilian Amazon Basin. *International Journal of Cardiology.* 2022 Apr;352:115-22.
 13. Li Y, Berianu F, Brumble L, Calamia KT. Synovitis due to *Histoplasma capsulatum*: a case series and literature review. *Rheumatol Int.* 2021 Jun 23. doi: 10.1007/s00296-021-04912-5. Epub ahead of print. PMID: 34164701.
 14. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, Slama TG. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum.* 1983 Sep;26(9):1065-70. doi: 10.1002/art.1780260902. PMID: 6615561.
 15. Barlow S, Dove L, Jaggi A, Keen R, Bubbear J. The prevalence of musculoskeletal pain and therapy needs in adults with Osteogenesis Imperfecta (OI) a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2022 May 21;23(1).

BENEFÍCIOS DA POSIÇÃO PRONA EM PACIENTES INFECTADOS PELA COVID-19

BENEFITS OF PRONE POSITION IN PATIENTS INFECTED BY COVID-19

Lucas L. de Carvalho¹; Leandro de Oliveira²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: Em dezembro de 2019 surgiu em Wuhan, cidade no Leste chinês, uma pneumonia viral causada por um novo tipo de coronavírus denominado Sars-CoV-2. Tal afecção levava o paciente a apresentar sintomas de uma síndrome gripal caracterizada por febre, dispneia, mialgia, cefaleia e anosmia, disgeusia e diarreia, contudo a mesma em pacientes mais idosos e com comorbidades poderia causar uma hipoxemia grave denominada Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); **Objetivos:** Descrever os benefícios da posição prona em pacientes acometidos pela COVID-19 suas indicações e aplicabilidades; **Métodos:** Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, foi utilizado para a realização desse trabalho diferentes base de dados: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Biblioteca virtual em saúde (BVS) e PubMed. Além da retirada de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS); **Resultados:** Essa busca resultou em 20 artigos para elaboração dessa revisão; **Conclusão:** Essa revisão destacou a melhora na relação entre pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO₂ /FiO₂) em grupos submetidos ao decúbito ventral, além disso o aumento da saturação de oxigênio (SpO₂) e da PAO₂, assim como a diminuição da mortalidade dos pacientes infectados. Benefícios como o aumento da hipoxemia, da perfusão pulmonar e do volume corrente foram notados do mesmo modo que o decremento da resistência vascular pulmonar e a redução do colapamento pulmonar também foram percebidos, tais fatores contribuíram para o aumento da sobrevida dos grupos submetidos a pronação **Descritores:** COVID-19, decúbito ventral, posição prona, e síndrome do desconforto respiratório.

ABSTRACT:

Introduction In December 2019, a viral pneumonia caused by a new type of coronavirus called Sars-CoV-2 appeared in Wuhan, a city in eastern China. This condition led the patient to present symptoms of a flu-like syndrome characterized by fever, dyspnea, myalgia, headache and anosmia, dysgeusia and diarrhea, however, in older patients and with comorbidities, it could cause a severe hypoxemia called Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS); **Aims:**

describe the benefits of prone position in patients affected by COVID-19 and its indications and applicability; **Methods:** This study is a literature review, different databases were used to carry out this work: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS) and PubMed. In addition to the withdrawal of data from the World Health Organization (WHO) and the Pan American Health Organization (PAHO); **Results:** This review highlighted the improvement in the relationship between partial arterial oxygen pressure and inspired oxygen fraction (PaO_2 / FiO_2) in groups submitted to prone position, in addition to the increase in oxygen saturation (SpO_2) and PAO_2 , as well as the decrease in mortality of infected patients. Benefits such as increased hypoxemia, pulmonary perfusion and tidal volume were noted in the same way that the decrease in pulmonary vascular resistance and reduction in lung collapse were also perceived, such factors contributed to the increase in survival of the groups submitted to pronation. **Keywords:** COVID-19, prone position, prone and acute respiratory distress.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgia em Wuhan, cidade no Leste chinês, uma pneumonia viral causada por um novo tipo de coronavírus denominado Sars-CoV-2. Este vírus viria a se espalhar por todo mundo causando uma pandemia com 544.324.069 casos confirmados e 6.332.963 mortes até a data de hoje, dia 30 de junho de 2022.^{1,2} Tal afecção levava o paciente a apresentar sintomas de uma síndrome gripal caracterizada por febre, dispneia, mialgia, cefaleia, anosmia, disgeusia e diarreia. Contudo a mesma em pacientes mais idosos e com comorbidades poderia causar uma hipoxemia grave denominada Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{3,4}

Esta infecção em casos graves como na aparição da SDRA pode ocasionar baixas relações PaO_2 / FiO_2 (menor que 200), sinais de esforço respiratório e oxigenioterapia não invasiva refrataria, fazendo com que o paciente necessite de cuidados intensivos como o procedimento de intubação orotraqueal e posteriormente a ventilação mecânica. Nestes casos o controle ventilatório do paciente deve ser minucioso, feito através da coleta da gasometria arterial de 2 em 2 horas, ajustando assim os níveis de FiO_2 e PEEP para os pacientes hospitalizados em centros de terapia intensiva.⁵

É notório que a fisiopatologia da COVID-19 pode causar uma série de alterações no sistema respiratório, dentre elas nós temos uma diminuição da complacência e elasticidade pulmonar, infiltrados pulmonares e mecanismos que geram vasoconstrição e disfunção endotelial em áreas de consolidação pulmonar gerando um estado de hipercoagulabilidade mediada por complemento principalmente, estas alterações causam uma diminuição na relação ventilação \ perfusão pulmonar gerando níveis baixos de PaO_2 e uma relação PaO_2 / FiO_2 muito diminuída, o que piora o prognóstico do paciente nas primeiras horas de ventilação mecânica. Deste modo se faz necessário uma manobra que vem ganhando destaque no manejo das primeiras horas do paciente intubado pela COVID-19. Esta seria a posição prona que se qualifica por um posicionamento do paciente em decúbito ventral nas primeiras 24 horas de ventilação pulmonar por um período entre 12 a 20 horas, podendo gerar uma melhora da oxigenação ligada principalmente a redistribuição da

perfusão pulmonar, aumento do volume pulmonar, remanejamento da pressão pleural, insuflação mais homogênea e elasticidade e complacência pulmonar melhorada.^{3,6,7}

Por conseguinte, é imperioso o estudo da posição prona em paciente acometidos pelas formas graves da COVID 19, visto que a mesma realizada de forma correta em ambientes com estrutura adequada pode proporcionar a melhora do prognóstico nas primeiras 24 horas, reduzindo assim a mortalidade desta infecção que atualmente faz parte do cotidiano das unidades de terapia intensiva brasileiras.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Descrever os benefícios da posição prona em pacientes acometidos pela COVID-19 suas indicações e aplicabilidades

Objetivo secundário:

Compreender a fisiopatologia respiratória da COVID-19, assim como seu manejo ventilatório para melhor aplicação da posição prona

MÉTODOS:

Esse estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, foi utilizado para sua confecção diferentes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca virtual em saúde (BVS) e PubMed. Além da retirada de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Inicialmente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos. Os descritores utilizados na pesquisa foram: “COVID-19”, “decúbito ventral”, “posição prona” “e “síndrome do desconforto respiratório”.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre os anos de 2020 e 2022 priorizando estudos em português e inglês que apresentavam texto completo e tinham em sua temática: manejo ventilatório na SDRA por COVID-19, vantagens da utilização da posição prona, resultados de possíveis melhoras da relação PaO₂/FiO₂, frequência respiratória e saturação de oxigênio quando utilizada essa manobra, melhora do quadro clínico após pronação e qual o melhor momento para se fazer o uso do decúbito ventral. Além disso a metodologia dos estudos não foi significativa para a seleção de artigos para esta revisão.

Os critérios de exclusão se basearam em temas que fugiam da base deste artigo como: estudos sobre a posição prona em pacientes grávidas e estudos que tinham como objetivo melhorar os cuidados assistenciais de pacientes submetidos ao decúbito ventral, tal como cuidado com úlceras de pressão, acessos venosos centrais e posição de eletrodos para monitorização de sinais vitais.

As referências foram selecionadas através da leitura do título, resumo e introdução primariamente, e de forma secundária foi feita a leitura dos artigos de forma rasa com o propósito agregar a discussão e sua fundamentação e que respondessem os objetivos propostos. Na terceira

fase foi feita uma leitura minuciosa dos textos selecionados para que este artigo pudesse ser redigido.

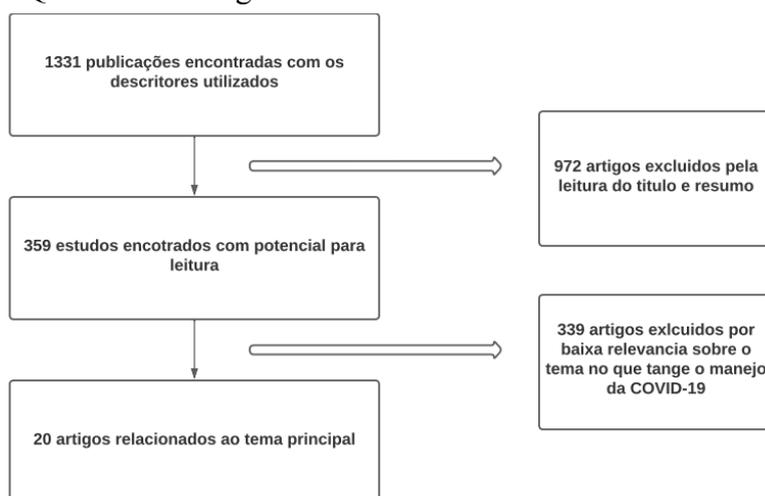
RESULTADOS

De um total de 1331 artigos descobertos foi confeccionado um quadro sinóptico com a quantidade exata de cada artigo encontrado por plataforma, a partir dos descritores selecionados “COVID-19” and “posição prona”. Após tal achado foi feito o fluxograma de busca e exclusão que está logo abaixo.

Quadro 1. Número de estudos obtidos com a estratégia de busca por descritores.

ESTRATÉGIAS DE BUSCA	NUMERO DE CITAÇÕES		
	BVS	SCIELO	PUBMED
COVID-19 AND posição prona	524	12	795

Quadro 2. Fluxograma de busca.



DISCUSSÃO:

A doença gerada pelo Sars-CoV 2 apresenta em sua maioria sintomas leves característicos de uma síndrome gripal, contudo tal patologia pode gerar internação hospitalar em cerca de 15% dos pacientes sintomáticos e em 20% desses podem necessitar de manejo em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Fatores de riscos como idade avançada, sexo masculino, obesidade, hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardiovasculares levam a uma piora do prognóstico.^{7,8}

O principal fator que gera quadros mais graves da doença é o acometimento pulmonar que cursa com uma tempestade de citocinas imunológicas e inflamatórias, aonde no interior do parênquima pulmonar e seus vasos adjacentes ocasionará inflamação da cavidade alveolar, exsudação fibrinosa e proliferação das células epiteliais alveolares tipo 2 e macrófagos, além disso a congestão do septo alveolar, trombose vascular junto com uma hemorragia intraparenquimatosa focal, agravam a isquemia tecidual deste órgão e a perfusão pulmonar do mesmo.^{9,10}

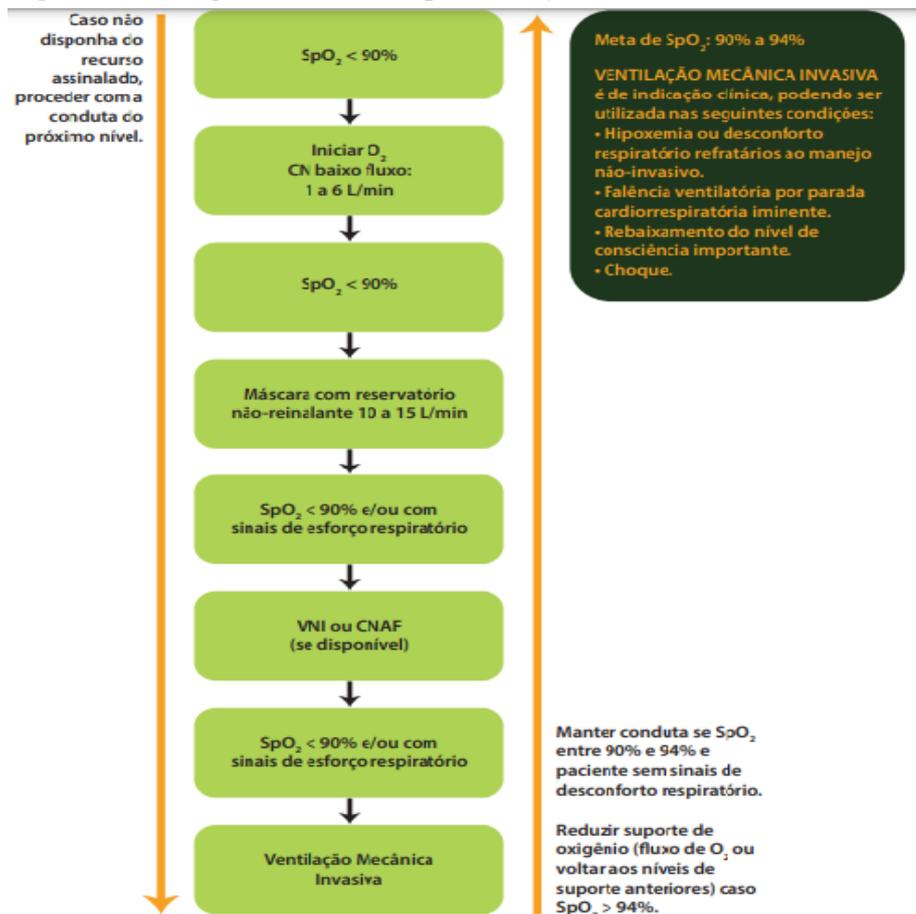
A partir dos fatores citados acima se instala a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).

Nela estão presentes sinais clínicos como dispneia, saturação $\leq 93\%$, frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto e relação $PaO_2/FiO_2 < 300$ além de linfopenia e edema alveolar. Dessa forma o paciente pode necessitar de um suporte respiratório amplo, este varia entre oxigenioterapia com cateter nasal, máscara com reservatório não-reinalante, ventilação não invasiva (VNI), cânula nasal de alto fluxo (CNAF) e por fim intubação orotraqueal. Todas essas suplementações de O_2 devem ser feitas de forma progressiva de acordo com evolução do paciente.

11,8,5

As estratégias para corrigir a hipoxemia do paciente variam de acordo com cada protocolo. Porém conforme o ministério da saúde a oxigenioterapia deve começar se a saturação estiver abaixo de 90%.¹¹

Figura 1: Fluxograma sobre a suplementação de O_2 na COVID-19.



Fonte: Orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório em pacientes graves com COVID-19.¹¹

Em pacientes mais graves se faz necessário a ventilação mecânica invasiva, que será realizada através da intubação orotraqueal. Nesse momento o manejo do paciente é de suma importância, pois os ajustes realizados no ventilador mecânico são significativos para evolução da gravidade do caso. De acordo com Correa et al, se faz necessário ajustes iniciais no ventilador mecânico para um bom prognóstico. Dentre eles estão: o modo pressão controlada (PCV), volume corrente (VC) de 6ml/kg de peso predito, pressão positiva expiratória final (PEEP) inicial de 15cmH₂O, frequência respiratória entre 20 e 24rpm com objetivo de manter um volume-minuto entre 7 e 10L/minuto, pressão de distensão de 15cmH₂O e alvo inicial de 92 a 96% de saturação. Tais medidas citadas acima se encaixam na chamada “ventilação protetora”.⁵

Após os passos iniciais deve-se utilizar da estratégia de ventilação protetora aonde diversos ajustes no ventilador mecânico serão feitos de acordo com relação PaO₂/ FiO₂ do paciente. Estas estratégias estão pautadas em uma avaliação dessa relação através da coleta de uma gasometria arterial após 2 horas da aplicação no ventilador mecânico dos parâmetros mencionados no parágrafo acima, se esta relação estiver maior que 200, a PEEP deve permanecer em 15cmH₂O com avaliações periódicas da CO₂ e SpO₂.

Caso a relação PaO₂/ FiO₂ esteja abaixo de 200, se faz necessário a aplicação da minititulação da PEEP que consiste na elevação da PEEP para 25cmH₂O em um delta de pressão de 15cmH₂O por 5 minutos, após essa medida ajusta-se a PEEP em 18cmH₂O. Depois de 2 horas é preciso a coleta de uma nova gasometria arterial, se a relação PaO₂/ FiO₂ ainda estiver abaixo de 200 é fundamental uma nova minititulação da PEEP para 20cmH₂O, caso essa relação continue menor que 200 em 2 horas é plausível a realização da posição prona como manobra para o paciente em ventilação mecânica.⁵

Esse posicionamento se baseia em um decúbito ventral que proporcionara um melhor recrutamento alveolar nas regiões pulmonares dorsais, aumentando o volume expiratório final, elasticidade da parede torácica e complacência pulmonar principalmente em indivíduos com IMC alto, esses efeitos permitem uma diminuição do shunt alveolar aumentando o volume corrente.^{6,12} Geralmente este procedimento é utilizado como terapia de resgate. Contudo, o mesmo pode ser útil de forma precoce (dentre as primeiras 48 horas) quando a relação PaO₂/FiO₂ está abaixo de 200 ou 150, surtindo efeito nos estágios iniciais da COVID-19, aonde a atelectasia e o recrutamento necessário são menores que nos estágios mais graves da doença. Depois de 1 hora de pronação se faz necessário a interpretação de uma gasometria arterial, caso apresente um aumento de 20mmHg na relação PaO₂/FiO₂ ou um aumento de 10mmHg apenas na PaO₂ é considerado como um critério de sucesso da manobra. Além disso quando o decúbito ventral é adotado, ele pode permanecer por até 20 horas.^{13,14,6}

As vantagens da posição prona são observadas em diversos estudos. De acordo com Araújo et al, os benefícios desta manobra são diversos e em sua maioria se destacam em relação a suas complicações. Este estudo supracitado envolveu a revisão de 12 artigos que demonstraram melhoras na hipoxemia, na perfusão pulmonar e no aumento do volume corrente. Também foi evidenciado a redução da resistência vascular pulmonar e redução do colapamento pulmonar, o conjunto desses fatores contribuíram pra redução da mortalidade em pacientes internados em UTI.³

Em Cunha et al, verificou-se uma boa resposta as primeiras sessões de pronação. Esse artigo teve como sumula um estudo de coorte retrospectivo realizado em 574 pacientes aonde 72% desses pacientes obtiveram um aumento significativo na relação PaO₂/FiO₂ (melhora de 20mmHg), escores como SOFA e Simplified Acute Physiology Score III (SAPS III) disfrutaram de reduções assim como os níveis de dímero D, tais resultados contribuíram para diminuição da mortalidade. Entretanto os níveis de mortalidade se mantiveram altos, os autores justificaram esses dados através do nível socioeconômico dos pacientes e sua grande quantidade de comorbidades, além da superlotação do sistema de saúde.¹⁵

Diversos pacientes podem melhorar já na primeira sessão de pronação, mas em geral os pacientes necessitam de pelo menos 2 sessões para exibir melhora significativa. O número de sessões e o tempo até a sua realização estão diretamente relacionados com a mortalidade, dessa forma a avaliação da relação PaO₂/FiO₂ e a coleta de gasometria seriada assim como sua interpretação para manejo ideal do ventilador mecânico são de fundamental importância para o prognóstico do quadro.^{15, 13}

É indispensável entender os diferentes fenótipos existentes na COVID-19, pois o decúbito ventral será aplicado de diferentes formas em cada fenótipo da doença. Primariamente temos o fenótipo L que se define por baixa elastância, baixo peso pulmonar, relação ventilação/perfusão reduzida e baixa capacidade de recrutamento pulmonar. Nesse caso a posição prona não surte muito efeito em razão de as condições pulmonares serem melhores, servindo apenas como manobra de resgate. Já o fenótipo H se relaciona melhor com os critérios clássicos de SDRA grave, uma vez que o parênquima pulmonar apresenta padrões desfavoráveis em bases e dorso. Este fenótipo é caracterizado por elevada elasticidade, alto shunt da direita para esquerda, alta recrutabilidade e elevado peso pulmonar. Tais alterações respondem melhor a pronação do paciente devido a uma melhor oxigenação, constituída por um rearranjo da circulação pulmonar das regiões dorsais para as regiões ventrais do pulmão.^{15, 16, 17, 18}

O decúbito ventral é benéfico em quadros mais clássicos de SDRA grave, porem esta manobra demonstrou ser eficaz em quadros leves, aonde os pacientes encontravam-se acordados e sobre ventilação espontânea e ventilação não invasiva (VNI). Em Moghadam et al, foi observado uma melhora de 40% da dispneia e um progresso na saturação média de 86,6% para 95,9% em 10 pacientes internados em enfermaria por COVID-19.¹⁹

Em Altinay et al, um estudo observacional de coorte que a amostragem foi de 48 pacientes, dentre eles 25 participaram do grupo no qual foi realizado o decúbito ventral acordado. Esse grupo manifestou um acréscimo de 5% na SpO₂ e de 16 mmHg na PAO₂ avaliados na 24^a hora, tal resultado foi o suficiente para aumentar a sobrevida dos pacientes a curto prazo e diminuir a necessidade de intubação dos pacientes internados. Por conseguinte, é possível perceber benefícios da posição prona não só em pacientes submetidos a ventilação mecânica, mas também em ventilação espontânea.²⁰

Outro estudo que analisou os efeitos da posição prona foi Ee Xin Chua et al, nessa revisão sistemática com metanálise observou-se 35 artigos, 13 desses estudos cobrindo 1002 pacientes, demonstraram uma melhor relação PAO₂/FIO₂ no grupo submetido ao decúbito ventral. A saturação

de oxigênio também foi analisada em 11 estudos demonstrando uma SpO₂ maior nos pacientes pronados. A mortalidade foi explorada em 5 estudos com um número de 688 pacientes, dentre eles o grupo que recebeu a posição prona obteve uma menor taxa de mortalidade em relação aos que não receberam essa manobra²¹. Portanto é possível observar que os benefícios da posição prona se destacam em relação a possíveis consequências que possam vir a acontecer com a sua realização³

CONCLUSÃO:

É notório que a COVID-19 se tornou uma das principais doenças infecciosas presentes nos hospitais nacionais. No decorrer dessa pesquisa, pode se perceber a complexidade no manejo da COVID-19, observando a obscuridade em sua fisiopatologia e a tomada de condutas importantes em relação ao manejo ventilatório e a oxigenioterapia dessa doença.

Em vista disso foi destacado a magnitude da estratégia de ventilação protetora e como essa pode levar a melhores desfechos, conseqüentemente foi possível compreender como a posição prona age na fisiologia pulmonar, em qual momento deve-se utiliza-la e quais são seus benefícios para pacientes acometidos pela SDRA.

Destacou-se a melhora nas relações PaO₂/FiO₂ em grupos submetidos ao decúbito ventral, além disso o aumento da SpO₂ e da PaO₂ foram percebidas em diversos estudos citados no presente artigo, assim como a diminuição da mortalidade dos pacientes infectados. Vale ressaltar que os resultados acima foram percebidos tanto em paciente expostos a ventilação mecânica como aos que estavam em ventilação espontânea.

Benefícios como o aumento da hipoxemia, da perfusão pulmonar e do volume corrente foram notados, do mesmo modo que o decremento da resistência vascular pulmonar e a redução do colapamento pulmonar também foram percebidos. Assim tais fatores contribuíram para o aumento da sobrevida dos grupos submetidos a pronação. Logo, conhecer as aplicabilidades dessa manobra, suas indicações e benefícios são de grande importância no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19.

REFERÊNCIAS:

1. Viro E, Mathien C, Pointurier V, Poidevin A, Labro G, Pinto L, et al. Characterization of pulmonary impairment associated with COVID-19 in patients requiring mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(1):75–81.
2. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. 2022 [Acesso 30 jun 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
3. Araújo MS, Santos MMP, Silva CJA, Menezes RMP, Feijão AR, Medeiros SM. Prone positioning as an emerging tool in the care provided to patients infected with COVID-19: A scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:1–12.
4. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(3):360–3.

5. Corrêa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido APG, Assuncao MSC, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection TT - Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. *Einstein* (São Paulo). 2020;18:eAE5793.
6. Chad T, Sampson C. Prone positioning in conscious patients on medical wards: A review of the evidence and its relevance to patients with COVID-19 infection. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):97–103.
7. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Silvia C, Barbas V, et al. Características clínicas e desfechos de pacientes com COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva durante o primeiro ano de pandemia no Brasil : um estudo de coorte retrospectivo em centro único. *Einstein*. 2021;19:1–10.
8. Baggio JAO, Exel AL, Calles ACN, Minatel V. Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Causada por COVID-19: Um Fator Regional. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(5):976–7.
9. Robba C, Battaglini D, Ball L, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103455. doi:10.1016/j.resp.2020.103455.
10. Antonio MV, Imperador CH, Junior CR, Chin C, Bosquesi P. Vista do Tempestade de citocinas na COVID-19. *ULAKES J Med* [Internet]. 2020;1:31–40. Available from: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255/234>
11. Ministério da saúde (BR). Orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório em pacientes graves com COVID-19. 2021;1(1):1–11. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-sobre-otimizacao-do-uso-de-oxigenio-e-suporte-ventilatorio-em-pacientes-graves-com-covid-19>.
12. Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e48.
13. Borges DL, Rapello GVG, Deponti GN, Andrade FMD de. Posição prona no tratamento da insuficiência respiratória aguda na COVID-19. *ASSOBRAFIR Ciência*. 2020;11(Sup1):111.
14. Gattinoni L, Camporota L, Marini JJ. Prone Position and COVID-19: Mechanisms and Effects. *Crit Care Med*. 2022;50(5):873–5.
15. A Cunha MC, Schardonga J, Camponogara Righi N, Claudia Lunardi A, Nery de Sant G, Padrão Isensee L, et al. Impacto da pronação em pacientes com COVID-19 e SDRA em ventilação mecânica invasiva: estudo de coorte multicêntrico. 2022;48(2):2–7.
16. Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM, Anna D. Pronação na SDRA por COVID-19 : mais pros do que contras. 2022;48(2):1–8.
17. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
18. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1099–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>

19. Moghadam V, Shafiee H, Ghorbani M, Heidarifar R. Uso do decúbito ventral para o manejo de pacientes com COVID-19 hospitalizados em enfermaria, Brazilian Journal of Anesthesiology, Volume 70, Issue 2, 2020, Pages 188-190, ISSN 0034-7094, <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.05.001>.
20. Altınay M, Sayan I, Turk HS, Cinar AS, Sayın P, Yucel T, et al. Since January 2020. Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia : a retrospective observational. 2020;(January).
21. Chua EX, Mohd S, Syed I, Zahir M, Ng KT. Since January 2020. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients : A systematic review and meta-analysis. 2020;(January).

DEEP BRAIN STIMULATION NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

DEEP BRAIN STIMULATION IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

Bernardo P. Morales¹; Wellington A. B. Morales²

¹Estudante do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: A depressão é a condição psiquiátrica mais prevalente, além de ser a patologia que mais causa incapacidade no mundo. Cerca de 33% dos pacientes não irão responder adequadamente aos tratamentos atualmente disponíveis, por essa razão um grande quantidade de pacientes depende do surgimento de novas opções terapêuticas, sendo uma delas o estimulador cerebral profundo (DBS). **Objetivos:** Avaliar se o (DBS) é um opção eficaz para o tratamento da depressão, apresentar os possíveis locais de colocação (DBS) e perspectivas para o futuro da área. **Métodos:** Revisão de literatura utilizando a base de dados do PubMed, com artigos publicados entre 2018 e 2022, sendo excluídos todos os artigos que não apresentaram em seus resultados dados sobre a eficácia do (DBS) no tratamento da depressão. **Resultados:** 15 artigos foram utilizados, tendo sido identificados dados sobre a eficácia do (DBS) no tratamento da depressão implantados em 6 áreas, sendo estas o Córtex Subgeunal (SCG), cápsula ventral/ estriado ventral (VC/VS), Habénula (LHb), Núcleo Acumbes (NAc), Feixe Prosencefálico (MFB), Região Límbica da capsula interna (ALIC). **Discussão:** Os estudos iniciais, que avaliaram a eficácia das áreas estudadas indicaram que os pacientes tiveram boas respostas ao tratamento, no entanto foram compostos com pequeno número de pacientes. Os ensaios clínicos com um número maior de pessoas que receberam a intervenção, falharam em demonstrar significativa eficácia em relação aos grupos controle. Algumas ferramentas relacionadas a ressonância magnética funcional podem auxiliar a melhorar a eficácia do (DBS). **Conclusão:** Novos estudos com desenho que permitam uma abordagem mais individualizada para cada paciente, associada as novas tecnologias, são necessários para identificar o perfil de pacientes que melhor se beneficie do (DBS). **Descritores:** Depressão, Estimulador Cerebral Profundo, Depressão resistente ao Tratamento, novos tratamentos.

ABSTRACT:

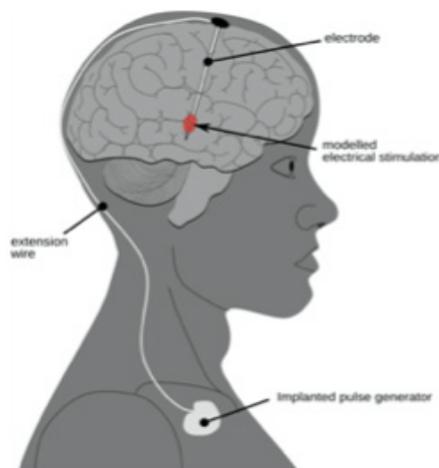
Introduction: Depression is the most prevalent psychiatric condition, and the pathology that causes the most disability in the world. About 33% of patients will not respond adequately to currently available treatments, for this reason a large number of patients depend on new therapeutic options, one of which is deep brain stimulator (DBS). **Objectives:** To assess whether (DBS) is an effective option for the treatment of depression, to present the possible places of insertion of (DBS)

and perspectives for the future of the area. **Methods:** Literature review using the PubMed database, with articles published between 2018 and 2022, excluding all articles that did not present data on the efficacy of (DBS) in the treatment of depression in their results. Results: 15 articles were used, having identified data on the efficacy of (DBS) in the treatment of depression implanted in 6 areas, these being the subgenual cortex (SCG), ventral capsule/ventral striatum (VC/VS), Habenula (LHb), Nucleus Acumbes (NAc), Forebrain Bundle (MFB), Limbic Region of the Internal Capsule (ALIC). **Discussion:** The initial studies that evaluated the effectiveness of the studied areas indicated that the patients had good responses to the treatment, however they were composed with a small number of patients. Clinical trials with a larger number of people who received the intervention failed to demonstrate significant efficacy compared to control groups. Some tools related to functional magnetic resonance can help to improve the effectiveness of (DBS). **Conclusion:** New studies with a design that allow a more individualized approach for each patient, associated with new technologies, are necessary to identify the profile of patients that best benefit from the (DBS).

INTRODUÇÃO:

Depressão é caracterizada por humor depressivo, hipoatividade, redução psicomotora, diminuição de concentração, auto desvalorização, falta de prazer, podendo ainda apresentar relação com idealização de suicídio e transtornos alimentares.¹ É a patologia psiquiátrica mais prevalente, além de ser a patologia que mais causa incapacidade no mundo. Atualmente existem diversos recursos farmacológicos e de psicoterapia, no entanto um terço dos pacientes não respondem adequadamente a essas terapêuticas, além disso cerca de 20 a 80% dos pacientes vão ter recaídas a despeito da manutenção da terapia.¹ Falha na resposta a um tratamento otimizado e escalonado, é referido como depressão resistente a tratamento (TRD), Esta condição é associada com maiores comorbidades, maiores números de hospitalização e maiores números de tentativas de suicídio.¹ Por essa razão, este grupo de pacientes demandam novas opções terapêuticas sendo o estimulador cerebral profundo (DBS) uma das alternativas atualmente estudada.²

Figura 1: Estimulador Cerebral Profundo



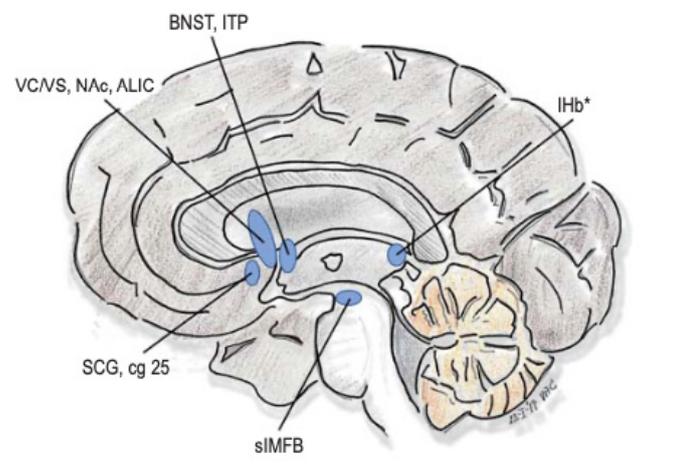
Fonte: Germann J³.

Atualmente se tem como hipótese que na depressão existe um desequilíbrio no circuito humor cortico límbico-estriado-tálamo-cortical (CSTC).² A região ventral desse circuito é essencial para reconhecimento das emoções, e início de uma resposta adequada, tendo como base as emoções evocadas e ambiente no qual o indivíduo se situa, estando essa região hiperativa nos pacientes com depressão. Estão presentes a Amígdala, parte ventral do núcleo estriado, parte ventral do córtex cíngulo anterior, córtex orbitrofrontal, região ventrolateral do córtex frontal, hipotálamo e locus coeruleus, nesta região.² O componente dorsal do (CSTC) é responsável por dar sequencia a regulação das emoções utilizando a cognição para essa tarefa, nos pacientes com depressão existe uma hipoatividade desta região.² Fazem parte desta área o dorsolateral e dorsomedial do córtex pré-frontal, parte dorsal do córtex do cíngulo anterior e hipocampo.²

Considera-se que o tratamento da depressão requer que haja uma diminuição das áreas hiperativas.² O (DBS) é um eletrodo é implantado através de um procedimento cirúrgico, e este produz uma estimulação elétrica contínua na região do implante produzindo assim uma redução da atividade local.¹

Múltiplas regiões tem sido estudadas como potenciais alvos para o (DBS) no tratamento da depressão, dentre elas estão o córtex subgeunal (SCG), Núcleo Acumbes (NAc), capsula ventral/estriado ventral (VC/VS), região límbica anterior da cápsula interna (ALIC), feixe prosencefálico medial (MFB), Habenula (LHb).⁴

Figura 2: Locais de implantação do (DBS) no tratamento da (TRD)



Fonte: Schlapfer TE⁵

OBJETIVOS:

Primário:

Avaliar a utilização do estimulador cerebral profundo no tratamento da depressão a respeito da eficácia.

Secundário:

Apresentar os possíveis locais de colocação do estimulador cerebral profundo, trazendo ainda as perspectivas para o futuro na área.

MÉTODOS:

Foi feita uma revisão de literatura na base de dado do PubMed, utilizando como descritor “Deep Brain Stimulation for depression” em 3 de maio de 2022, sendo utilizado como filtro para que fossem incluídos apenas os artigos que tivessem seus textos disponíveis gratuitamente e integralmente, além disso foram incluídos apenas, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta análises e revisões. Integraram este estudo artigos com data de publicação entre 2018 e 2022. Foram encontrados 107 estudos, tendo sido excluídos aqueles estudos, que não traziam em seus resultados dados sobre a eficácia da utilização do (DBS) para o tratamento da depressão, aqueles que apresentavam estudos em modelos animais, aqueles que necessitavam realizar cadastro para que fosse possível realizar o download do artigo, e foram ainda excluídos aqueles artigos no qual não havia texto em português ou inglês. Por fim foram excluídos artigos com publicação anterior a dezembro de 2018. Desta maneira foram selecionados 15 estudos.

RESULTADOS:

Córtex subgeunal:

Segundo Schlapfer⁵, o primeiro estudo utilizando o (DBS) no tratamento para (TRD) e tendo como alvo o (SCG), foi realizado em 6 pacientes e teve como resultado que 4 apresentaram uma diminuição de pelo menos 50% na escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).⁵

Em um estudo com 20 pacientes portadores de (TRD) que receberam (DBS) no (SCG), onde foram feitas avaliações psiquiátricas e ajustes de estimulação, primeiramente a cada 2 semanas durante três meses, depois mensalmente até 12 meses.⁶ Obteve como resultado que 40% dos pacientes tiveram resposta ao tratamento em 1 semana, utilizando a (HDRS)-17 para avaliação, entre 2 semanas e seis meses 60% dos pacientes foram considerados como responsivos ao tratamento, aos 12 meses 55% dos pacientes estavam demonstrando resposta ao tratamento com (DBS) e 35% foram classificados como em remissão segundo a escala de (HRSD)-17.⁶

Um grande ensaio clínico que foi composto por 90 pacientes, onde todos recebendo inserção de (DBS) no (SCG), dos quais 30 receberam estimulação por (BDS) e os outros 60 não receberam, teve como resultado uma expressiva melhora dos sintomas depressivos em ambos os grupos, porém não foi capaz de demonstrar diferença significativa entre o grupo controle e aqueles que receberam estimulação.⁷

Outro grande ensaio, intitulado BROADEN, também falhou em demonstrar eficácia no tratamento, tendo obtido uma taxa de resposta de 20% nos pacientes que receberam intervenção contra 17% naqueles que não receberam a estimulação, em sua avaliação de 6 meses.² O estudo foi descontinuado prematuramente, porém os pacientes deste estudo tinham um perfil de depressão mais profunda e crônica, estando os pacientes, em média 12 anos no episódio depressivo ao tempo do estudo, média esta 100% maior que de outros ensaios anteriores.²

Quando avaliados os efeitos, após 2 anos, de (DBS) implantado no (SCG), usando altas dosagens de estimulação, um pequeno estudo encontrou 92% de resposta no grupo de pacientes portadores de (TRD).⁸ Outro estudo que também avaliou a eficácia do (DBS) em mais longo

prazo encontrou uma taxa de resposta de 62,5%, 46,2% e 75% em sua avaliação de 1, 2 e 3 anos respectivamente.²

Utilizando a ressonância magnética funcional, um estudo avaliou a resposta do (DBS) no tratamento de 16 pacientes, sendo 6 deles portadores de depressão.⁹ Encontrou que o dispositivo implantado no (SCG), estimula uma maior atividade na parte dorsal do córtex do cíngulo anterior, sendo esta maior atividade um preditor individual de maior efeito anti depressivo no longo prazo.⁹

Segundo Brown¹⁰, quando avaliada a atividade metabólica em 20 pacientes submetidos a implantação do (DBS) no (SCG), demonstrou-se uma direta correlação entre a diminuição dos níveis de utilização de glicose no (SCG) e a resposta ao tratamento com (DBS) medido pela escala de (HDRS).¹⁰ O estudo ainda afirma que os pacientes que tiverem maiores taxas de utilização de glicose basal no (SCG) na fase pré tratamento são melhores candidatos a utilização de (DBS).¹⁰

Khairuddi¹¹, após um estudo com 8 pacientes, onde foi estudada a ação anti-inflamatória sobre a eficácia do (DBS) implantado no (SCG), observou que os pacientes que receberam o corticoide tiveram menor eficácia no curto prazo da implantação do (DBS).¹¹

Em uma revisão conduzida por Sobstyl¹², foi observado que entre os estudos analisados, a de resposta média de resposta ao tratamento no acompanhamento de 6 meses foi de 20%, comparado com 17% nos pacientes que não receberam estimulação por (DBS) no (SCG).¹² Porém quando avaliada a resposta ao tratamento com 12 meses notou-se uma média de 82%, além de uma taxa média de remissão dos sintomas de 55%.¹²

Em uma revisão sistemática conduzida por Wu¹, obteve como resultado 7 que avaliaram as taxas de resposta ao (DBS) implantado no (SCG).¹ Foi observada uma taxa de resposta média de 63,7%, sendo a menor de 33,3%.¹ Foi observada ainda uma taxa de remissão média de 43,3%, sendo a menor de 33,3%, um dos estudos não avaliou a remissão.¹ A recorrência foi medida em 3 dos estudos apresentados, tendo sido elas de 40%, 17,6% e 10%.¹

Cápsula Ventral/ Estriado Ventral:

Quando 15 pacientes foram incluídos em um estudo onde o (DBS) foi inserido no (VC/VS), todos foram submetidos a estimulação bilateral desta região, após uma recuperação pós operatória de 2 a 4 semanas.⁶ Posteriormente foi iniciada a fase de reavaliação e ajuste de estimulação, onde os pacientes recebiam estimulação em regime ambulatorial até serem determinadas as configurações onde fosse garantida a segurança e eficácia.⁶ Após esta fase os pacientes entravam na fase de estimulação crônica, no acompanhamento de seis meses foi observado uma taxa de resposta em 40% dos pacientes e uma taxa de remissão de 20% segundo a escala de (HRSD).

Em outro estudo com 15 pacientes diagnosticados com (TRD) tratados com (DBS) inserido no (VC/VS), as taxas de resposta no acompanhamento de 3, 6 e 12 meses foram de 46,7%, 40% e 53,3% dos pacientes, utilizando a escala de (HDRS).²

Segundo Beszlej⁷ um grande ensaio clínico foi realizado para avaliar a eficácia do (DBS), tendo o (VC/VS) como alvo. Iria compor o estudo 200 pacientes, mas foi interrompido prematuramente com apenas 29 pacientes por falta de significativa resposta a estimulação sob os sintomas depressivos no grupo que recebeu a estimulação em relação ao grupo controle.⁷

Na revisão conduzida por Wu foram encontrados 2 estudos tendo como alvo o (VC/VS),

sendo a taxa de resposta ao tratamento apresentada por eles de 40% e 23,3%, e a taxa de remissão de 20% em ambos.¹ Não foram avaliados no estudo as taxas de recorrência.¹

Em um ensaio clínico realizado em três centros nos EUA, onde foi estudada a taxa de resposta do (DBS) implantado no (VC/VS), observou-se que todos reportaram uma taxa superior a 40% dos pacientes após 1 ano de implantação, obteve-se ainda que a taxa de resposta foi de 46 a 56% na avaliação de 6 meses.¹³

Habenula:

Uma revisão realizada por Germann³, encontrou 4 relatos de casos e uma pequena série de casos composta por 2 pacientes tratados para (TRD) com (DBS) inseridos na (LHb), totalizando 6 pacientes que receberam a intervenção.³ Este estudo teve como resultado uma variação de -9,5 a 100% nos sintomas depressivos destes pacientes, sendo que 5 obtiveram resposta ao tratamento.³

Núcleo Acumbes:

Segundo Roet², o (DBS) tendo o (NAc) como alvo é especialmente importante para os pacientes com anedonia diagnósticos com (TRD).² Um estudo com 10 pacientes tendo esta região como alvo observou que no acompanhamento de 10 meses 50% apresentou resposta a estimulação.²

Avaliado em um estudo a estimulação do (NAc) em 11 pacientes com (TRD), foi observado que todos obtiveram resposta ao tratamento durante o primeiro mês com pontuação média de 32,2 (DP 5,5) na escala de (HRSD)-28, no acompanhamento de 1 ano a média foi de 20,2 (DP 7,5), com dois anos de acompanhamento a média foi de 20,2 (DP 9), sendo que 45,5% dos pacientes obtiveram critério de resposta ao tratamento na avaliação de 1 ano pós implantação do (DBS).⁶

Apenas um trabalho foi encontrado na revisão realizada por Wu¹ que avaliava o (NAc) como um possível alvo para o (DBS) no tratamento da depressão, neste 50% dos pacientes submetidos a intervenção responderam a estimulação e 30% encontraram critérios para remissão da doença.¹

Feixe Prosencefálico Medial e Região Límbica da cápsula interna:

Em um ensaio clínico randomizado duplo cego realizado pela Universidade de Bonn foram incluídos 16 pacientes diagnosticados com (TRD), todos receberam implantação de (DBS) no (MFB), após a cirurgia os pacientes foram randomizados em dois grupos, onde um grupo teve a ativação do (DBS) imediatamente e o outro permaneceu com o dispositivo desativado.¹⁴ Após 8 semanas da cirurgia foram ativadas a estimulação em todos os pacientes.¹⁴ Todos os pacientes do estudo demonstraram redução das escalas de Montgomery-Asberg Rating Scale (MADRS) e (HDRS) - 28 ao final do estudo, durante as 8 semanas iniciais houve uma melhor resposta no grupo que recebeu a estimulação em comparação com o grupo que não estava com o (DBS) inicialmente ativo.¹⁴ Sendo a média de redução dos sintomas de 50% no grupo tratado e 35% no grupo que não recebeu a estimulação no início.¹⁴ A pequena diferença de resposta entre os dois grupos durante as 8 semanas iniciais pode indicar que os efeitos da estimulação pelo (BDS) não se dá de forma imediata.¹⁴ Segundo o estudo os principais efeitos adversos foram sintomas oculomotores, que puderam ser revertidos com ajustes de parâmetros, houve ainda 1 paciente que apresentou episódio de hipomania durante três dias, mas sem ter sintomas de mania, 1 episódio de abuso de drogas, 2 episódios de má cicatrização de ferida operatória, e um episódio de tentativa de suicídio entre os

pacientes do estudo.¹⁴

Na revisão realizada por Wu¹, foram incluídos dois estudos tendo o (MFB) como alvo para o (DBS), nestes a porcentagem de pacientes que foi considerado como tendo resposta a estimulação foi de 85,7% e 66,7%.¹ O estudos trazem ainda que 57,1% e 66,7% atingiram o nível de remissão da depressão.¹

Segundo Roet², 2 estudos avaliaram a resposta em 7 dias pós implantação do (DBS) no (MFB).² No primeiro deles, dentre os 7 pacientes que receberam intervenção, 6 tiveram melhora de mais de 50% dos sintomas depressivos.² No segundo estudo de 4 pacientes 3, obtiveram o mesmo resultado de regresso dos sintomas, e no acompanhamento de 26 semanas, 2 pacientes tiveram regressão de mais de 80% dos sintomas.²

Um ensaio clínico com 14 pacientes, avaliou a resposta do tratamento com (DBS) tanto no (MFB) como a (ALIC) e encontrou como resultado que a média de redução dos sintomas depressivos foi de 33%, além disso 50% dos pacientes foram considerados como resposivos a intervenção.¹⁵ O estudo traz ainda que o desfecho foi mais favorável naqueles pacientes que tiveram o (DBS) estimulando simultaneamente as duas regiões.¹⁵

Em um estudo conduzido com 25 pacientes, para avaliação da (ALIC) como possível alvo para o (DBS) no tratamento da (TRD), foi observado que após a fase de otimização dos parâmetros 40% dos pacientes foram considerados como tendo resposta ao tratamento, e que na revisão de 2 anos 32% mantiveram a resposta a intervenção.¹⁶ Durante o estudo nenhum efeito irreversível foi observado.¹⁶ Desta forma a estimulação na (ALIC) se mostra segura e eficaz no tratamento da (TRD).¹⁶ Dados estes também apresentados na revisão realizada por Roet.²

Segundo Wu¹ um estudo que avaliou a eficácia do (DBS) implantado na (ALIC) para o tratamento da depressão, teve como resultado que 40% destes encontraram resposta a estimulação, enquanto que 20% foram considerados como em remissão.¹

DISCUSSÃO:

Inicialmente, os primeiros estudos utilizando o (DBS) no tratamento da (TRD) onde tiveram como alvo o (SCG), (VC/VS) e (NAc), foram obtidas significativas respostas ao tratamento, porém foram desenvolvidos com um numero pequeno de pacientes.^{2,5,6,13} Tal resposta também foi encontrada na revisão realizada por Wu¹, nesta revisão haviam ainda trabalhos que demonstravam eficácia na utilização do (DBS) tendo como alvo o (ALIC) e o (MFB).¹

Em um segundo momento vieram os ensaios clínicos com maior numero de pacientes, estes pretendiam mostrar a eficácia de tratamento usando o (SCG) e (VC/VS) como alvo, porém falharam em apresentar significativa diferença entre os grupos controles e aqueles que receberam estimulação.^{2,7} Estes estudos tiveram algumas outras variáveis além do numero de pacientes, como um maior tempo médio em que os pacientes estavam em seus episódios depressivos.² A menor resposta ao tratamento nos 6 meses iniciais, pode ser atribuída a tempos maiores dos episódios depressivos dos pacientes introduzidos no estudo, além de uma colocação não ideal no (DBS) em relação ao alvo.¹² Além disso, o tempo de acompanhamento e estimulação realizada foram

menores, nestes ensaios do que nos realizados anteriormente, Desta forma, tal perfil de pacientes, pode necessitar de um tempo maior de estimulação afim de atingir maior eficácia no tratamento.² Estes estudos revelam ainda que todos os pacientes foram submetidos a inserção do (DBS), e que a diferenciação entre os grupos foi o acionamento ou não do dispositivo, tendo ainda os dois grupos obtido melhoras dos sintomas.^{2,7} Tal fato pode ser explicado pelo resultado apresentado no estudo de Khairuddi¹¹, onde observou-se que o processo inflamatório gerado pela inserção do (DBS) poderia afetar a taxa de remissão dos sintomas.¹¹

Os trabalhos que analisaram o (MFB), (ALIC), (LHb) trouxeram bons desfechos, porém também apresentam um pequeno quantitativo de pacientes presentes nos estudos.^{2,3,14,15,16} Em um estudo de revisão realizado por Elias¹⁷, onde pacientes receberam (DBS) no (MFB) foi considerado que tipicamente os pacientes já apresentam regressão dos sintomas depressivos em cerca de 7 dias, sendo assim uma área de mais rápida resposta a estimulação.¹⁷ Outras áreas possuem relevância teórica, como possíveis alvos para o (DBS) no tratamento da depressão com destaque para o Pedúnculo Talâmico e o Núcleo do leito da Stria Terminalis, estando essas áreas envolvidas com o automatismo de resposta ao ambiente e a resposta ao estresse.²

Outros estudos foram produzidos com a finalidade de melhor analisar o perfil dos pacientes que se beneficiariam do (DBS), eles utilizaram da tecnologia da ressonância magnética funcional e da análise metabólica através desta, sendo observado que essas ferramentas podem auxiliar na melhor seleção e conseqüente desfecho da estimulação nos pacientes com (TRD).^{9,10} Outra ferramenta que pode auxiliar tanto na seleção de pacientes como na seleção de alvo para o (DBS), afim de aumentar a eficácia do tratamento é a tratografia.^{12,15} Além de uma melhor seleção de alvos, uma abordagem que estimule um maior numero de locais simultaneamente pode trazer um aumento na taxa de resposta.¹⁵

Alguns trabalhos trazem ainda efeitos colaterais desta terapêutica, como, dor occipital, ruptura do eletrodo, hipomania, síncope, infecção local de pele e insônia em alguns dos pacientes.^{1,2,6} A grande maioria dos efeitos colaterais apresentados puderam ser revertidos com o ajuste de parâmetros.^{3,6} No estudo realizado por Voineskos⁸, foi afirmado que os efeitos colaterais estão relacionados a maiores doses de estimulação.⁸ Em alguns pacientes foi observado ainda que o estímulo de áreas relacionadas do prazer pode levar ao vício pela estimulação, sendo importante haver limitação de estimulação por parte do paciente.¹⁸

Novos modelos de ensaios clínicos randomizados com maior numero de pacientes, devem ser formulados a fim de melhor identificar os benefícios do (DBS) na depressão, e perfil de pacientes que se beneficiaria desta modalidade.^{2,19} Estes estudos devem contar com uma melhor interpretação dos subtipos de depressão, dos sintomas que cada paciente apresenta, além das novas tecnologias, para planejamento de implantação de forma mais individualizada.^{2,19}

CONCLUSÃO:

O (DBS) apresenta boas perspectivas para se tornar um opção terapêutica no tratamento da (TRD), mas para tal se torna necessário novos estudos, a fim de melhor identificar o perfil de

pacientes que se beneficiariam desta modalidade de intervenção. Se torna necessária para esta identificação, uma maior compreensão dos subtipos de depressão, melhor análise de sintomas de cada paciente, e um entendimento mais individualizado das vias cerebrais envolvidas com a depressão, utilizando ferramentas como a tratografia, além de modalidades da ressonância funcional magnética. Portanto, podendo a programação de quais e quantos alvos ocorrer de maneira mais personalizada, e assim aumentar a eficácia do (DBS).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wu Y, Mo J, Sui L, Zhang J, Hu W, Zhang C, Wang Y, Liu C, Zhao B, Wang X, Zhang K, Xie X. Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety. *Front Neurosci.* 2021 Apr 1;15:655412. doi: 10.3389/fnins.2021.655412. PMID: 33867929; PMCID: PMC8047101.
2. Roet M, Boonstra J, Sahin E, Mulders AEP, Leentjens AFG, Jahanshahi A. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Towards a More Personalized Treatment Approach. *J Clin Med.* 2020 Aug 24;9(9):2729. doi: 10.3390/jcm9092729. PMID: 32846987; PMCID: PMC7565181.
3. Germann J, Mameli M, Elias GJB, Loh A, Taha A, Gouveia FV, Boutet A, Lozano AM. Deep Brain Stimulation of the Habenula: Systematic Review of the Literature and Clinical Trial Registries. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 17;12:730931. doi: 10.3389/fpsy.2021.730931. PMID: 34484011; PMCID: PMC8415908.
4. Kaur M, Sanches M. Experimental Therapeutics in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Exp Pharmacol.* 2021 Feb 24;13:181-196. doi: 10.2147/JEP.S259302. PMID: 33658867; PMCID: PMC7917305.
5. Schläpfer TE, Meyer-Lindenberg A, Synofzik M, Visser-Vandewalle V, Voges J, Coenen VA. Invasive Brain Stimulation in the Treatment of Psychiatric Illness—Proposed Indications and Approaches. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Jan 22;118(3):31-36. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0017. PMID: 33759753; PMCID: PMC8129059.
6. Brazilian Neurosurgery Society, Bernardo WM, Cukiert A, Botelho RV. Deep brain stimulation - depression and obsessive-compulsive disorder. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018 Nov;64(11):963-982. doi: 10.1590/1806-9282.64.11.963. PMID: 30570046.
7. Beszlej JA, Wiczorek T, Kobyłko A, Piotrowski P, Siwicki D, Weiser A, Fila-Witecka K, Rymaszewska J, Tabakow P. Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. *Psychiatr Pol.* 2019 Aug 31;53(4):789-806. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/103090. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31760410.
8. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jan 21;16:221-234. doi: 10.2147/NDT.S198774. PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.
9. Loh A, Gwon D, Chow CT, Boutet A, Tasserie J, Germann J, Santyr B, Elias G, Yamamoto K, Sarica C, Vetkas A, Zemmar A, Madhavan R, Fasano A, Lozano AM. Probing responses to deep brain stimulation with functional magnetic resonance imaging. *Brain Stimul.* 2022 Apr

- 18;15(3):683-694. doi: 10.1016/j.brs.2022.03.009. Epub ahead of print. PMID: 35447378.
10. Brown EC, Clark DL, Forkert ND, Molnar CP, Kiss ZHT, Ramasubbu R. Metabolic activity in subcallosal cingulate predicts response to deep brain stimulation for depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Sep;45(10):1681-1688. doi: 10.1038/s41386-020-0745-5. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580207; PMCID: PMC7419290.
 11. Khairuddin S, Ngo FY, Lim WL, Aquili L, Khan NA, Fung ML, Chan YS, Temel Y, Lim LW. A Decade of Progress in Deep Brain Stimulation of the Subcallosal Cingulate for the Treatment of Depression. *J Clin Med*. 2020 Oct 12;9(10):3260. doi: 10.3390/jcm9103260. PMID: 33053848; PMCID: PMC7601903.
 12. Sobstyl M, Kupryjaniuk A, Prokopienko M, Rylski M. Subcallosal Cingulate Cortex Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2022 Apr 1;13:780481. doi: 10.3389/fneur.2022.780481. PMID: 35432155; PMCID: PMC9012165.
 13. Coffey RJ, Caroff SN. Commentary on the Continued Investigational Status of DBS for Psychiatric Indications. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2022;100(3):156-167. doi: 10.1159/000521395. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35104827.
 14. Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, Kilian H, Boström J, Greschus S, Hurlmann R, Klein ME, Spanier S, Sajonz B, Urbach H, Schlaepfer TE. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jun;44(7):1224-1232. doi: 10.1038/s41386-019-0369-9. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30867553; PMCID: PMC6785007.
 15. Liebrand LC, Natarajan SJ, Caan MWA, Schuurman PR, van den Munckhof P, de Kwaasteniet B, Luigjes J, Bergfeld IO, Denys D, van Wingen GA. Distance to white matter trajectories is associated with treatment response to internal capsule deep brain stimulation in treatment-refractory depression. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102363. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102363. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32755802; PMCID: PMC7396898.
 16. van der Wal JM, Bergfeld IO, Lok A, Mantione M, Figeo M, Notten P, Beute G, Horst F, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Long-term deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Feb;91(2):189-195. doi: 10.1136/jnnp-2019-321758. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31801845; PMCID: PMC6996094.
 17. Elias GJB, Loh A, Gwun D, Pancholi A, Boutet A, Neudorfer C, Germann J, Namasivayam A, Gramer R, Paff M, Lozano AM. Deep brain stimulation of the brainstem. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):712-723. doi: 10.1093/brain/awaa374. PMID: 33313788; PMCID: PMC8041326.
 18. Takeuchi Y, Nagy AJ, Barcsai L, Li Q, Ohsawa M, Mizuseki K, Berényi A. The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies. *Front Neural Circuits*. 2021 Jul 8;15:701080. doi: 10.3389/fncir.2021.701080. PMID: 34305537; PMCID: PMC8297467.
 19. Sui Y, Tian Y, Ko WKD, Wang Z, Jia F, Horn A, De Ridder D, Choi KS, Bari AA, Wang S, Hamani C, Baker KB, Machado AG, Aziz TZ, Fonoff ET, Kühn AA, Bergman H, Sanger T, Liu H, Haber SN, Li L. Deep Brain Stimulation Initiative: Toward Innovative Technology, New Disease

Indications, and Approaches to Current and Future Clinical Challenges in Neuromodulation Therapy. *Front Neurol.* 2021 Jan 28;11:597451. doi: 10.3389/fneur.2020.597451. PMID: 33584498; PMCID: PMC7876228.

A INDICAÇÃO DA METFORMINA NA PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DO ESTADO PRÉ-DIABÉTICO

THE INDICATION OF METFORMIN IN PRE-DIABETIC STATE PROGRESSION PREVENTION

Helder Teixeira Grossi Filho¹; Luís Roberto Melo²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A metformina tem sido amplamente aplicada e estudada para pacientes em estado pré-diabético, a fim de evitar uma evolução para doença de diabetes tipo 2, uma vez que ambos os quadros podem estar relacionados. **Objetivos:** Estudar o uso de metformina para evitar a evolução de um estado pré-diabetes para quadro de diabetes tipo 2. **Métodos:** A metodologia que foi adotada na formulação do trabalho foi baseada em pesquisas de literaturas, através de consultas a artigos publicados na internet no banco de dados PubMed. Foram utilizadas referências entre os anos de 2007 a 2022, onde utilizou-se as seguintes palavras-chave: (“Prediabetic States” OR Prediabetes) AND (Metformin OR Dimethylbiguanidine OR Glucophage OR “Metformin Hydrochloride”). **Resultados:** A metformina possui capacidade no retardo da evolução de pré-diabetes, e se combinado a um estilo de vida saudável e também preventivo, pode apresentar resultados ainda melhores. **Conclusões:** A prescrição medicamentosa pode fornecer um suporte valioso a essa estratégia, mas podem ter efeitos colaterais e custos significativos. A metformina, por exemplo, podem provocar problemas gastrointestinais. O uso de metformina tem sido amplamente defendido e prescrito em muitos países a partir de estudos que tem apontado sua eficácia. Claramente, é necessária a devida avaliação médica para avaliar o quadro do paciente, a fim de verificar se há quaisquer quadros que podem apontar contra-indicação do medicamento. Por fim, a pesquisa não esgota o tema em questão, deixando a sugestão que seja realizado, futuramente um novo estudo, a fim de confirmar ou refutar as informações aqui apresentadas. **Descritores:** Pré-diabetes; Diabetes tipo 2; Metformina.

ABSTRACT

Introduction: Metformin has been widely applied and studied for patients in a pre-diabetic state, in order to prevent an evolution to type 2 diabetes disease, since both conditions may be related. **Objectives:** To study the use of metformin to prevent the evolution from a pre-diabetes state to type 2 diabetes. **Methods:** The methodology that was adopted in the formulation of the work was based on literature searches, through consultations with articles

published on the internet. in the PubMed database. References were used between the years 2007 to 2022, where the following keywords were used: (“Prediabetic States” OR Prediabetes) AND (Metformin OR Dimethylbiguanidine OR Glucophage OR “Metformin Hydrochloride”).

Results: Metformin has the ability to delay the evolution of pre-diabetes, and if combined with a healthy and preventive lifestyle, it can present even better results. **Conclusions:** Drug prescribing can provide valuable support for this strategy, but can have significant side effects and costs. Metformin, for example, can cause gastrointestinal problems. The use of metformin has been widely advocated and prescribed in many countries based on studies that have shown its effectiveness. Clearly, proper medical evaluation is necessary to assess the patient’s condition, in order to verify if there are any conditions that may indicate a contraindication to the drug. Finally, the research does not exhaust the topic in question, leaving the suggestion that a new study be carried out in the future, in order to confirm or refute the information presented here.

Keywords: Pre-diabetes; Type 2 diabetes; metformin.

INTRODUÇÃO

As pessoas que desenvolvem diabetes tipo 2 podem ter sido previamente diagnosticadas com pré-diabetes. Esta condição está presente quando os níveis de glicose no sangue estão acima do normal, mas não altos o suficiente para diagnosticar diabetes tipo 2. O pré-diabetes também é conhecido como tolerância diminuída à glicose.¹

É bem aceito que o diabetes tipo 2 está fortemente relacionado a altas taxas de morbidade e mortalidade. O acentuado aumento da prevalência de diabetes nas últimas décadas impõe uma grande carga aos sistemas de saúde, tendo um grande impacto nos orçamentos de saúde por todo o mundo, sendo responsável por 5% a 20% do gasto total com saúde em muitos países. Os custos absolutos e a proporção do orçamento geral de saúde para diabetes tipo 2 devem aumentar ainda mais nas décadas futuras conforme a prevalência aumenta.^{2,3}

O pré-diabetes é um estado de alto risco para o desenvolvimento de diabetes. Dados recentes mostram que, em países desenvolvidos, mais de um terço dos adultos tem pré-diabetes, sendo sua detecção uma estratégia fundamental para evitar que as pessoas façam a transição para o diabetes. Uma vez detectado, o pré-diabetes deve ser enfrentado a partir de um plano de tratamento (metformina ou intervenção intensa no estilo de vida) para prevenir ou retardar a transição para o diabetes.⁴

Com base nos estudos disponíveis, as medidas farmacológicas atualmente ocupam um lugar tardio nas medidas preventivas. A indicação de uma possível prescrição de medicamentos para prevenir o aparecimento do diabetes deve ser avaliada de forma cuidadosa e individualizada.⁵

Muito é estudado a respeito da eficácia de intervenções comportamentais/de estilo de vida e farmacológicas na prevenção ou retardo da incidência de diabetes entre indivíduos com pré-diabetes. Apesar de a metformina não ser aprovada em alguns países pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em pré-diabetes, vários estudos examinaram seu uso para a prevenção do diabetes nas últimas duas décadas, sendo a única droga amplamente aceita com esse

fim.^{6,7}

Dessa forma, se torna cada vez mais importante estudar estratégias de tratamento e prevenção com boa relação custo-benefício, com impacto orçamentário aceitável, que se tornarão cada vez mais importantes à medida que os recursos se esgotam.

OBJETIVOS

O objetivo geral da presente pesquisa será estudar o uso de metformina para evitar a evolução de um estado pré-diabetes para quadro de diabetes tipo 2. Os objetivos específicos buscarão explicar o que é a pré-diabetes e explicar a doença de diabetes, apresentar os medicamentos comumente usados no tratamento e prevenção de diabetes e por fim, compreender o uso de metformina na prevenção da progressão de pré-diabetes.

MÉTODOS

A metodologia que foi adotada na formulação do trabalho foi baseada em pesquisas de literaturas, através de consultas a artigos publicados na internet no banco de dados PubMed. Foram utilizadas referências entre os anos de 2007 a 2022, onde utilizou-se as seguintes palavras-chave: (“Prediabetic States” OR Prediabetes) AND (Metformin OR Dimethylbiguanidine OR Glucophage OR “Metformin Hydrochloride”).

A coleta de dados foi desenvolvida a partir de uma leitura exploratória inicial, onde todo o material selecionado foi submetido a leitura objetiva ou leitura rápida, objetivando averiguar se a obra em questão possui relação e contribuições à abordagem da pesquisa. Também foi realizada leitura seletiva, objetivando realizar uma leitura profunda para verificar a consistência do conteúdo a ser desenvolvido.

Por fim, foram feitos os registros, utilizando a devida para identificação das fontes de onde foram extraídas. Também, foi realizada uma leitura analítica de todo o material, tendo por elevado a ciência de ordená-lo e sumariar as informações pesquisadas e elaboradas. Neste processo, foram analisadas as informações que possibilitassem obter a resposta do problema de pesquisa, por meio dos objetivos gerais e específicos.

RESULTADOS

Bons comportamentos são bons não só para a saúde das pessoas, mas também para os orçamentos do sistema de saúde: é preciso superar as barreiras práticas e culturais que dificultam as mudanças e consolidam os maus hábitos.⁵

A eficácia amplamente demonstrada das modificações do estilo de vida, a persistência dos efeitos benéficos ao longo do tempo, mesmo muitos anos após o término da intervenção ativa, e a ausência de efeitos colaterais indesejados que, em graus variados, caracterizam o uso das classes de medicamentos até então utilizados, levam à conclusão de que a estratégia de prevenção do diabetes tipo 2, hoje extremamente necessária para a propagação epidêmica da doença, deve ser orientada principalmente para o estilo de vida, e não para o uso de medicamentos, mesmo que isso

pressuponha o desenvolvimento de habilidades e serviços voltados para a mudança comportamental, a disponibilidade de recursos relacionados e a superação das barreiras que impedem a mudança.⁸

Os obstáculos às mudanças de estilo de vida são variados e fáceis de entender. Podem residir na não elaboração de orientações que o clínico geral deve transmitir ao doente, mas também e sobretudo em diversas dificuldades de ordem cultural, social e econômica. Com efeito, sem apoio externo, a dificuldade de enveredar por um caminho de mudança, introduzindo limitações alimentares no estilo de vida e um compromisso nem sempre bem-vindo de intensificar a atividade física, é difícil de superar.⁹

A intervenção, apesar dos custos decorrentes do uso de pessoal (médicos, nutricionistas, treinadores), durante a intervenção ativa e as fases subsequentes de recall possui uma relação custo/benefício positiva. A economia que pode ser alcançada na perspectiva da prevenção de um caso de diabetes, com a carga de custos diretos e indiretos que isso acarreta, especialmente para o provável aparecimento futuro de complicações crônicas, supera os custos que devem ser enfrentados para realizar toda a intervenção.¹⁰

A urgência do problema é tal que em vários países há tentativas reais de traduzir para a prática clínica as lições aprendidas com os estudos controlados e randomizados. Estima-se que, em comparação com pessoas saudáveis, aquelas com pré-diabetes têm um risco quatro vezes maior de ter um evento cardiovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina, etc.).¹⁰ É claro que a única estratégia para lidar com essa situação é a prevenção efetiva.¹¹ A prevenção da diabetes e complicações relacionadas, mas também das complicações relacionadas com o pré-diabetes, é uma escolha obrigatória não só por razões de saúde e éticas, mas também por razões econômicas.¹

Mesmo que não haja dúvidas, portanto, que a mudança de estilo de vida é a melhor abordagem para a prevenção do diabetes e suas complicações, infelizmente não apenas a implementação dessas medidas, mas sua manutenção ao longo do tempo tem se mostrado muito difícil e falida na maioria dos casos. Ao longo do tempo, a possibilidade de intervir com medicamentos para a prevenção do diabetes surgiu a partir dessas considerações. As drogas testadas partem de considerações fisiopatológicas.¹²

A condição de pré-diabetes é caracterizada por dois defeitos principais: resistência à insulina e glicemia pós-prandial. Qual é o mais importante dos dois na promoção da progressão de pré-diabetes para diabetes continua sendo um debate acalorado.¹¹ É claro que a resistência à insulina que acompanha o sobrepeso/obesidade, que muitas vezes caracteriza a condição de pré-diabetes, pode levar ao longo do tempo após uma fase inicial de aumento das concentrações plasmáticas de insulina à sua deficiência relativa e, portanto, favorecer o aparecimento do diabetes, mas também é verdade que o primeiro defeito disglucêmico do pré-diabetes é o aparecimento de uma hiperglicemia pós-prandial específica, e não a hiperglicemia de jejum.⁵

A hiperglicemia pós-prandial é devida a um defeito específico na primeira fase da secreção de insulina. A falta de secreção eficiente de insulina rápida pelo pâncreas após a ingestão de alimentos leva à hiperglicemia não apenas devido à falta de metabolismo da glicose proveniente dos alimentos, mas também devido à falha em inibir a neoglicogênese hepática.¹³

Além das disputas científicas, permanece o fato de que ambos os defeitos coexistem muitas vezes no pré-diabetes.¹¹ A partir dessa consideração, nasceram estudos que verificaram se o uso de um medicamento ativo na resistência à insulina (metformina, pioglitazona) ou na hiperglicemia pós-prandial (Acarbose) poderia ter efeito na prevenção do diabetes. A metformina mostra-se eficaz na prevenção do diabetes, porém menos ativa do que a intervenção no estilo de vida, mas ainda ativa.^{1, 10}

Alguns medicamentos têm demonstrado eficácia segura na prevenção da progressão de pré-diabetes para diabetes, mas claramente o uso de medicamentos nesse sentido apresenta limitações.¹² Já foram mencionados os efeitos colaterais da pioglitazona (ganho de peso, edema) que certamente dificultam seu uso em larga escala. Também para Carbose, os efeitos colaterais relatados (principalmente inchaço intestinal e flatulência) muitas vezes dificultam seu uso mesmo em pessoas com diabetes.⁹

No entanto, a metformina tem efeitos colaterais gastrointestinais significativos em muitas pessoas. A essas considerações puramente farmacológicas deve-se acrescentar os custos e em qualquer caso a consideração de que, devido às características do pré-diabetes, esses medicamentos devem ser tomados por toda a vida.⁵

É, portanto, evidente que uma abordagem mais “natural” poderia ter seu próprio significado e valor específicos. A abordagem «natural» é, por exemplo, constituída pelo uso de alimentos com baixo índice glicêmico, cujo consumo está associado a um menor aumento da glicemia pós-prandial para a mesma quantidade de carboidratos disponíveis consumidos.¹²

Essa opção é confirmada por estudos que mostram que o risco de desenvolver a doença diabética também é reduzido, graças à melhora da sensibilidade à insulina com o uso de refeições com baixo índice glicêmico.¹⁰

Efeitos funcionalmente semelhantes à escolha de alimentos com baixo índice glicêmico também podem ser obtidos por diferentes mecanismos: por exemplo, retardando o esvaziamento gástrico (aumentando ligeiramente a quantidade de gordura ou fibra viscosa na refeição) ou acidificando o alimento (adicionando vinagre ou usando técnicas de fermentação ou fermentação de amidos que produzem ácidos orgânicos). Ao retardar o esvaziamento gástrico, o alimento chegará ao duodeno mais lentamente e, portanto, será digerido mais lentamente, liberando menos glicose por unidade de tempo.¹²

Alguns polifenóis presentes em alimentos de origem vegetal inibem significativamente a atividade (da amilase e da glucosidase), retardando o aparecimento do pico glicêmico. Em particular, alguns polifenóis extraídos de algas marrons, bem caracterizados quimicamente e agora estudados em detalhes, mostram uma inibição efetiva de enzimas amidolíticas. A vantagem desses polifenóis é que eles exercem sua ação localmente e não sistemicamente como os outros e, portanto, têm certa eficácia, enquanto no caso de outros polifenóis os problemas de absorção limitam muito seu uso e eficácia.¹³

Todavia, no que diz respeito às intervenções terapêuticas, apenas a metformina é considerada em indivíduos de risco muito elevado (indivíduos com IFG + IGT e outro fator de risco como HbA1c > 6%, hipertensão arterial, colesterol HDL baixo, triglicéridos elevados e presença

de diabetes em familiares de primeiro grau) e que também são obesos e com idade inferior a 60 anos.¹²

DISCUSSÃO

Pré diabetes

Pré-diabetes refere-se à glicose no sangue, ou açúcar no sangue, que é mais alto que o normal, mas não alto o suficiente para diagnosticar diabetes.¹¹ O pré-diabetes é um distúrbio de açúcar no sangue que se enquadra na definição de diabetes propriamente dita; ou seja, a glicemia em jejum está entre 1,10 g/L e 1,25 g/L (a glicemia normal em jejum é inferior a 1,10 g/L) Indica um alto risco de diabetes tipo 2 subsequente, um risco que pode ser avaliado com base no estilo de vida (consulte apêndice).¹

Acima de tudo, já está associado ao aumento do risco cardiovascular (ver box) devido a outros fatores geralmente associados: excesso de gorduras no sangue (colesterol LDL), tabagismo, excesso de peso/obesidade, etc. rapidamente, dependendo das predisposições genéticas e epigenéticas do indivíduo.⁸

O mecanismo patológico é uma resistência progressiva do fígado e dos órgãos à ação da insulina, hormônio que traz a glicose para dentro das células. Isso é conhecido como intolerância à glicose (no sangue). O pâncreas, que secreta insulina, por sua vez, faz um grande esforço para continuar produzindo esse hormônio, essencial para a sobrevivência das células. Com o tempo, ele se desgasta. Suas células (ilhotas de Langerhans) secretam cada vez menos insulina; diabetes tipo 2 se instala.⁵

Nem todas as pessoas que vivem com pré-diabetes desenvolverão diabetes tipo 2, mas muitas irão. É uma espécie de sinal de alarme que indica iniciar mudanças no estilo de vida para prevenir, ou pelo menos retardar o aparecimento do diabetes tipo 2.¹¹

O estágio pré-diabético é definido por dois critérios segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que podem ou não estar associados:⁸

- glicemia entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) e 1,25 g/L (7 mmol/L) após jejum de 8 horas e verificado duas vezes;
- intolerância à glicose de todas as células, em particular do fígado e do músculo. Causa o aumento excessivo de açúcar no sangue após uma absorção de açúcar (refeição ou exame médico de provocação). O açúcar no sangue duas horas após uma carga oral de 75 g de glicose (ou após uma refeição) está acima de 1,40 g/l (7,8 mmol/L), mas permanece abaixo de 2 g/l (11,1 mmol/L).

Apenas um desses critérios é suficiente para engajar o paciente na luta contra a alteração diabética, sabendo que isso é máximo quando os dois critérios são combinados. No entanto, a intolerância à glicose não garante que se torne diabético: 50 a 70% dos pacientes em questão não são diabéticos em 5 anos e 30% ainda não são diabéticos 30 anos depois.

Fatores que permitem a reversibilidade do pré-diabetes são a ausência de doença cardíaca, perda de peso e pressão arterial mais baixa, além da importância da atividade física.¹² Em pacientes

pré-diabéticos, reduz o risco de diabetes melitus em 30 a 50%, independentemente da orientação dietética, peso e suas variações. Esses benefícios são obtidos para esforços moderados a altos, mas também de baixa intensidade, sugerindo que em pacientes, muitas vezes inativos e com excesso de peso, a duração e a quantidade total de energia gasta importam mais do que sua intensidade.¹

História familiar e obesidade abdominal podem aumentar o risco de desenvolver pré-diabetes. Esses fatores de risco também aumentam a possibilidade de desenvolver diabetes tipo 2.

¹⁰ Reduzir o risco de pré-diabetes agora ajuda a prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes tipo 2. ¹¹ Alguns fatores de risco podem ser controlados e outros não:

- Idade avançada: à medida que envelhece, o pâncreas fica cansado e pode produzir menos insulina, aumentando o risco de desenvolver diabetes;
- Histórico familiar: se o paciente possui um histórico familiar de diabetes, há um risco maior de não apenas desenvolver pré-diabetes, mas também desenvolver diabetes completo. O risco aumenta quando se tem fatores de estilo de vida que contribuem, como má alimentação, inatividade física, tabagismo, pressão alta, etc.;
- Etnia: algumas etnias têm maior risco de desenvolver pré-diabetes e diabetes. Estes incluem latinos, índios americanos, ilhéus do Pacífico, americanos asiáticos e negros não hispânicos;
- História de diabetes gestacional: se o paciente teve diabetes gestacional (o diabetes que ocorre durante a gravidez), pode aumentar o risco de desenvolver diabetes;
- Gordura da barriga e/ou obesidade: se o paciente carrega a maior parte do seu peso na barriga, ou seja, uma maior concentração de gordura nessa região, há um risco maior de desenvolver pré-diabetes. A razão é porque a gordura da barriga, conhecida como “gordura visceral”, aumenta a liberação de ácidos graxos livres, o que pode aumentar a resistência à insulina. Além disso, a gordura da barriga também pode aumentar o risco de doenças cardíacas, bem como níveis elevados de colesterol, pressão arterial e triglicérides. A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes pelo mesmo motivo;
- Estilo de vida sedentário: O exercício ajuda o corpo a usar insulina. A insulina é o hormônio que leva a glicose do sangue para as células para ser usada como energia. Um estilo de vida sedentário pode levar à resistência à insulina.

O pré-diabetes pode ser prevenido adotando um estilo de vida saudável. Pesquisas mostram que, se um pré-diabético toma as medidas necessárias para gerenciar efetivamente seus níveis de glicose no sangue, pode retardar o aparecimento do diabetes tipo 2 ou até preveni-lo.^{5,9,10}

A doença de diabetes

Diabetes é um distúrbio de assimilação, uso e armazenamento de açúcares fornecidos pelos alimentos. Isso resulta em um alto nível de glicose no sangue (também chamado de glicemia): fala-se de hiperglicemia.¹³ Os alimentos são compostos por lipídios (gorduras), proteínas (proteínas animais ou vegetais) e carboidratos (açúcares, amidos). São eles que fornecem a maior parte da energia que o corpo precisa para funcionar, passam pelo intestino e depois se juntam à corrente sanguínea.

Quando uma pessoa come, o nível de açúcar no sangue aumenta, os carboidratos são transformados principalmente em glicose. O pâncreas sente o aumento do açúcar no sangue. As células beta-pancreáticas, agrupadas em aglomerados chamados ilhotas de Langerhans, secretam insulina. A insulina funciona como uma chave, ela permite que a glicose entre nas células do corpo: nos músculos, nos tecidos adiposos e no fígado onde poderá ser transformada e armazenada. A glicose então diminui no sangue.¹⁴

Outro hormônio, o glucagon, permite liberar a glicose armazenada no fígado, além das refeições, durante uma queda de energia ou de açúcar no sangue. É o equilíbrio desses hormônios que permite manter a glicemia estável no corpo. No caso do diabetes, esse sistema regulatório não funciona.¹⁴

Os sintomas da diabetes, apenas parcialmente variáveis de acordo com a forma desenvolvida, são todos atribuíveis ao fenômeno da hiperglicemia e relacionados com a gravidade desta última, sendo importante reconhecê-los para intervir na doença, desde os seus primeiros estágios de desenvolvimento. Atualmente existem duas formas principais de diabetes: diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2.¹³

Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2, é a forma mais comum de diabetes e é responsável por aproximadamente 90% dos casos desta doença. A causa ainda é desconhecida, embora seja certo que o pâncreas é capaz de produzir insulina, mas as células do corpo não conseguem utilizá-la. Geralmente, a doença se manifesta após os 30-40 anos de idade e vários fatores de risco foram reconhecidos como associados ao seu início.¹⁵

Entre estes: histórico familiar de diabetes, falta de exercício físico, excesso de peso e pertencimento a alguns grupos étnicos. Em relação à história familiar, cerca de 40% dos diabéticos tipo 2 têm parentes de primeiro grau (pais, irmãos) afetados pela mesma doença, enquanto em gêmeos monozigóticos a concordância da doença se aproxima de 100%, sugerindo um forte componente hereditário para esse tipo de diabetes.¹⁶

Sobrepeso, obesidade e falta de atividade física são a causa reveladora do diabetes tipo 2 em pessoas geneticamente predispostas. Sorrateiro e indolor, o desenvolvimento do diabetes tipo 2 pode passar despercebido por muito tempo: estima-se que demore em média 5 a 10 anos entre o aparecimento da primeira hiperglicemia e o diagnóstico.¹⁷

O diabetes tipo 2 geralmente não é diagnosticado por muitos anos, pois a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e não é inicialmente grave o suficiente para dar os sintomas clássicos do diabetes. O diagnóstico geralmente ocorre aleatoriamente ou em conjunto com uma situação física estressante, como infecção ou cirurgia.¹⁸

O risco de desenvolver a doença aumenta com a idade, com a presença de obesidade e com a falta de atividade física: esta constatação permite antever estratégias de prevenção “primária”, ou seja, intervenções capazes de prevenir o aparecimento da doença e que têm dependem da aplicação de um estilo de vida adequado, que inclua aspectos nutricionais e exercícios físicos.¹⁵

No diabetes tipo 2, anteriormente denominado não insulino dependente, o processo é diferente do diabetes tipo 1. Duas anormalidades são responsáveis pela hiperglicemia:^{17, 18}

- ou o pâncreas ainda produz insulina, mas não o suficiente, em comparação com o nível de açúcar no sangue: isso é insulinopenia;
- ou esta insulina age mal, fala-se então de resistência à insulina.

A insulina não consegue mais regular o açúcar no sangue e essa resistência esgota gradualmente o pâncreas, o que acaba não garantindo mais a produção de insulina suficiente. Esses dois mecanismos fazem com que a glicose não entre nas células do corpo e permaneça na corrente sanguínea.^{16,15} Os níveis de glicose no sangue não são regulados pela insulina. Não há uma causa específica, mas um conjunto de fatores contribuintes:¹⁹

- uma origem genética: o fator familiar é completamente preponderante. Uma história de diabetes do mesmo tipo geralmente é familiar;
- alimentação desequilibrada, falta de atividade física, excesso de peso.

Os sintomas que podem aparecer são na sua maioria comuns à diabetes tipo 1 e desencadeados pelos mesmos mecanismos (aos quais deve ser feita referência para a descrição), entre eles destacam-se:¹⁸

- Micção mais frequente, especialmente à noite;
- Sede;
- Cansaço;
- Episódios frequentes de candidíase genital (com coceira);
- Cicatrização lenta de feridas;
- Olhos secos.

No entanto, deve-se notar que a polifagia paradoxal (aumento do apetite e diminuição do peso), que é um dos sintomas típicos do diabetes tipo 1, mas não do diabetes tipo 2, não figura entre esses sintomas; o paciente com diabetes tipo 2 é de fato tipicamente uma pessoa obesa ou uma pessoa com tendência a ganhar peso.¹⁷

O tratamento de diabetes tipo 2, trata-se inicialmente com medidas higieno-dietéticas, depois recorre-se rapidamente a tratamentos antidiabéticos orais e/ou injetáveis cuja eficácia só é ótima se estiverem associados a uma alimentação equilibrada e atividade física regular.^{17,19}

Como o diabetes tipo 2 é uma doença progressiva, após o aumento gradual dos antidiabéticos (escalonamento terapêutico), serão oferecidas injeções de insulina além do paciente quando a deficiência de insulina for muito grande.^{15,16}

O objetivo do tratamento em ambos os tipos de diabetes é normalizar o açúcar no sangue: a hiperglicemia repetida e prolongada leva a danos a longo prazo nos nervos e vasos sanguíneos em todo o corpo. doenças cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio; distúrbios neuropáticos, como dormência, formigamento, perda de sensibilidade nos membros; problemas de cicatrização de feridas, às vezes levando à superinfecção de feridas e, em casos graves, amputações; problemas renais, como insuficiência renal e, em casos mais graves, necessidade de diálise ou transplante renal; lesões oftálmicas, que causam distúrbios da visão como glaucoma, catarata ou até cegueira.¹⁷

A complicação a curto prazo de um paciente diabético em tratamento é a hipoglicemia, que ocorre quando o nível de açúcar no sangue está muito baixo. Os sintomas de hipoglicemia

são tremores, tonturas, visão turva, fadiga ou irritabilidade. Desconforto ou perda de consciência também podem ocorrer.¹⁸

Medicamentos para diabetes

Para o tratamento do diabetes tipo 1 e 2, são usados medicamentos (também chamados impropriamente de agentes hipoglicemiantes) caracterizados por diferentes mecanismos de ação:^{17,20}

- A metformina funciona reduzindo a quantidade de glicose que o fígado libera na corrente sanguínea e também torna as células do corpo mais sensíveis à ação da insulina. A metformina é geralmente o primeiro medicamento usado para tratar o diabetes tipo 2 quando as modificações no estilo de vida não são suficientes;
- As sulfoniluréias atuam estimulando a liberação de insulina pelas células β e sensibilizando os tecidos periféricos à insulina. As sulfoniluréias podem ser prescritas alternativamente ou em combinação com a metformina quando esta última sozinha é incapaz de controlar o açúcar no sangue;
- A mais conhecida desta classe é a pioglitazona que tem ação sensibilizadora da insulina;
- As gliptinas funcionam impedindo o metabolismo do GLP-1, um hormônio que estimula a produção de insulina em resposta aos altos níveis de glicose no sangue. Desta forma, eles são capazes de controlar o açúcar no sangue sem o risco de hipoglicemia;
- Os agonistas do GLP-1 promovem a produção de insulina em resposta aos níveis elevados de glicose no sangue, reduzindo-a sem o risco de causar episódios de hipoglicemia;
- Os inibidores de SGLT2 foram recentemente introduzidos como terapia para diabetes tipo 2 e seu mecanismo de ação é aumentar a eliminação de glicose na urina;
- Eles estimulam a liberação de insulina do pâncreas para o sangue. Seus efeitos não duram muito, mas são eficazes quando tomados imediatamente antes de comer, por isso são frequentemente usados em refeições irregulares;
- Em pessoas com diabetes tipo 1, a terapia consiste em injeções regulares de insulina ao longo da vida, enquanto em pessoas com diabetes tipo 2, a insulina pode ser adicionada ao tratamento se outros medicamentos não forem eficazes no controle do açúcar no sangue. Existem vários tipos de insulina que diferem na duração da ação: algumas têm efeito de 24 horas (ação prolongada), outras têm efeito de oito horas (ação curta) e algumas têm efeito rápido (ação rápida). O tratamento pode incluir uma combinação desses diferentes tipos de insulina.

O uso de metformina na prevenção da progressão de pré-diabetes

A metformina é conhecida há mais de meio século e isso significa que ela tem sido usada em muitas situações e muitos efeitos positivos foram observados. Para cada um desses efeitos tenta-se entender qual era o mecanismo de ação da droga.²¹ São conhecidos os processos responsáveis por melhorar a glicemia e estudados os diferentes mecanismos, celulares e moleculares, envolvidos nas inúmeras atividades realizadas pelo medicamento mesmo no curso de outras doenças ou

condições clínicas que nada têm a ver com diabetes e que abrem diferentes perspectivas para o uso da metformina que continua reservando surpresas.²²

Quanto ao diabetes, a metformina reduz a produção hepática de glicose (gliconeogênese) e sua absorção intestinal e acima de tudo tem um efeito significativo de sensibilização da insulina em pessoas que sofrem de diabetes tipo 2, ou seja, faz com que a insulina funcione melhor e isso se encaixa perfeitamente no patogênese do diabetes mellitus tipo 2, uma vez que o diabetes ocorre quando a insulina não é suficiente para cobrir um certo grau de resistência à insulina, portanto, é baixa ou é necessária muita. Quando a metformina está circulando, significa que há menos necessidade de insulina e, portanto, o que existe torna-se suficiente.²³

A metformina também tem seus efeitos benéficos no diabetes tipo 2 por vários outros mecanismos; por exemplo, modulando o estresse oxidativo que em indivíduos com diabetes, obesidade ou outras doenças crônicas é constantemente maior.^{24,25}

Portanto, é provável que agir precocemente na fase pré-diabetes retarde a progressão do diabetes tipo 2 e suas complicações.^{22, 23} Nesse sentido, a metformina foi usada em um estudo de longo prazo chamado Diabetes Prevention Program / Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPP / DPPOS) para avaliar se era capaz de prevenir o desenvolvimento de diabetes, com alto risco de manifestá-la então com uma glicemia limítrofe para o diagnóstico de diabetes.^{21, 24}

O estudo foi realizado com três ramos: o primeiro foi o clássico com placebo, um braço tratado com metformina e um braço tratado com mudança intensiva de estilo de vida (dieta para tentar emagrecer associada a um programa de atividade física moderada) provou ser o mais eficaz como tratamento preventivo.²²

Infelizmente, porém, na realidade cotidiana, as pessoas tendem a manter essa mudança estritamente por apenas algumas semanas ou - no máximo - alguns meses, mas a longo prazo a eficácia é perdida com o tempo.²⁵ A metformina foi menos eficaz do que a mudança de estilo de vida, mas ainda eficaz (redução de 30% nos casos de diabetes) e estudos mais recentes também confirmaram que a metformina é capaz de retardar o desenvolvimento de diabetes nesses pacientes pré-tratados.^{23, 24}

Portanto, é faculdade do médico avaliar em pacientes de alto risco (por exemplo, sobrepeso ou obesos) e que não conseguem acompanhar de forma rigorosa uma mudança de estilo de vida, quando combiná-lo com um tratamento precoce com metformina para retardar o aparecimento de diabetes evidente.^{21,22} A metformina é atualmente o único medicamento antidiabético recomendado pela ADA, American Diabetes Association, para pessoas com pré-diabetes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O pré-diabetes constitui uma emergência global que deve ser enfrentada de forma eficaz o mais rápido possível, antes que o número de pessoas afetadas invalide qualquer possibilidade de ação. A mudança de estilo de vida é a chave do sucesso, mas de difícil implementação, não só no contingente, mas, sobretudo, na manutenção desta medida preventiva ao longo do tempo.

Os medicamentos podem fornecer um suporte valioso a essa estratégia, mas podem ter

efeitos colaterais e custos significativos. A metformina, por exemplo, podem provocar problemas gastrointestinais.

O uso de metformina tem sido amplamente defendido e prescrito em muitos países a partir de estudos que tem apontado sua eficácia. Claramente, é necessária a devida avaliação médica para avaliar o quadro do paciente, a fim de verificar se há quaisquer quadros que podem apontar contraindicação do medicamento.

Por fim, a pesquisa não esgota o tema em questão, deixando a sugestão que seja realizado, futuramente um novo estudo, a fim de confirmar ou refutar as informações aqui apresentadas.

REFERÊNCIAS

- 1- Braga T, Kraemer-Aguiar Lg, Docherty Ng, Le Roux Cw. Treating prediabetes: why and how should we do it? *Minerva Med.* 2019 Feb;110(1):52-61. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05897-4. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30371047.
- 2- Hostalek, U, et al. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drogas.* 2015; 75 (10): 1071–1094.
- 3- Roberts, S, et al. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programs and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open.* 2017; 7 (11): e017184.
- 4- Mainous, AG, et al. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, março de 2016, 29 (2) 283-285.
- 5- Carris Nw, Magness Rr, Labovitz Aj. Prevention of Diabetes Mellitus in Patients With Prediabetes. *Am J Cardiol.* 2019 Feb 1;123(3):507-512. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.032. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30528418; PMCID: PMC6350898.
- 6- Moin, T et al. Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention. *Am J Prev Med.* 2018 Oct; 55(4): 565–574.
- 7- Kristine F, et al. Protocol for a randomized controlled trial of the effect of dapagliflozin, metformin and exercise on glycaemic variability, body composition and cardiovascular risk in prediabetes (the PRE-D Trial). *BMJ Open.* 2017; 7(5): e013802.
- 8- Tabák Ag, Herder C, Rathmann W, Brunner Ej, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012 Jun 16;379(9833):2279-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22683128; PMCID: PMC3891203.
- 9- Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Dec;45(4):751-764. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.007. Epub 2016 Oct 2. PMID: 27823603.
- 10- Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):615-623. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.030. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29731022.
- 11- Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2018 Oct-Dec;14(4):289-297. doi: 10.14797/mdcj-14-4-289. PMID: 30788015; PMCID: PMC6369626.
- 12- Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and

- treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin.* 2019 Sep;35(9):1529-1534. doi: 10.1080/03007995.2019.1601455. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30935247.
- 13- Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:1-11. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_1. PMID: 23393665.
- 14- Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand.* 2022 Jan 5;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34708622.
- 15- Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *J Fam Pract.* 2016 Apr;65(4 Suppl):supp_az_0416. PMID: 27262256.
- 16- Gloyn AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):891-900. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30052-4. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29699867.
- 17- Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018 Nov;14(6):491-509. doi: 10.2217/fca-2018-0045. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30409037.
- 18- Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Jun;15(3):487-97. doi: 10.1586/14737167.2015.1024661. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25824591.
- 19- Cocchi C, Coppi F, Farinetti A, Mattioli AV. Cardiovascular disease prevention and therapy in women with Type 2 diabetes. *Future Cardiol.* 2021 May;17(3):487-496. doi: 10.2217/fca-2021-0011. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33739145.
- 20- Lau DC, Teoh H. Current and Emerging Pharmacotherapies for Weight Management in Prediabetes and Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015 Dec;39 Suppl 5:S134-41. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.10.001. PMID: 26654857.
- 21- Warrilow A, Somerset S, Pumpa K, Fleet R. Metformin use in prediabetes: is earlier intervention better? *Acta Diabetol.* 2020 Nov;57(11):1359-1366. doi: 10.1007/s00592-020-01559-9. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32601731.
- 22- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, Molitch ME, Pi-Sunyer X, Darwin C, Heckman-Stoddard BM, Temprosa M, Kahn SE, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1601-1611. doi: 10.1007/s00125-017-4361-9. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770322; PMCID: PMC5709233.
- 23- Davidson MB. Metformin Should Not Be Used to Treat Prediabetes. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):1983-1987. doi: 10.2337/dc19-2221. PMID: 32936780.
- 24- Ji L, Sun N, Zhang Y, Zhang L, Shen S, Wang X, Li Q, Dong L, Ren W, Qi L, Li Y, Yan S, Cheng W, Kuang H, Li G. Efficacy of metformin in preventing progression to diabetes in a Chinese population with impaired glucose regulation: Protocol for a multicentre, open-label, randomized controlled clinical study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Feb;22(2):158-166. doi: 10.1111/dom.13884. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31512365.
- 25- Hurst TE, McEwen LN, Joiner KL, Herman WH. Use of metformin following a population-

level intervention to encourage people with pre-diabetes to enroll in the National Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Oct;9(1):e002468. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002468. PMID: 34645617; PMCID: PMC8515441.

IMPLICAÇÕES DA SEPTOPLASTIA EM PACIENTES COM OBSTRUÇÃO NASAL POR DESVIO DE SEPTO

IMPLICATIONS OF SEPTOPLASTY IN PATIENTS WITH NASAL OBSTRUCTION

Vitória V. Ferreira¹; Gleyce P. de Oliveira²

1. Discente do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos, viannavitoriaf@gmail.com

2. Professora do Curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: Um distúrbio comum que pode afetar qualquer indivíduo é o desvio de septo, sendo uma das causas mais comuns de congestão nasal na qual o procedimento mais realizado em otorrinolaringologia e cirurgia plástica facial é uma septoplastia. Este, é o procedimento cirúrgico feito para a correção do desvio. De acordo com o grau dessa obstrução, resulta em alterações estruturais e na qualidade de vida dos pacientes. A qualidade de vida se tornou cada vez mais importante para medir o impacto da doença na saúde e para avaliar a septoplastia. Existem diferentes técnicas e incisões para cirurgia, cada uma com vantagens e desvantagens. **Objetivos:** Avaliar como a septoplastia impacta na qualidade de vida dos pacientes com obstrução nasal secundária ao desvio de septo. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica simples, adequado para buscar consenso sobre as implicações da septoplastia em pacientes com obstrução nasal. Onde foram utilizadas plataformas para avaliar quais artigos se encaixavam e quais seriam excluídos de acordo com o objetivo do trabalho. **Resultados:** O septo nasal não é plano ao longo de sua estrutura, possui duas saliências, a primeira ao nível do corpo cavernoso e a segunda próxima à crista maxilar. Portanto, deformidades de qualquer tamanho nesta área podem causar algum grau de congestão nasal, que serão corrigidos pela cirurgia denominada septoplastia. **Conclusão:** Mas os dados sugerem que os efeitos pós-operatórios na qualidade de vida podem ser observados em um curto prazo de tempo após a cirurgia. **Descritores:** Desvio de septo; obstrução nasal; septoplastia.

ABSTRACT:

Introduction: A common disorder that can affect any individual is septum deviation, being one of the most common causes of nasal congestion in which the most performed procedure in otorhinolaryngology and facial plastic surgery is a septoplasty. This is the surgical procedure done to correct the deviation. According to the degree of this obstruction, it results in structural changes and in the quality of life of the patients. Quality of life has become increasingly important to measure the impact of the disease on health and to evaluate septoplasty. There are different techniques and incisions for surgery, each with advantages and disadvantages.

Aims: This is a simple literature review study, suitable to seek consensus on the implications of septoplasty in patients with nasal obstruction. Platforms were used to evaluate which articles fit and which were excluded according to the objective of the study. **Methods:** To evaluate how septoplasty impacts the quality of life of patients with nasal obstruction secondary to deviated septum. **Results:** The nasal septum is not flat throughout its structure, it has two protrusions, the first at the level of the corpus cavernosum and the second near the maxillary crest. Therefore, deformities of any size in this area can cause some degree of nasal congestion, which will be corrected by surgery called septoplasty. **Conclusion:** But the data suggest that postoperative effects on quality of life can be observed in a short period of time after surgery. **Keywords:** Septal deviation; nasal obstruction; septoplasty.

INTRODUÇÃO:

A cavidade nasal tem uma separação anatômica por uma estrutura chamada septo nasal, sendo ela osteocartilaginosa, direita e esquerda, se estendendo até as coanas nasais. O nariz tem função de respiração, filtro, aquecimento, umidificação, olfação, e aflui os ductos lacrimonasais e seios paranasais. Com isso, faz parte do recebimento e as eliminações de secreção desses. O septo nasal, colabora com a o fluxo aéreo laminar, fazendo com que, qualquer alteração em sua estrutura e ou conformação pode gerar graus diferentes de obstrução nasal. ¹

A obstrução (NO) é um distúrbio comum e que afeta todas as como raças e pode ser função de função nasal, paranasal ou retronasal.² Uma das causas comuns de congestão nasal é o mais desvio de septo, problema comum para a qual o procedimento mais realizado em otorrinolaringologia e cirurgia plástica facial é uma septoplastia. O septo nasal é formado por ossos (como a crista maxilar) e cartilagem que se estende até a parte mais caudal do septo nasal. ³ A gravidade varia de causa do ON. Com exceção da atresia nasal posterior concebida bilateralmente, esta condição não apresenta risco de vida. Os pacientes apresentam outros sintomas concomitantes. A ON é de importância social e econômica por ser um tratamento caro e muitas vezes indisponível para alguns pacientes. De acordo com o grau dessa obstrução, o ar passa a ser inspirado pela boca, levando a respiração bucal, que resulta em alterações na mucosa bucal, resultando em alterações nas mucosas e estruturas. ² Isso produz sintomas como dormir com a boca aberta, boca seca e sensação de queimação, mau hálito, faringite, ronco, tosse, dificuldades para respirar à noite, sono perturbado e, portanto, irritabilidade ao longo do dia. ⁴ O septo nasal é composto por um componente membranoso anterior, um componente cartilaginoso e um componente ósseo posterior (placa vertical do etmóide, crista nasal e vômer do palatino e da maxila). É limitado anterior e superiormente pelo osso nasal, inferiormente pela cartilagem lateral, superiormente pela lâmina cribiforme e processo frontonasal e posterior e superiormente pelo osso esfenóide. A superfície é coberta por mucopericôndrio e mucoperióstio. A inervação origina-se do nervo trigêmeo e é distribuído pelo nervo nasopalatino, que inerva a metade inferior posterior, o nervo pré-etmoidal, que inerva a metade superior anterior. É uma estrutura da linha média responsável por manter o nariz centrado. De anterior a posterior, pode ser dividido em três partes: parte de membrana parte

de cartilagem e parte de osso de acordo com sua composição. No entanto, quando significativamente desviado, pode levar a importantes problemas funcionais e estéticos.

OBJETIVOS:

Analisar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a septoplastia devido a obstrução nasal oriunda ao desvio de septo.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica simples, adequado para buscar consenso sobre as implicações da septoplastia em pacientes com obstrução nasal. A busca de artigos foi realizada nas bases: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed U.S National Library of Medicine, e Scientific Electronic Library Online (SciELO), por meio das palavras-chaves selecionadas segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “desvio de septo”, “obstrução nasal”, “septoplastia”. Também foi utilizado o Tratado de Otorrinolaringologia, Livro Werner Lippert Otorrinolaringologia.

Para seleção dos artigos foi realizada, primeiramente, uma leitura de resumos das publicações selecionadas com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão serão artigos sobre revisão sistemática, ensaios clínicos e observacionais que tenham em seu contexto a septoplastia relacionada a obstrução nasal. Já os critérios de exclusão serão septoplastia, obstrução nasal e desvio de septo.

Esses critérios foram definidos para que sejam minimizados possíveis vieses de interpretação dos dados. Foram incluídos artigos originais publicados entre 2011 e 2020 e oriundos de estudos em inglês, francês e português. Por meio disso, a amostra final foi constituída por quatorze artigos e um capítulo de livro. A avaliação dos artigos levou a leitura do estudo na íntegra e, em seguida, elaboração de quadros com os dados coletados com informações de cada pesquisa, a saber: autores/data/periódico, objetivo da pesquisa, tipo de estudo, aspectos metodológicos, principais resultados e conclusões.

RESULTADOS:

Estima-se algum terço da população apresentar grau de congestão nasal. Um desvio do septo nasal pode levar à gestão nasal e impactar na qualidade da vida do indivíduo.⁵

O desvio do septo nasal, localizado caudal ou anterior a ele, embora não seja o tipo mais comum, causa muitas queixas, incluindo obstrução da ponta nasal e estética. Por localizadas estão localizadas a área mais estreita da administração, a válvula nasal, mesmo um pequeno desvio anterior pode causar congestão nasal grave. O estudo de Grymer et al. Como as medidas iniciais e pós-operacionais nas operações tiveram um efeito muito maior na parte anterior, menor do que o desvio posterior.⁴ Os pacientes com esse tipo de assimetria são os mais beneficiados. Correção de alterações, satisfação após a septoplastia em sua revisão de longo prazo.⁶ Anatomicamente, o septo nasal não é plano ao longo de sua estrutura, possui duas saliências, a primeira ao nível do corpo

cavernoso e a segunda próxima à crista maxilar. Portanto, deformidades de qualquer tamanho nesta área podem causar algum grau de congestão nasal. Essas alterações anatômicas septais são classificadas pelo tipo de desvio e seu grau de desvio. Em relação aos tipos de viés do diafragma, existem seis tipos: viés “C”, viés “S”, viés de cauda, viés de crista, protrusão de esporão e viés híbrido. Quanto ao grau de desvio, existem três tipos: desvio de 1 grau (entre 0 e 33% de desvio da linha média, sem tocar nem na concha inferior). 2º grau (entre 34% e 66% em relação à linha média, atingindo o contato com a concha inferior). Terceiro grau (entre 67% e 100% em relação à linha média, então aqui o diafragma comprime a concha inferior).¹

Durante a fase pré-operatória, é muito importante que o médico explique claramente ao paciente a cirurgia a ser realizada, demonstre que a cirurgia é um meio de restabelecer a respiração nasal, além de evitar que o paciente desenvolva expectativas estéticas utópicas para a cirurgia . programa. Independentemente das suas instruções. ¹ A técnica cirúrgica será iniciada pela infiltração da mucosa nasal com anestésico local (ropivacaína a 2%) e solução de epinefrina na concentração de 1:100.000. Logo após, será feita uma incisão unilateral na parte mais anterior da mucosa septal. A incisão geralmente é feita no lado onde o septo está mais deslocado. Em seguida, foi realizada a separação da mucocartilagem deste lado com aspiração de separação, seguida da separação contralateral (Figura 1).

Em seguida, toda a secção anterior, incluindo o desvio, e uma porção da cartilagem posterior com extensão suficiente para ser feita a partir do enxerto para reconstrução da ponta nasal são removidos. A ponta superior e o dorso do nariz permanecem intactos.

Um enxerto do tipo “ pilar ” é construído a partir de cortes retirados do septo nasal, utilizando cortes sem deformidades. Deve ser retangular, com 0,5 a 1,0 cm de largura. A altura do enxerto é avaliada em cada caso e deve ter pelo menos a mesma altura da ponta nasal do paciente antes da cirurgia

Será criado um túnel entre a mucosa na região columelar, a partir da mesma incisão não penetrante na mucosa septal, por via retrógrada, para separar a panturrilha medial da cartilagem alar e com as dimensões necessárias para a colocação do enxerto. Serão utilizadas tesouras com ângulos opostos ou tesouras de íris curvas.

Da frente da columela são passados dois pontos com fio de náilon 3-0 dentro do túnel, no enxerto, depois pela parte interna do túnel e pela columela. Estes serão usados para desviar o enxerto no local exato e, em seguida, colocados no túnel entre a mucosa columelar para apoiar a ponta nasal. E será feita uma sutura transfixante com fio monocryl 5-0 para estabilização do enxerto.

Durante a avaliação e preparação para a cirurgia, é necessário discutir com o paciente todos os aspectos da cirurgia, resultados esperados, possíveis complicações e se o resultado da cirurgia justifica o reparo ou a possibilidade de reoperação.¹

DISCUSSÃO:

A qualidade de vida tornou-se uma métrica cada vez mais importante para medir o

impacto da doença na saúde e para avaliar a septoplastia. Hoje, a cirurgia estética do nariz é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados no mundo e, como tal, seus benefícios e suas técnicas têm sido amplamente estudados. Sabe-se que essa satisfação é influenciada por diversos aspectos relacionados aos resultados estéticos e funcionais do paciente.

Estudos envolvendo essas avaliações e questionários de sintomas estéticos e/ou funcionais têm usado principalmente os questionários Nasal Outcome Symptom Assessment (NOSE-p) e Rhinoplasty Outcome Assessment (ROE). O ROE é um questionário de seis perguntas que abrange os três domínios de qualidade de vida física, mental/emocional e social. Cada questão é apresentada em uma escala Likert de quatro pontos. A pontuação total é dividida por 24 e multiplicada por 100 para obter a pontuação final, numa escala de 0 a 100. 100 é o mais satisfeito e 0 o menos satisfeito. O questionário NOSE abrangeu cinco itens relacionados à gravidade da congestão nasal no mês anterior (congestão nasal ou sensação de nariz cheio; bloqueio ou obstrução nasal; dificuldade de respirar pelo nariz; dificuldade de dormir; e incapacidade de respirar o suficiente pelo nariz durante o exercício ou esforço). Cinco itens foram avaliados em uma escala Likert de cinco pontos. O valor total resultante é então multiplicado por 5 para produzir uma pontuação entre 0 e 100. Consequentemente, quanto maior a pontuação, maior a intensidade do problema de congestão nasal.⁷

Questionário de Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal (NOSE – Nasal Obstruction Symptom Evaluation).⁴

Ao longo do mês passado, até que ponto as seguintes condições representaram um problema para você?					
	Não foi um problema	Problema muito leve	Problema moderado	Um grande problema	Problema grave
Congestão nasal e nariz entupido	0	1	2	3	4
Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
Dificuldade de respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4

Este foi um estudo prospectivo que incluiu pacientes que deram consentimento livre e esclarecido autorizado pelo comitê de ética do hospital (número 51009815.0.0000.0096). O objetivo primário foi avaliar pacientes submetidos à septoplastia para fraturas bilaterais de cornetos inferiores em hospitais terciários no Brasil por desvio de septo sintomático com ou sem hipertrofia de cornetos inferiores em relação à melhora na qualidade de vida (QoL) da doença, medida pelo questionário NOSE. Os objetivos secundários incluíram avaliar a correlação entre os escores do questionário NOSE pré-operatório e as mudanças nos escores três meses após o estudo e identificar possíveis variáveis clínicas e epidemiológicas associadas aos resultados funcionais cirúrgicos.⁴

O desvio de septo nasal é comum tanto clínica quanto radiologicamente, e tem alta prevalência na população. Pacientes com obstrução nasal associada a DSN são frequentemente

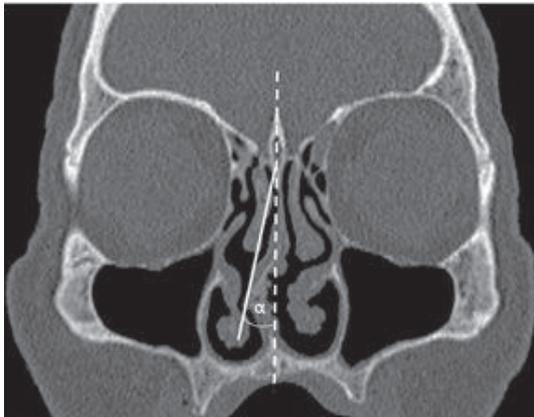
encaminhados para septoplastia.⁸ estudos avaliaram a resistência ao fluxo aéreo nasal em um modelo nasal experimental e observaram que a constrição da área valvar resultou em maior aumento da resistência ao fluxo aéreo do que a estenose da área valvar. cavidade nasal média. As alterações morfológicas observadas no septo nasal não devem levar diretamente à septoplastia. Além da congestão nasal, o desvio de septo às vezes é causa de epistaxe, sinusite e cefaleia devido ao contato com as estruturas da parede lateral do nariz. A apneia obstrutiva do sono também está associada. Uma avaliação médica completa é importante antes da cirurgia, por isso deve incluir ouvir os desejos do paciente, principalmente em relação à realização da rinoplastia, e conhecer as alterações anatômicas e funções nasais, por meio de uma boa rinoscopia anterior, endoscopia nasal, e tomografia computadorizada de cavidades paranasais. Também podem ser utilizados parâmetros como rinometria acústica, rinomanometria, porém não têm grande importância.⁸ A necessidade se deve a uma avaliação clínica importante. A realização de uma rinoscopia, e às vezes uma tomografia computadorizada completará a avaliação pré-operatória.⁹ Os procedimentos septais e cornetos inferiores são os procedimentos mais comuns e, embora sejam eficazes na maioria dos casos, às vezes é necessária a intervenção de outras estruturas nasais para corrigir adequadamente a obstrução. A opção para esses pacientes é a cirurgia, sendo a septoplastia, importante para restabelecer a patência nasal estática e dinâmica adequada.⁵ O termo septoplastia refere-se a um procedimento simples para marcar o septo, retirar parte dele ou realizar o septo nasal. Septalectomia. A submucosa do septo nasal é utilizada para rinoplastia. No entanto, na maioria dos casos, a cirurgia envolve identificar uma área específica de um septo desviado e fazer uma excisão específica. Nesta septoplastia endoscópica, existem várias vantagens como melhor visualização do campo, melhor iluminação e exposição da cavidade nasal. E, assim, diminuindo risco de lacerações da mucosa devido à dissecação limitada, conseqüentemente, o risco de perfuração permanente. Como esse procedimento é um dos mais realizados por otorrinolaringologistas, essa variedade endoscópica, menos invasiva e com ótima visualização, é uma alternativa atraente. Com menor risco de complicações também.⁸

Na avaliação tomográfica, observou-se A presença de SDN em imagens de TC foi documentada e classificada por radiologistas de cabeça e pescoço experientes. A classificação DSN é feita de acordo com o esquema de classificação Mladina. Resumidamente, os tipos 1 e 2 são desvios da porção anterior ou cartilaginosa do septo nasal na área da válvula nasal. O tipo 3 está localizado na cavidade nasal ao nível do corneto médio, semelhante à letra C. O tipo 4 é um septo hiperbólico, semelhante à letra S. A curvatura anterior geralmente está localizada na área da válvula nasal e a curvatura anterior geralmente está localizada na área da válvula nasal. A linha de curvatura posterior está localizada mais dentro da cavidade nasal. O tipo 5 está localizado no septo e contém esporões ósseos. O tipo 6 é paralelo à laje horizontal, com elevação de um lado e calhas do outro. O tipo 7 é uma combinação de dois ou mais dos itens acima.¹⁰

O grau máximo do ângulo NSD também é medido diretamente na estação de trabalho Siemens CT. Este ângulo foi medido na única parte da TC coronal onde o NSD é mais proeminente. Técnicas padrão de TC para medição do ângulo NSD foram aplicadas (abaixo). Simplificando, um ângulo é medido entre duas linhas de referência. A primeira linha da inserção do septo nasal na

crista maxilar e a junção da linha vertical com a lâmina cribiforme corresponde à linha média. A segunda linha se estende do ponto onde a linha vertical e a placa da peneira se cruzam até o ponto onde o SDN é mais proeminente. Para NSD hiperbólico (tipo 4), o valor mais alto de dois ou mais dos tipos acima é considerado.¹⁰

Figura 01: TC seios da face demonstrando a medição do Ângulo NSD: ¹⁰



A eficácia da septoplastia em adultos com desvio de septo é incerta, mas é a principal indicação para congestão nasal. ¹⁰ A septoplastia é mais eficaz do que o tratamento não cirúrgico da congestão nasal em adultos com desvio de septo.¹¹ A septoplastia é geralmente indicada por motivos clínicos. A escolha do procedimento cirúrgico intervém após a falha na abordagem clínica da obstrução nasal medicamentosa (corticosteróides tópicos, anti-histamínicos e descongestionantes). A eficácia das paredes divisórias para o tratamento de paredes divisórias de desvio na documentação permanece inconclusiva. Existem diferentes técnicas e incisões para cirurgia, cada uma com vantagens e desvantagens. O desvio de septo geralmente é corrigido cirurgicamente em procedimento aberto, com hemitransfixação da mucosa nasal anterior e descolamento da mucosa mucopericondral bilateralmente. A parte óssea e/ou cartilaginosa do septo envolvida no desvio é removida seletivamente. Recomenda-se usar no máximo lenços secos para garantir que as paredes fiquem alinhadas. Mas abordagens mais agressivas podem prejudicar procedimentos futuros e aumentar o risco de complicações após a cirurgia. Isso resultou nos técnicas mais modernas destinadas a manter a estrutura do diafragma tanto quanto possível.⁴ Os dados sugerem que os efeitos pós-operatórios na qualidade de vida podem ser observados por pelo menos três meses após a cirurgia, embora o benefício da cirurgia para fraturas de cornetos laterais inferiores possa ser observado após um mês. No entanto, pacientes fumantes e pacientes com história de trauma nasal, comorbidades pulmonares ou rinite concomitante apresentaram escores médios pré-operatórios relativamente mais baixos no questionário NOSE. Além do tabagismo, nenhuma outra característica clínica ou epidemiológica pareceu ter efeito sobre os resultados pós-operatórios. ⁵

A septoplastia por abordagem limitada (LAS) é projetada para limitar as estruturas nasais e evitar complicações para garantir uma respiração nasal adequada. É mostrado em casos selecionados de desvio septal. A abordagem minimamente invasiva respeita a mucosa nasal, requer menos dissecação e cicatriza melhor e mais rapidamente. No entanto, a melhora dos

sintomas nasais foi observada em pacientes submetidos à septoplastia, com ou sem ressecção concomitante de cornetos. Pacientes com e sem sintomas alérgicos apresentaram melhorias semelhantes na congestão nasal.¹² Este estudo sustenta a hipótese de que a septoplastia (com ou sem ressecção de cornetos) em adultos com obstrução nasal secundária a desvio de septo (com ou sem hipertrofia de cornetos inferiores) passa no questionário NOSE três meses após a cirurgia. A qualidade de vida avaliada produziu melhora. Não houve diferença entre mulheres e homens. Em todo o estudo bibliográfico sobre o tema, não foram publicados no Brasil estudos sobre a eficácia da septoplastia no tratamento da obstrução nasal secundária ao desvio de septo, apenas para avaliar a ressecção de cornetos. Existem outros questionários de qualidade de vida para avaliar o desconforto nasal, mas nenhum avalia especificamente a congestão nasal. Eles são o Chronic Sinusitis Survey (CSS), o Sinusite Disability Index (RSDI), o Middle Nasal Outcome Test (SNOT-20), o Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) e o Allergy Outcome Survey (AOS).¹⁴ Isso melhora significativamente a falta de ar, o que melhora o sono e a produtividade ao longo do dia. Por fim, este trabalho se justifica porque um desvio de septo, que muitas vezes causa congestão nasal e afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, é muito comum na população, por isso é importante. corneto inferior. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69,1%), com idade média de 37,5 anos. A resposta média do escore NOSE foi de 75 (IIQ=26) no pré-operatório e 10 (IIQ=20) no pós-operatório.

Conforme mostrado, houve uma melhora significativa no teste WILCOCON T entre os escores pré-operatórios e os escores de 3 meses de pós-operatório.

Figura 02: Correlação entre a pontuação pré operatória do questionário NOSE e sua melhora em três meses.¹⁴

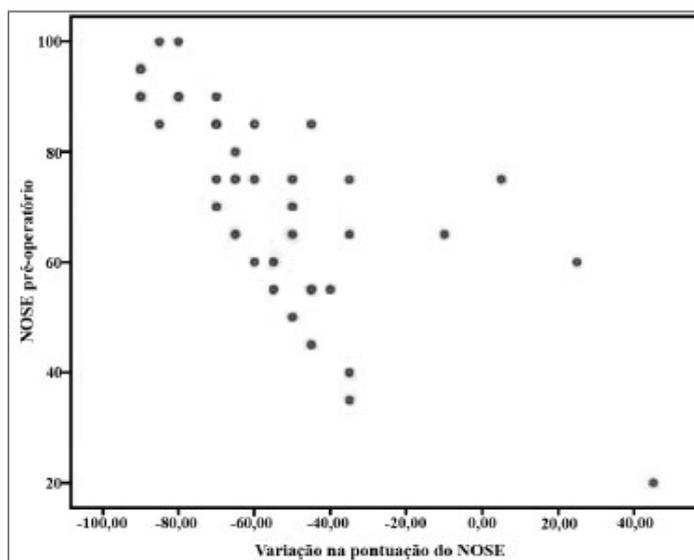


Figura 2. Correlação entre a pontuação pré-operatória no questionário NOSE e a melhora na pontuação após três meses ($r = 0,789, p < 0,001$).

Na Figura 2, a correlação entre o escore NOSE pré-operatório e o escore pós-operatório

foi de 0,15. A septoplastia é falada como uma cirurgia eletiva. Porém, ela pode atrapalhar na QV do indivíduo, mas, ele pode ter a opção de viver com este problema. O sucesso do procedimento depende da técnica utilizada pelo cirurgião e do entendimento do paciente sobre o procedimento, e uma das partes fundamentais neste momento é desenvolver uma boa relação médico-paciente para que o profissional possa transmitir uma sensação de segurança ao paciente. Explicar ao paciente, sempre de forma clara e fácil compreender os procedimentos a explicar para atingir os objetivos sugeridos e evitar criar falsas expectativas. Portanto, deve-se observar, que independente de técnicas diferentes, existe uma grande importância deste procedimento para uma maior dos pacientes com obstrução nasal.¹⁴

CONCLUSÃO:

Por meio desta pesquisa, foi possível identificar que existem técnicas diferentes para o procedimento de acordo com o médico que a escolherá. A septoplastia gera benefícios para pacientes com obstrução nasal devido ao desvio de septo, pois no procedimento será feita a correção do septo para uma melhora na qualidade de vida. Porém se faz necessário avaliar os benefícios para o paciente, de acordo com a indicação para a cirurgia por meio da clínica do mesmo, exames complementares, e suas comorbidades individuais. Assim, é possível observar que para aqueles em que a obstrução nasal causa impactos não só estéticos, mas na saúde e bem estar, a septoplastia é de grande relevância para uma melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Coelho JF, Araujo II de O, Ligeiro LP, Gonçalves MH, Bastos ASM, Portela RRL. Indicações de rinosseptoplastia: uma revisão integrativa. REAS [Internet]. 7ago.2021 [citado 15jul.2022];13(8):e8234. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8234>
2. Pinheiro SD, Freitas MR. Obstrução nasal. In: Campos CAH, Costa HOO. Tratado de Otorrinolaringologia. 3ª ed. São Paulo. ROC; 2017. 166-171.
3. Most SP, Rudy SF. Septoplasty: Basic and Advanced Techniques. Facial Plast Surg Clin North Am. 2017 May;25(2):161-169. doi: 10.1016/j.fsc.2016.12.002. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28340647.
4. Resende Lucas, Carmo Carolina do, Mocellin Leão, Pasinato Rogério, Mocellin Marcos. Qualidade de vida específica da doença após septoplastia e fratura bilateral de concha inferior em pacientes com obstrução nasal. Braz. j. otorrinolaringol. [Internet]. Outubro de 2018 [citado em 15 de julho de 2022] ; 84(5): 591-598. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942018000500591&lng=en.
5. Nazar RS, Cabrera NS, Naser AG. Septoplastia endoscópica. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 July 15] ; 73(3) : 288-294. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162013000300014&lng=en. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162013000300014>
6. Garcia LBS, Oliveira PW, Vidiga TA, Suguri VM, Santos RP, Gregório LC. Septoplastia caudal

- eficácia de uma técnica cirúrgica: resultados preliminares, 2011.

7. Oppermann PO, Rabaioli L, Feijó C, Pilati NP, Hrisomalos EN, Migliavacca RO, Lavinsky-Wolff M. Overall quality of life impact on candidates for septorhinoplasty according to the World Health Organization quality of life brief questionnaire (WHOQOL-Brief). *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Sep 14;S1808-8694(20)30145-2. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.07.015. Epub ahead of print. PMID: 32988785.
8. Janovic N, Janovic A, Milicic B, Djuric M. Relationship between nasal septum morphology and nasal obstruction symptom severity: computed tomography study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Oct 10;S1808-8694(20)30157-9. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.004. Epub ahead of print. PMID: 33132090.
9. Thomassin JM, Bardot J, Michel J, Radulesco T. Les septoplasties et gestes associés [Septoplasties and associated procedures]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2014 Dec;59(6):429-46. French. doi: 10.1016/j.anplas.2014.08.005. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25280625.
10. van Egmond MM, Rovers MM, Hendriks CT, van Heerbeek N. Effectiveness of septoplasty versus non-surgical management for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Nov 4;16:500. doi: 10.1186/s13063-015-1031-4. PMID: 26537948; PMCID: PMC4634847.
11. van Egmond MMHT, Rovers MM, Hannink G, Hendriks CTM, van Heerbeek N. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 27;394(10195):314-321. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30354-X. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31227374.
12. Brescia G, Bertinazzi M, Parrino D, Zanotti C, Barion U, Marioni G. Short- and mid-term results of limited approach septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;277(7):1961-1967. doi: 10.1007/s00405-020-05910-2. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170417.
13. Velasco LC, Arima LM, [Tiago RSL](#). Assessment of symptom improvement following nasal septoplasty with or without turbinectomy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [online]. 2011, v. 77, n. 5 [Acessado 15 Julho 2022], pp. 577-583. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1808-86942011000500007>>. Epub 17 Out 2011. ISSN 1808-8686. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942011000500007>.
14. Bezerra TFP, Stewart MG, Fornazieri MA, Pilan RRM, Pinna FR, Padua FGM, et al. Avaliação da qualidade de vida após septoplastia em pacientes com obstrução nasal. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [online]. 2012, v. 78, n. 3 [Acessado 15 Julho 2022], pp. 57-62. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000300011>>. Epub 12 Jun 2012. ISSN 1808-8686. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000300011>.

O MANEJO DA ANEMIA NO CONTEXTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

MANAGEMENT OF ANEMIA IN THE CONTEXT OF HEART FAILURE

Lucca E. F. C. L. Rosas¹; Carlos P. Nunes²

¹Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica na qual a presença concomitante de anemia é muito prevalente. Diferentes etiologias em conjunto propiciam a alta prevalência. A anemia na vigência de insuficiência cardíaca implica piores desenredos. Diversos tratamentos foram propostos para melhorar os desfechos sombrios, dentre eles o uso de Agentes estimulantes da eritropoiese, ferro oral e ferro endovenoso. **Objetivo** primário: Recomendar o melhor tratamento para a anemia na vigência de insuficiência cardíaca. Objetivos secundários: Analisar a prevalência da anemia na população portadora de insuficiência cardíaca. Descrever as causas da anemia no contexto de insuficiência cardíaca. Apresentar os possíveis efeitos colaterais das terapêuticas propostas. **Métodos:** Revisão bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo com levantamento na literatura dos anos de 2012 a 2022, na base de dados indexados MEDLINE/ PubMed (National Institutes of Health). Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: livros e documentos, artigos de pesquisa, diretrizes, estudos teóricos, de reflexão, revisões, meta-análises e relatos de experiência, sem restrições de idiomas e publicados no período de 2012 a 2022. Foram excluídos estudos cujo conteúdo não apresentasse pertinência com o tema proposto. **Resultados:** Foram obtidos 3.773 resultados. Foram obtidas 1.880 publicações, após a leitura do título de cada artigo foi realizada uma análise do conteúdo por um pesquisador independente. Mediante critérios de relação com a temática foram selecionadas 38 publicações para a análise do resumo. Após os critérios de relação com a temática foram selecionados 17 artigos para a formulação da presente revisão. **Conclusão:** A presente revisão constatou que o melhor regime terapêutico para a anemia na vigência de IC pesando os riscos e benefícios dos tratamentos propostos é o ferro endovenoso, principalmente quando a substância utilizada é carboximaltose férrica, que supera a utilização tanto de agentes estimulantes de eritropoiese quanto de ferro oral. **Descritores:** anemia; insuficiência cardíaca; tratamento

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is a clinical syndrome in which anemia is highly prevalent. Different reasons coincide to promote this high prevalence. Anemia in the presence of HF imply worsts outcomes. Many treatments have been proposed to improve the grim endings, including

erythropoiesis-stimulating agents, oral iron, and intravenous iron. **Aims:** To recommend the best treatment for anemia in heart failure. To analyze the prevalence of anemia in the population with HF. To Describe the causes of anemia in the context of cardiac function. To present the possible side effects of the therapeutic proposals. **Methods:** An exploratory and qualitative literature review with a survey in the literature for the years 2012 to 2022, indexed database MEDLINE/ PubMed (National Institutes of Health) was used. Selected inclusion articles were used: books and documents, research articles, guidelines, theoretical studies, meta-analysis, reviews, reflection and experience studies published in the period between the years of 2012 and 2022. Studies whose content was not relevant to the proposed theme were excluded. **Results:** 3,773 results were obtained. A total of 1,880 publications were carried out, after reading the title of each article, an analysis of the content was performed by an independent researcher. Upon reviewing the title in relation to the theme proposed, 38 essays were chosen for the analysis of the relation of the abstract to the theme proposed and 17 essays were chosen for the formulation of this article. **Conclusion:** This review found out that the best therapy for anemia within heart failure weighing the risks and benefits of all treatments analyzed previously, was the use of intravenous iron, especially ferric carboxymaltose, that outperforms both the use of erythropoiesis stimulating agents and oral iron. **Keywords:** anemia, heart failure; treatment

INTRODUÇÃO:

A insuficiência cardíaca atualmente é definida como uma síndrome clínica tipificada por sinais e sintomas característicos, tais como crepitações pulmonares e dispnéia. Estes são causados devido a anormalidades estruturais ou funcionais no coração que implicam em um débito cardíaco reduzido associado ou não às pressões intracardíacas elevadas, tanto em repouso quanto em situações de estresse. Adicionalmente, a anemia é definida de acordo com a Organização Mundial de Saúde através do seguinte critério: hemoglobina menor que 13 g/dL em homens e menor que 12 g/dL em mulheres. Por sua vez, a deficiência de ferro na IC é definida como níveis séricos de ferritina menores que 100 µg / L ou saturação de transferrina menor que 20% se o nível de ferritina estiver entre 100-299 µg / L. (1,2)

A anemia está presente em cerca de um terço dos portadores de insuficiência cardíaca como patologia de base. Quando esses pacientes são comparados com portadores de insuficiência cardíaca que não são anêmicos, observa-se que aqueles anêmicos são mais velhos, realizam menos exercício físico e tendem a ser do sexo feminino, bem como possuem concomitantemente outras comorbidades como diabetes mellitus, doença renal crônica ou insuficiência cardíaca severa com pior classe funcional. (2,3)

A anemia na insuficiência cardíaca é multifatorial, tendo em vista que há um estado inflamatório crônico que prejudica a adequada absorção de nutrientes, assim como, as lesões cardíacas intrínsecas à síndrome predis põem edema das paredes intestinais, o que diminui ainda mais a absorção. Outro motivo seria o fato do paciente portador de insuficiência cardíaca muitas vezes estar inserido num contexto de outras comorbidades sendo mantido sob esquemas

polifarmacológicos, o que pode afetar a medula óssea e atrapalhar a eritropoiese e assim contribuindo para a anemia e deficiência de ferro. (3,4)

Em Tel Aviv no final da década de 1990, cientistas foram os primeiros a tentar melhorar a qualidade de vida de pacientes portadores de IC utilizando em conjunto ferro endovenoso e eritropoetina. Diversos parâmetros como a hemoglobina, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e classe funcional apresentaram significativa melhora. Por outro lado, o ensaio RED-HF não obteve melhores desfechos cardiovasculares ao utilizar a darbepoetina em pacientes com insuficiência cardíaca e anemia, nesse ensaio também foi observada maior incidência de eventos tromboembólicos e acidente vascular encefálico isquêmico no grupo que fez uso de darbepoetina. Dessa maneira, o objetivo do tratamento da anemia na vigência de IC passou a corrigir a deficiência de ferro e não aumentar o valor da hemoglobina. (5)

Atualmente o tratamento da anemia e deficiência de ferro é realizado seguindo os preceitos da Sociedade Europeia de Cardiologia, que recomenda desde 2016 que a anemia em pacientes com IC sintomática, seja tratada com carboximaltose férrica endovenosa. Por sua vez, a terapêutica realizada por via oral revelou-se incapaz de reparar os depósitos de ferro, além de produzir efeitos gastrointestinais em cerca de 60% dos usuários. (6)

JUSTIFICATIVA:

Tendo em vista a elevada prevalência e incidência da anemia na vigência da síndrome de insuficiência cardíaca e também por suas graves repercussões clínicas e laboratoriais observadas quando o tratamento regular e adequado está ausente o presente estudo é justificado pela importância clínica e epidemiológica da anemia dentro do contexto da síndrome de insuficiência cardíaca.

OBJETIVOS:

Primário:

Recomendar o melhor tratamento para a anemia na vigência de insuficiência cardíaca.

Secundários:

1. Analisar a prevalência da anemia na população portadora de insuficiência cardíaca.
2. Descrever as causas da anemia no contexto de insuficiência cardíaca.
3. Apresentar os possíveis efeitos colaterais das terapêuticas propostas.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo configurada como um estudo observacional descritivo. O levantamento das informações foi realizado no período de três meses, de março de 2022 à junho do mesmo ano. Para tal estudo foram escolhidos artigos científicos publicados na base de dados do MEDLINE/PubMed® (National Library of Medicine). Foram utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: “anemia”, “heart failure” and “treatment”. Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa, diretrizes, estudos teóricos, de reflexão, revisões e relatos de experiência, assim como, livros e documentos,

ensaios clínicos, meta-análises, publicados no período de 2012 a 2022. Foram excluídos estudos cujo conteúdo não apresentasse pertinência com o tema proposto, não houve restrição por idioma durante a busca.

Foram obtidos 3797 resultados com a utilização dos descritores. Depois que os critérios de inclusão foram aplicados foi verificado a obtenção de 1.880 publicações. Como critério de seleção realizou-se uma análise do conteúdo por um pesquisador independente após a leitura do título foi efetuada uma pré-seleção e mediante critérios de relação com a temática foram escolhidos 38 artigos. Depois foi feita a leitura do resumo de cada artigo e também mediante critérios de relação com a temática proposta foram selecionadas 17 publicações para a formulação da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foi observado durante a pesquisa que a prevalência de anemia em pacientes portadores de insuficiência cardíaca varia entre 9 e 69,6%, dependendo da definição de anemia e população estudada. É visto que pacientes que não respondem ao adequado tratamento de insuficiência cardíaca são portadores de anemia concomitantemente em até 80% dos casos e é estimado que sua incidência aumente em 46% em território estadunidense. (7)

Também foi observado que a prevalência de anemia em pacientes estáveis com insuficiência cardíaca gira em torno de 30%, por outro lado esse número aumenta para em torno de 50% dos pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada, independente desses pacientes serem portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida. Dessa maneira fica evidente que a população acometida por IC possui maior prevalência de anemia quando comparada com a população geral, na qual a anemia acomete 10% dos indivíduos, podendo exceder os 20% se os indivíduos analisados tiverem 85 anos ou mais. Num estudo de coorte populacional proposto em 2003, que arrolou 12.065 doentes com insuficiência cardíaca em 138 localidades do estado de Alberta, no Canadá, a prevalência de anemia foi de quase 20%. Foram observados níveis de hemoglobina abaixo do normal, determinados pela Organização Mundial de Saúde, mais frequentemente no sexo feminino, em idosos e portadores de insuficiência renal. (3,8)

A etiologia da anemia inserida no contexto da insuficiência cardíaca é multifatorial, uma vez que diversos mecanismos sobrepostos foram elencados como possíveis causadores desta patologia. Dentre esses mecanismos coexistentes os mais destacados são: deficiência de ferro, inflamação crônica, doença renal crônica, hemodiluição e fármacos. Em menor grau, a deficiência de folato e vitamina B12 também contribuem para a anemia nesse contexto ao levarem a uma eritropoiese anormal. (9)

A deficiência de ferro é um dos mecanismos mais analisados na anemia dentro do quadro da insuficiência cardíaca, sendo amplamente prevalente na população portadora de insuficiência cardíaca como doença de base. Sua prevalência nessa população pode chegar a 66%, o que leva à tolerância reduzida ao exercício, piora clínica dos sinais e sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e até mesmo aumento na mortalidade. Pode ser relativa, quando as reservas corporais de

ferro estão em níveis normais ou aumentados, porém estão bloqueados, o que impede a chegada aos precursores da eritropoiese; como também pode ser absoluta, quando os níveis das reservas corporais do ferro estão gravemente reduzidos ou amplamente depletados. Tal deficiência de ferro é definida pela ferritina sérica menor que 100 microgramas por decilitro ou entre 100 e 300 microgramas por decilitro com a saturação de transferrina abaixo dos 20%. (10,11)

Um conjunto de motivos explica a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca, tais como diminuição no consumo de ferro exógeno, deficiências em seu armazenamento e subsequente perda do elemento. A diminuição do ferro adquirido pela alimentação pode ser decorrente não apenas de um consumo baixo de proteínas na dieta, como também de alterações no paladar induzidas pelo uso de fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca e outras comorbidades associadas, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina ou estatinas. É proposto que a diminuição na absorção de ferro ocorre devido ao edema crônico do aparelho gastrointestinal devido às alterações anatômicas e funcionais vigentes no músculo cardíaco insuficiente. Por último, a perda do nutriente ocorre devido a sangramentos intestinais, clínicos ou subclínicos, que decorrem da utilização de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes, usualmente presentes na polifarmácia utilizada pelo portador de insuficiência cardíaca. Tais sangramentos também devem levar à hipótese de cânceres gastrointestinais. (10)

Outro fator que contribui para o estabelecimento de anemia na ocorrência de insuficiência cardíaca é o regime de inflamação crônica no qual esse tipo de paciente se encontra. Tendo em vista que variadas citocinas inflamatórias, interleucina-6, proteína-C reativa assim como o fator de necrose tumoral alfa são encontrados com níveis séricos mais elevados do que o normal quando da vigência de insuficiência cardíaca. Portanto, fica evidente um padrão inversamente proporcional entre esses marcadores inflamatórios e os níveis de hemoglobina na corrente sanguínea. Essas substâncias suprimem a produção renal de eritropoetina, uma vez que ativam a transcrição de proteínas que debilitam a eritropoiese. Os efeitos deletérios dos marcadores inflamatórios não somente incidem sobre a liberação de eritropoietina como também sobre o progenitor eritróide de proliferação celular, localizado dentro da medula óssea. Por outro lado, nesse estudo também foi reportado que alguns pacientes possuíam eritropoietina muito elevada no sangue periférico, o que foi associado a desfechos mais lúgubres.(3)

Um estudo holandês corroborou com as informações supracitadas ao analisar as informações do ensaio clínico multicêntrico randomizado COACH. Foram avaliados 326 indivíduos e observou-se que 40% desses pacientes estavam anêmicos. Esses pacientes, além de mais velhos, também possuíam pior função renal e cardíaca. Adicionalmente, o grupo de pacientes anêmicos também possuíam níveis séricos mais elevados de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6). (12)

Além dessas explicações para a anemia quando da IC, a literatura presente também nos diz que esses pacientes sofrem com resistência à eritropoetina devido a já arrolada inflamação crônica. Tais pacientes cursam com o aumento desse hormônio, esse fato é um preditor de maus desfechos. Em pacientes portadores de IC é putativo dizer que o eixo renina-angiotensina-aldosterona está ativado em demasia, levando à retenção de sódio e água, o que culmina em hemodiluição. Também

cabe dizer que alguns dos fármacos envolvidos no tratamento da doença de base acabam por levar à anemia. Inibidores da enzima conversora de angiotensina inibem a hematopoiese através da N-acetil-seril-aspartil-sil-prolina e o carvedilol reduz a hemoglobina ao bloquear receptores beta-2 adrenérgicos. (13)

Tendo em vista corrigir a anemia na presença de insuficiência cardíaca, pesquisadores israelenses foram pioneiros ao iniciarem um tratamento com reposição de ferro venoso e utilização do hormônio eritropoetina, nos idos da década de 1990. Até o presente momento o ferro venoso é utilizado como terapia padrão, no entanto o uso da eritropoetina e suas versões sintéticas foram abandonados. Isso porque um grande ensaio clínico, multicêntrico internacional, randomizado com controle de placebo chamado RED-HF foi realizado para avaliar o uso dos agentes estimulantes de eritropoiese. Esse estudo avaliou a darbepoetina alfa, a versão sintética da eritropoetina para o tratamento de anemia na vigência de insuficiência cardíaca e avaliou pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerda menor ou igual a 40%, classe funcional pela New York Heart Association de II-IV, com hemoglobina entre 9 g/dl e 12 g/dl recebendo medicações para a doença de base conforme as diretrizes mais atualizadas. Esses pacientes foram acompanhados por mais de dois anos e o grupo que recebeu a darbepoetina apresentou maiores efeitos colaterais, como eventos tromboembólicos, sem ganhos cardiovasculares importantes. Além da injeção venosa de ferro e utilização de agentes estimulantes da eritropoiese, o uso ferro oral também foi uma terapia proposta.(5,14)

Uma revisão de literatura publicada em 2015 analisou todos os ensaios clínicos controlados e randomizados publicados em língua inglesa entre os anos de 1946 e 2014 sobre a utilização de agentes estimulantes de eritropoiese na vigência de anemia na insuficiência cardíaca sistólica. Neste artigo, foi observado que a despeito da melhora dos índices de hemoglobina, não foi possível dizer se tais substâncias melhoram desfechos clínicos devido aos dados conflitantes analisados. Vale ressaltar também os possíveis efeitos colaterais do uso dos agentes estimulantes de eritropoiese tais como hipertensão arterial, deficiência de ferro, aumento no risco de eventos tromboembólicos venosos, por exemplo a trombose venosa profunda, e acidente vascular encefálico, podendo levar à morte. (14)

No que diz respeito ao tratamento da anemia presente na insuficiência cardíaca dois ensaios clínicos randomizados foram realizados. O primeiro, chamado de IRON-HF estudou pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40%, classe funcional para insuficiência cardíaca da New York Heart Association II À IV, níveis séricos de hemoglobina entre 9g/dl e 12g/dl, saturação de transferrina menor que 20% e ferritina sérica menor que 500 µg/L. Esse foi um estudo duplo cego, randomizado, no qual os pacientes foram divididos em dois grupos. Um dos grupos, constituído por sete pacientes, recebeu sulfato ferroso oral e outro grupo, constituído por dez pacientes, recebeu terapia intravenosa com sacarose de ferro junto com placebo. Após três meses da terapêutica, o grupo que recebeu sacarose de ferro obteve maiores níveis de saturação de transferrina, ferritina e de volume oxigênio máximo; quando comparado com o grupo que recebeu terapêutica composta de ferro oral. O pequeno número de participantes nesse estudo implica que uma maior cautela seja aplicada na leitura desses dados. O segundo

estudo, chamado de IRONOUT- HF, também duplo cego, randomizado e com grupo controle placebo, ofertou aos pacientes de 12 em 12 horas por 16 semanas 150 mg de ferro polissacarídeo. Ao final do estudo a terapia oral não obteve nenhum desfecho clínico favorável significativo, assim como também não influenciou nos níveis de armazenamento de ferro. Esse estudo leva a crer que a via de administração do ferro é o verdadeiro diferencial que leva a desfechos clínicos favoráveis no manejo da anemia em pacientes com insuficiência cardíaca. (15)

O ensaio cego único, multicêntrico, randomizado FERRIC HF analisou 35 paciente com IC e deficiência de ferro. Esses pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo recebeu Ferro endovenoso por 16 semanas, o segundo grupo não recebeu tratamento. O primeiro grupo obteve melhora na capacidade de exercício físico e redução nos sintomas, tais ganhos foram mais exacerbados em pacientes anêmicos. Também houve aumento de volume de oxigênio máximo. Outro estudo, chamado FAIR-HF, multicêntrico, randomizado, duplo cego e fase III de controle-placebo, foi realizado em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro utilizando carboximaltose férrica no grupo terapêutico. Pacientes que utilizaram tal medicação apresentaram melhoras na classificação funcional da insuficiência cardíaca de acordo com a New York Heart Association e também melhoras na distância percorrida durante o teste de seis minutos. No entanto, não ocorreram diferenças no que diz respeito à mortalidade ou eventos adversos quando comparados os grupos que recebeu carboximaltose férrica e o que não recebeu. Esses efeitos positivos foram assegurados por um estudo posterior, o CONFIRM-HF, elaborado seguindo as mesmas características do estudo anterior avaliando dados de segurança e eficácia no longo prazo. Além dos já mencionados ganhos em qualidade de vida também se observou redução nas internações hospitalares no grupo que recebeu a medicação. (16)

Durante o sub-estudo do ensaio clínico BIostat-CHF, que abordou pacientes em regime hospitalar e internados por insuficiência cardíaca foi encontrado que a deficiência de ferro estava presente em quase 62% dos pacientes. Também se observou que havia maior prevalência desse achado nas pacientes do sexo feminino. Em mulheres a prevalência de deficiência de ferro foi visualizada em 71,1% das participantes, enquanto nos homens esse número foi menor, de cerca de 58,3%. Adicionalmente, a deficiência do ferro foi muito correlacionada com menor ingestão de proteínas na dieta, doença renal crônica, menores níveis de hemoglobina sérica, maiores níveis séricos de proteína C-reativa, utilização de antiplaquetários inibidores do P2Y12 e também menores níveis de albumina sérica. Esses achados foram arrolados como fatores independentes para um pior prognóstico e portanto, piores desfechos clínicos.

Tendo em vista tais resultados as diretrizes atuais da Sociedade Européia de Cardiologia recomendam o uso intravenoso com sacarose de ferro para tratar deficiência de ferro e anemia em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. O regime venoso é preferível ao oral por além de ser mais efetivo em repor os armazéns corporais de ferro também ser mais bem tolerado, uma vez que o regime oral de reposição de ferro implica em metade dos pacientes passarem por náuseas e vômitos. Quando do regime venoso apenas hipersensibilidade aos componentes foi citado como contra-indicação ao seu uso. (17)

CONCLUSÃO:

Diante do exposto é visto que a anemia é uma comorbidade muito prevalente na ocorrência de insuficiência cardíaca podendo chegar a acometer até mesmo dois terços dos pacientes, a depender da população estudada e da definição de anemia. Tal prevalência é devido às múltiplas etiologias que de maneira sinérgica acometem a população portadora de insuficiência cardíaca e culminam na instalação de uma síndrome anêmica.

Dentre as principais etiologias que levam a redução nos níveis de hemoglobina, pode-se citar a deficiência de ferro, outras deficiências nutricionais, inflamação crônica, diminuição da eritropoiese, doença renal crônica, uso de fármacos e hemodiluição. Esses fatores podem desencadear piores desfechos clínicos, tais como a redução da qualidade de vida do paciente, bem como redução na expectativa de vida

Dessa maneira, a instituição do melhor tratamento disponível para a correção da anemia é essencial. As evidências apresentadas nesse estudo levam a crer que a melhor terapêutica para a correção da anemia na vigência de insuficiência cardíaca é a utilização de um regime de ferro endovenoso, principalmente carboximaltose férrica, tanto em pacientes localizados em contexto hospitalar, quanto em pacientes localizados em contexto ambulatorial.

Tal ilação se deve ao fato da utilização de ferro endovenoso nos pacientes ter produzido os melhores desfechos clínicos produzindo menores efeitos colaterais. Uma vez que, o uso de agentes estimulantes de eritropoiese, além de não melhorar de maneira significativa os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes, também produz mais efeitos adversos desastrosos como o acidente vascular encefálico. Apesar de ser mais barato, o ferro oral quando submetido a maiores estudos se mostrou inferior. Não provou melhorar desfechos clínicos e nem qualidade de vida, assim como produziu efeitos colaterais gastrointestinais em até metade dos pacientes analisados.

REFERÊNCIAS:

- 1- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- 2- Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, Yeşilbursa D, Yıldırım N, Yılmaz MB. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Mar;45(Suppl 2):1-38. English. doi: 10.5543/tkda.2017.79584.
- 3-Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
- 4 - De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency

- anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017 Jul;42:16-23. doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.018.
- 5 - Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2007-2011. doi: 10.1002/ehf2.12797.
- 6 - McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Pohjantähti-Maaroos H, Taylor J, Comin-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2018 Dec;20(12):1664-1672. doi: 10.1002/ejhf.1305.
- 7 - Sîrbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, Sorodoc L. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J Cardiol.* 2018 Jul;20(1):52-59. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634.
- 8 - Gil VM, Ferreira JS. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2014 Jan;33(1):39-44. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2013.06.003.
- 9 - Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography.* 2019 Mar;36(3):585-594. doi: 10.1111/echo.14271.
- 10 - Beladan CC, Botezatu SB. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin.* 2021 Apr;17(2):195-206. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.002.
- 11 - Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, Oudit GY. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Jul 1;1865(7):1925-1937. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.030.
- 12 - Kleijn L, Belonje AM, Voors AA, De Boer RA, Jaarsma T, Ghosh S, Kim J, Hillege HL, Van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure. *Heart.* 2012 Aug;98(16):1237-41. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301954.
- 13 -Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail.* 2018 Mar;6(3):201-208. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.023.
- 14 - Lindquist DE, Cruz JL, Brown JN. Use of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with systolic heart failure. *J Cardiovasc PharmacolTher.* 2015 Jan;20(1):59-65. doi: 10.1177/1074248414541841.
- 15 - Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):2368-2379. doi: 10.1002/ehf2.13265
- 16- Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, Javidroozi M, Hohmuth B, Bisbe E, Gross I, Shander A. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol.* 2017 Jan;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595.
- 17- Pezel T, Audureau E, Mansourati J, Baudry G, Ben Driss A, Durup F, Fertin M, Godreuil C, Jeanneteau J, Kloeckner M, Koukou F, Kesri-Tartière L, Laperche T, Roubille F, Cohen-Solal A, Damy T. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1509-1521. doi: 10.1002/ehf2.13245.

VACINA DE ADENOVÍRUS RECOMBINANTE CONTRA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RECOMBINANT ADENOVIRUS VACCINE AGAINST COVID-19: A REVIEW OF THE LITERATURE

Vitor R. A. Ganem¹; Ana Paula V. S. Esteves²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO; ²Docente Titular do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A concentração de esforços para avanço na pesquisa de métodos de tratamento e prevenção em relação à Covid-19 é de extrema importância à saúde pública. Com base nisso, de caráter emergencial foram desenvolvidas inúmeras vacinas com tecnologia avançada, dentre essas a farmacêutica AstraZeneca desenvolveu àquela com adenovírus recombinante para prevenir os casos graves e a disseminação da doenças. **Objetivo:** Assim, o objetivo do estudo foi de elucidar sobre o uso da vacina de adenovírus recombinante contra o COVID-19 no combate à pandemia. **Métodos:** Inicialmente, a metodologia empregada foi a revisão de literatura à respeito da vacina de adenovírus recombinante e os mecanismos fisiopatológicos da COVID-19. Foi realizada busca nas bases de dados do PubMed e Scielo, utilizando os descritores “SARS-CoV2”, “Astrazeneca e “Vacina contra COVID-19”, onde foram encontrados 30 artigos sobre o tema, publicados entre os anos de 2020 a 2022, porém apenas 15 foram selecionados para a realização deste trabalho. **Resultados:** Estudos clínicos realizados no Reino Unido, África do Sul e Brasil, em adultos de 18 anos ou mais, mostraram que a vacina é segura e eficaz, porém seria necessária uma segunda dose de reforço para que seja garantida a imunidade. Ademais foram observados uma série de efeitos adversos que podem ou não ocorrer após a administração da vacina, sendo classificados pela sua recorrência. Os mais comuns são: cefaleia, náuseas, mialgia, artralgia, fadiga, febre, calafrios, além de aumento da sensibilidade, dor e calor no local da injeção. **Conclusão:** Desse modo, foi possível observar que apesar dos efeitos adversos e contraindicações existem em relação à vacina, ainda assim seu custo benefício é maior à saúde pública. **Descritores:** SARS-CoV-2; AstraZeneca; Vacinas contra COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: The concentration of efforts to advance research into treatment and prevention methods in relation to Covid-19 is of paramount importance to public health. Based on this, numerous vaccines have been developed with advanced technology, among which the pharmaceutical company AstraZeneca has developed one with recombinant adenovirus to prevent severe cases

and the spread of the disease. **Objective:** Thus, the aim of this study was to elucidate the use of the recombinant adenovirus vaccine against COVID-19 to combat the pandemic. **Methods:** Initially, the methodology employed was the literature review about the recombinant adenovirus vaccine and the pathophysiological mechanisms of COVID-19. A search was performed in PubMed and Scielo databases, using the keywords “SARS-CoV2”, ”Astrazeneca” and “COVID-19 Vaccines”, where 30 articles were found, published between the years of 2020 to 2022, but only 15 were selected for this article. **Results:** Clinical studies carried out in the United Kingdom, South Africa and Brazil, in adults aged 18 years and over, showed that the vaccine is safe and effective, but a second booster dose would be necessary to guarantee immunity. In addition, a series of adverse effects that may or may not occur after the administration of the vaccine were observed, being classified by their recurrence. The most common are: headache, nausea, myalgia, arthralgia, fatigue, fever, chills, in addition to increased sensitivity, pain and heat at the injection site. **Conclusion:** Thus, it was possible to observe that despite the adverse effects and contraindications that exist in relation to the vaccine, even so its cost-benefit is greater to public health. **Keywords:** SARS-CoV-2; AstraZeneca; COVID-19 Vaccines.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus ou COVID-19 é uma doença infectocontagiosa que acarreta problemas respiratórios. Este quadro patológico é causado por um vírus de RNA, o SARS-CoV-2, conhecido como novo coronavírus, cuja pandemia foi declarada em março de 2020. Esse patógeno tem como alvo primário o trato respiratório humano, responsável pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que induz, em alguns casos, a uma condição respiratória crítica, requerendo manejo em centro de terapia intensiva^{1,2}.

A pandemia teve início na província de Wuhan, na China a partir de uma epidemia de casos. Essa doença afetou diversos países tornando-se um problema de saúde pública internacional além de impactar a economia mundial. Desse modo, segundo a OMS foi necessário adotar de forma imediata medidas sanitárias com o intuito de mitigar a rápida disseminação do COVID-19. Sob esse viés, medidas como o isolamento social, uso de máscaras, testagem em massa, lavagem das mãos, restrições e fechamentos de fronteiras foram adotados de caráter de urgências para amenizar a expansão da patologia³.

O novo coronavírus atingiu uma importância global, o que incentivou a busca por soluções em todo o mundo. Todo esforço culminou em diversas vacinas em pesquisa em um curto período de tempo, que ajudaram a combater a pandemia. Seus benefícios dizem respeito não só ao impedimento de contrair a doença, mas reduzir a transmissibilidade e reduzir a taxa de prognósticos moderados e graves⁴.

Os indivíduos com menos de 18 anos representam menos de 2% dos casos confirmados, enquanto dados epidemiológicos da China indicam que, independentemente da idade, os homens correm maior risco de desenvolver COVID-19 grave em comparação com as mulheres. Dessa maneira, a doença acometeu as pessoas independente do sexo, faixa etária ou condição social,

tornando-se necessário o desenvolvimento de vacinas com tecnologias avançadas e de caráter emergencial⁵.

OBJETIVO

Objetivo Primário

Elucidar sobre o uso da vacina de adenovírus recombinante contra o COVID-19 no combate à pandemia.

Objetivo Secundário

- Abordar as características do COVID-19 e os impactos à nível mundial.
- Discutir os benefícios e os possíveis efeitos adversos da vacina de adenovírus recombinante contra o COVID-19.

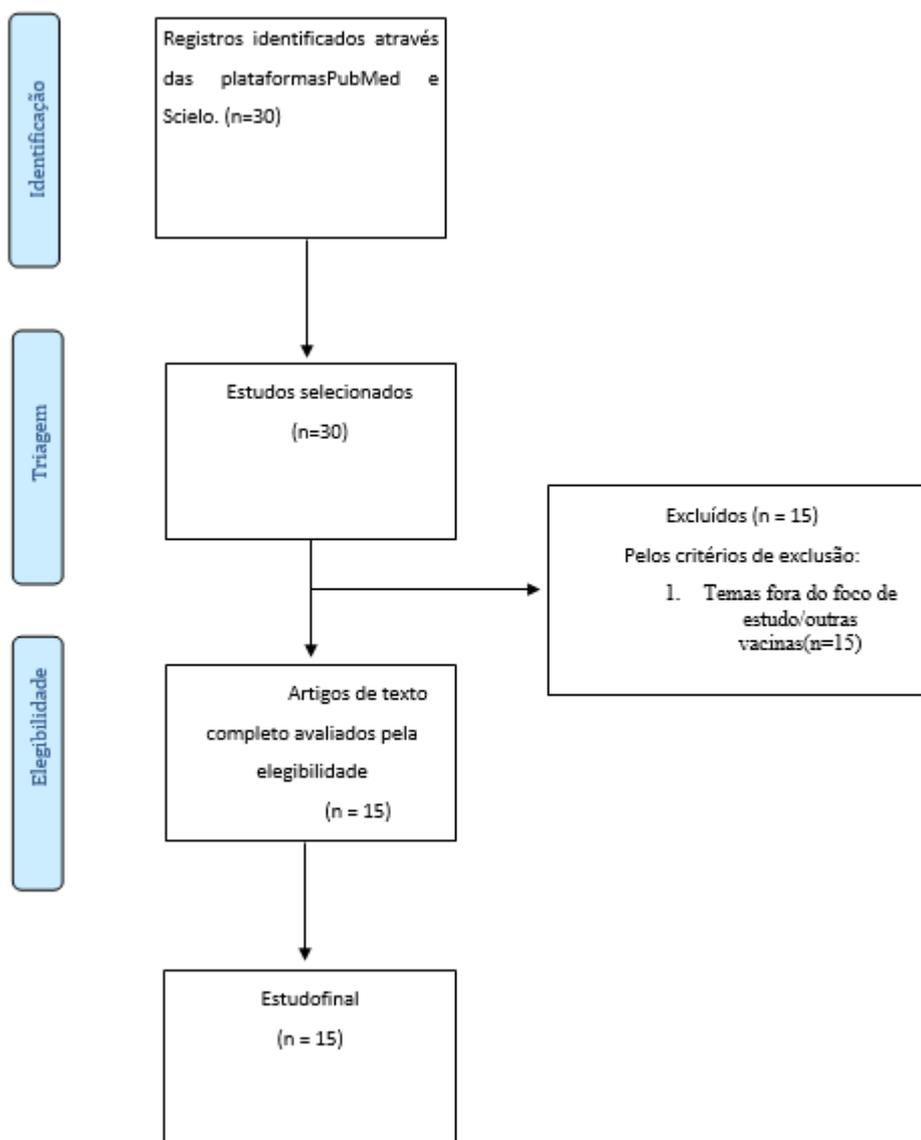
MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão integrativa de caráter qualitativo com abordagem descritiva, envolvendo a análise da pandemia do COVID-19 e os efeitos do uso da vacina de adenovírus recombinante contra COVID-19.

Inicialmente, a busca dos artigos científicos foi realizada com base em palavras-chave dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), tais como “vacina contra COVID-19”, “COVID-19” e “AstraZeneca”, nas bases de dados do PubMed e Scielo. Em relação à seleção dos periódicos, foram analisados 30 artigos científicos, mas somente 15 foram explorados para o estudo em questão, vale destacar que entre estes, foram selecionados aqueles com maior relevância aos objetivos buscados. Com isso, a análise dos periódicos foi realizada com base no título e no resumo dos trabalhos a fim de explorar apenas àqueles que relatassem sobre as características do COVID-19 e a expansão da doença a nível mundial, bem como os benefícios da vacinação com aquelas fabricadas pela AstraZeneca a fim de conter a pandemia.

Sob esse viés, foram coletados estudos nacionais e internacionais em que os critérios de inclusão estipulados foram artigos científicos publicados entre o período de 2020 e 2022, nos idiomas em inglês e português que contemplassem sobre as características fisiopatológicas e morfológicas do COVID-19, além dos efeitos benéficos da vacina de adenovírus recombinante frente à pandemia. Enquanto que o critério de exclusão foi de não utilizar periódicos que abordassem especificamente sobre outras vacinas que não à de adenovírus recombinante.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



RESULTADO E DISCUSSÃO

A expansão do movimento antivacina, uma ideologia sem fundamento científico, alcançou ascendência mundial. No cenário da pandemia do SARS-CoV-2 o movimento contra as vacinas é ainda mais preocupante, tendo em vista a desconfiança populacional da tecnologia usada no desenvolvimento da vacina, da agilidade no processo de descoberta do imunizante e, principalmente, quanto à eficácia da vacina contra o novo coronavírus, impactando a adesão à vacina, a cobertura vacinal, conseqüentemente, à saúde pública⁶.

Sob essa perspectiva, com a pandemia ficou evidente a necessidade do desenvolvimento de múltiplas vacinas contra o SARS-CoV-2 para o controle do número de casos ao longo da pandemia⁷. Isso porque, a vacina é a principal via de prevenção contra a transmissão e o surgimento de novos casos do novo coronavírus, em que quanto maior a cobertura vacinal, melhor será o controle da disseminação do vírus na população. Assim, para mitigar a baixa adesão à vacina é essencial

que profissionais de saúde realizem a educação em saúde para promover a conscientização da importância do imunizante à saúde⁸.

Ademais, é necessária a investigação de possíveis reações adversas após a administração de vacinas de adenovírus recombinantes contra o Covid-19, de forma que os profissionais da saúde possam orientar e conscientizar a população. Dessa maneira, enfraquecendo o compartilhamento de informações sem fundamento científico e possibilitando adesão e a cobertura vacinal. Além disso, o prolongamento de medidas não farmacológicas permite aos profissionais da área da saúde tempo para adquirir conhecimento a respeito da fisiopatologia da doença e como manejá-la, assim como desenvolver novos fármacos e vacinas, além de evitar o fenômeno das ondas, responsáveis por um rápido aumento de casos, sobrecarregando o sistema de saúde. Visando o aprofundamento das informações sobre as vacinas, principalmente aquelas advindas de adenovírus, estudos vão além da eficácia média, com informações referentes a diferentes períodos de tempo e doses^{4,7}.

Fisiopatologias e manifestações clínicas do covid-19

O vírus conhecido como COVID-19 pertence à família Coronaviridae, esse possui material genético RNA de fita simples e a principal forma de transmissão viral é através de gotículas respiratórias infectadas, em que pode ocorrer por contato direto ou indireto da mucosa nasal, conjuntiva ou oral^{9,10}.

Sob esse viés, os receptores alvo do hospedeiro são principalmente encontrados no epitélio do trato respiratório humano, o que inclui a orofaringe e as vias aéreas superiores. No entanto, a conjuntiva e o trato gastrointestinal também são suscetíveis à infecção e podem servir como vias de transmissão⁹.

Em relação à morfologia viral e seus mecanismo fisiopatológico, o vírus é composto por um envelope viral do SARS-CoV-2 revestido por um glicoproteína spike(S), um envelope (E) e membrana (M). A invasão e a interação com o receptor da células hospedeira ocorrem por meio da proteína S, sendo essa etapa a responsável por promover o início do processo de infecção, bem como a relação com a interação vírus-célula hospedeira por meio do seu receptor-alvo, a enzima conversora de angiotensina 2 (AngiotensinConvertingEnzyme 2 - ACE2)^{11,12}.

Posteriormente, ocorre o processo de downregulation da expressão destes receptores ACE2, devido ao fato de ocupar o seu sítio de ligação ou pela destruição da célula invadida. Consequentemente, há a ativação exacerbada da Angiotensina II devido há um déficit na ação do mecanismo contrarregulador da ACE2^{3,13}.

Ademais, a infecção pelo COVID-19 pode afetar o olfato e o paladar induzindo à anosmia e ageusia devido a um dano transitório às células do epitélio olfatório e ao nervo olfatório. Enquanto outros sintomas, gastrointestinais, pulmonares e cardiovasculares, por exemplo, ocorrem devido à alta expressão dos receptores ACE2 em diferentes tecidos, estando presentes nas células alveolares tipo II (AT2), orais, esofágicas, células epiteliais ileais, células do miocárdio, células do túbulo proximal dos rins, endotélio dos vasos sanguíneos, bem como células uroteliais da bexiga. Em decorrência a essa alta distribuição dos receptores ACE2, a Covid-19 pode levar a complicações em variados sistemas do corpo humano^{9,1}.

Ainda, a infecção viral pelo COVID-19 pode comprometer de forma específica o sistema

hemostático acarretando em sequelas. De acordo com a literatura, paciente hospitalizados com agravamento da doença podem evoluir ao estado de hipercoagulabilidade, em que há a redução do número de plaquetas, dos níveis de D dímero elevados, alteração no tempo de protrombina prolongado (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e níveis diminuídos de antitrombina (AT)¹⁴.

Análise da tecnologia da vacina de adenovírus recombinante

A vacina ChAdOx nCoV-19, mais conhecida pelo nome de seus desenvolvedores e produtores: a Universidade de Oxford e a farmacêutica AstraZeneca (Oxford– AstraZeneca), é produzida utilizando o modelo de vetor viral. No Brasil, tem-se a parceria de produção com o instituto FioCruz. Em relação ao mecanismo de ação, a vacina Oxford–AstraZeneca é composta por um único vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação, que expressa a glicoproteína S do SARS CoV-2. Após a administração, essa glicoproteína é expressa no local estimulando os anticorpos neutralizantes e a resposta imune celular¹⁵.

Dessa maneira, a vacina foi submetida a uma série de pesquisas e ensaios clínicos a fim de verificar o potencial de benefícios à população. Inicialmente foram submetidas a 4 ensaios clínicos randomizados em 3 países distintos, sendo o Reino Unido, África do Sul e Brasil, de modo que os estudos apontaram a segurança e eficácia dessa vacina em adultos com 18 anos ou mais. Após os resultados da fase 1 concluiu-se que seria necessária uma dose de reforço 28 dias após a primeira dose. No entanto, considerando a restrição logística, o intervalo entre a dose 1 e a dose 2 variou de 3 a 28 semanas^{15,10}.

Segundo Knoll e Wonodi (2021), foram obtidos resultados provisórios no Reino Unido e no Brasil que revelaram, aproximadamente, em 4 meses de acompanhamento de 11.636 participantes (18-55 anos) nenhuma admissão hospitalar por COVID ocorreu nos participantes que receberam essa vacina, enquanto no grupo controle 10 participantes foram ao hospital por conta do vírus¹⁵.

Ademais, para a ChAdOx1 nCoV-19 obtêm-se uma resposta imune e celular robusta após duas doses, em que o adenovírus não replicante expressa a proteína Spike (S) do SARS-CoV-2, promovendo o estímulo nas células B, criando anticorpos neutralizantes a proteína S. A proteína S está contida na membrana do vírus, utilizada para infectar a célula, através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). O pico de células T ocorreram no 14º dia após a aplicação, enquanto que a resposta de IgG no 28º dia, sendo reforçadas na segunda dose. Os anticorpos neutralizantes já estão presentes na maioria da população estudada na primeira dose, aumentando sua taxa na segunda dose e havendo a manutenção na dose de reforço. A vacina da Astrazeneca apresentou imunidade em relação às variantes¹².

Além disso, o estudo da vacina também visou verificar as possíveis contraindicação e reações adversas. Em relação às contraindicações foram notórios casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da vacina covid-19 (recombinante), pacientes que sofreram trombose venosa e/ou arterial importante em combinação com trombocitopenia após vacinação com qualquer vacina para a COVID-19^{15,10}.

Enquanto que as reações adversas da vacinação podem ser divididas quanto à frequência,

sendo as mais comuns a cefaléia, náusea, mialgia, artralgia, sensibilidade no local de injeção, dor no local de injeção, sensação de calor no local de injeção, prurido no local de injeção, equimose no local de injeção, fadiga, mal-estar, febre, calafrios; e menos comuns ou iatrogênicas as manifestações como a hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária, dor abdominal, tontura, sonolência, redução do apetite, linfadenopatia^{15,10} (Tabela 1).

Tabela 1. Eventos adversos mais comuns associado à vacina de adenovírus recombinante da Astrazeneca.

Vacina contra COVID-19 (Astrazeneca)	
Classificação EA*	Eventos Adversos
Muito comum	Sensibilidade, dor, Sensação de calor, Coceira ou Hematoma (manchas roxas) onde a injeção é administrada, Sensação de indisposição de forma geral, Sensação de cansaço (fadiga), Calafrio ou sensação febril, Dor de cabeça, Enjoos (náusea), Dor na articulação ou dor muscular
Comum	Inchaço, vermelhidão ou um caroço no local da injeção, Febre, Enjoos (vômitos) ou diarreia, Dor nas pernas ou braços, Sintomas semelhantes aos de um resfriado como febre acima de 38 °C, Dor de garganta, Coriza (nariz escorrendo), Tosse e Calafrios.
Incomum	Sonolência ou sensação de tontura, Diminuição do apetite, Dor abdominal, Linfonodos (ínguas) aumentados, Sudorese excessiva, Coceira na pele, Erupção na pele e Espasmos musculares
Raro	Paralisia facial
Muito raro	Coágulos sanguíneos importantes em combinação com níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia) foram observados com uma frequência inferior a 1 em 100.000 indivíduos vacinados. Plaquetas sanguíneas baixas (trombocitopenia)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Reação alérgica grave (anafilaxia), Inchaços graves nos lábios, face, boca e garganta (que pode causar dificuldade em engolir ou respirar), e Trombocitopenia imune

*EA: Evento adverso. FONTE: KNOLL e WONODI, 2021.

Análise da ocorrência de trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina de adenovírus recombinante

Quanto às reações adversas (RA) oriundas ao uso da vacina de adenovírus recombinantes (Janssen e Astrazeneca), sabe-se que a trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina (VITT) é uma das mais comuns. Nesse sentido, essa RA pode ocorrer cerca de 5 a 30 dias após

a imunização é uma síndrome que se caracteriza por mimetizar à trombocitopenia induzida por heparina (TIH), no entanto sem que ocorra a pré-exposição. Dessa maneira, o mecanismo de ação responsável por esta síndrome rara ocorre a partir da ação de anticorpos contra o antígeno do fator plaquetário 4 (PF4), por meio de interações eletrostáticas entre o PF4 e o adenovírus. O PF4 é quimiocinatetramérica CXCL4 e encontra-se no grânulo alfa das plaquetas ligando-se por afinidade a poliânions de cargas negativas, como heparina e moléculas de DNA, como às derivadas de patógenos. Ao ocorrer a polarização, há a ligação com o receptor FC das plaquetas, o que leva a ativação da cascata pró-trombótica ao VITT^{10,13}.

A VITT não possui mecanismo de ação completamente elucidado. Uma das hipóteses relaciona ligação do DNA viral livre na vacina interagindo com PF4 formando um imunocomplexo com anticorpos imunoglobulina G (IgG) ativador de plaquetas. Este complexo então se liga aos receptores plaquetários FcR γ IIA e causa ativação plaquetária e formação de micropartículas plaquetárias. Essas micropartículas iniciam a formação de coágulos sanguíneos e induzem uma cascata pró-trombótica, que conseqüentemente diminui a contagem de plaquetas e causa trombocitopenia. Além disso, o sistema retículo-endotelial, particularmente o baço, remove as plaquetas revestidas de anticorpos e agrava a trombocitopenia¹⁰.

CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado foi possível inferir que a vacina de adenovírus recombinante desenvolvida pela a Universidade de Oxford e a farmacêutica AstraZeneca (Oxford– AstraZeneca) fora aprovada pela ANVISA devido à eficácia comprovada em adultos em diversas faixas etárias, exceto grávidas. Nesse grupo específico o Ministério da Saúde orienta a utilização dos imunizantes da Pfizer e Coronavac por não possuírem vetor viral.

Ainda, verificou-se com a busca ativa de literaturas, pesquisas científicas que revelaram achados clínicos e laboratoriais, como a trombocitopenia trombótica imune induzida por vacinas de adenovírus recombinante contra a COVID-19 que acarretam em efeitos adversos relacionados ao sistema hemostático preocupante após a vacinação. Mais de um terço das vacinas aplicadas no Brasil são da farmacêutica Astrazeneca, sendo fundamental que o Ministério da Saúde oriente e conscientize a população com risco do evento adverso de trombocitopenia trombótica induzida pela vacina, visto que essa é uma grave e importante reação adversa das principais vacinas em combate ao COVID-19, mas ainda assim, de modo geral, os benefícios da vacinação superam os riscos, evidenciando a importância da vacina contra COVID-19 à saúde pública, no que diz respeito ao não agravamento do quadro clínico dos pacientes e conseqüente lotação das unidades de saúde.

Portanto, a preconização dos protocolos de biossegurança pelos órgãos de saúde durante a pandemia, juntamente às campanhas de vacinação contra COVID-19 e a conscientização da população em relação à eficácia da vacina se mostraram eficazes no controle do número de enfermos pela doença no Brasil, refletindo também no número de óbitos, que hoje são muito menores comparados aos do início do ano de 2020, quando começou o surto da doença.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira JM, Silva LO. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. A Tempestade do Coronavírus. *Rev Bras Anal Clin.* 2020; 52(2), 117-21.
2. Silva DS, da Fonseca FG. The Rise of Vectored Vaccines: A Legacy of the COVID-19 Global Crisis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(10):1101.
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
4. Jones NK, Rivett L, Seaman S, Samworth RJ, Warne B, Workman C, et al. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Elife.* 2021;10:e68808.
5. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 2020; 15:1287-1305.
6. Couto KO, de Amorim MC, Júnior PJ, Jesus PA, Rocha RS, Ribeiro ML, et al. Manifestações Neurovasculares da COVID-19. *Rev Cient HSI.* 2021 Jan; 5(3), 131-7.
7. Domingues LM. Infodemia: uma ameaça à saúde pública global durante e após a pandemia de Covid-19. *RECIIS;* 15(1), 12-7.
8. Reuben RC, Adogo LY. SARS-CoV-2 vaccines-induced thrombotic thrombocytopenia: should we consider immuno-hypersensitivity? *Rev Saude Publica.* 2021; 55:70.
9. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020 Oct 23;371:m3862.
10. Takey PR, Oliveira PM, Lignani LK, Pedro RS, Guerrero AT, Silva AD, et al. Nota Técnica Observatório COVID-19. Fiocruz. COVID-19: vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/nota-tecnica-do-observatorio-covid-19-vigilancia-epidemiologica-e-sanitarias-de-eventos>
11. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-657.
12. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):467-478. Erratum in: *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):466. Erratum in: *Lancet.* 2020 Dec 12;396(10266):1884.
13. Sobreira ML, Ramacciotti E, Paschôa AF, Matielo MF, Casella IB, Yazbek G, et al. A.. Vacinas para covid-19 e complicações tromboembólicas. *J Vasc Bras.* 2021; 20:e20210167.
14. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, Lewis B, Lewis J, Carter CA, et al. An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27:10760296211021498.
15. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet.* 2021; 397(10269):72-74.

SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA (SIM-P) ASSOCIADA AO “CORONAVIRUS DISEASE 2019” (COVID-19)

*MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C)
ASSOCIATED WITH “CORONAVIRUS DISEASE 2019” (COVID-19)*

Hertio B. M. Pereira¹; Izabel C. S. Drummond²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO:

Introdução: A síndrome inflamatória multissistêmica associada ao novo corona vírus 2019 vem se mostrando uma complicação tardia a infecção em crianças, com acometimento de múltiplos órgãos, difícil diagnóstico e mal prognóstico quando tratado de forma equivocada. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica simples, com intuito de apontar as principais alterações clínicas e laboratoriais observadas nas crianças acometida por tal síndrome. **Metodologia:** Revisão bibliográfica simples, com levantamento bibliográfico de 2020 a 2022. **Resultados:** Entre todos os estudos utilizados neste trabalho, as principais alterações clínicas e laboratoriais que se observam com mais frequência são: febre (94,25%); dor abdominal (74,04%); erupção cutânea (61%), e dentre as alterações laboratoriais o IL-6 (98,56%); PCR (93%); VHS (88,66%); D-dímero (86,98%); ferritina (83,80%); pro calcitonina (77,90%); fibrinogênio (75,14%) e o NT-pro-BNP (74,07%). **Conclusão:** Podemos observar que existe um certo padrão na síndrome e se os profissionais que estiverem recebendo estes pacientes nas consultas em pronto atendimentos fizerem a correlação da clínica com as alterações laboratoriais e o fato de já terem contato com o vírus, certamente pensaram no diagnóstico de MIS_C e instruirão o tratamento adequado. **Descritores:** Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica.

ABSTRACT:

Introduction: The multisystem inflammatory syndrome associated with the new corona virus 2019 has been a late complication of infection in children, with involvement of multiple organs, difficult diagnosis and poor prognosis when treated incorrectly. The objective of this work is to carry out a simple bibliographic review, in order to point out the main clinical and laboratory alterations observed in children affected by this syndrome. **Methodology:** Simple bibliographic review, with bibliographic survey from 2020 to 2022. Results Among all the studies used in this work, the main clinical and laboratory alterations that are most frequently

observed are: fever (94.25%); abdominal pain (74.04%); skin rash (61%), and among laboratory alterations, IL-6 (98.56%); PCR (93%); D-dimer (86.98%); VHS (88.66%); ferritin (83.80%); procalcitonin (77.90%); fibrinogen (75.14%) and NT-pro-BNP (74.07%). **Conclusion:** We can observe that there is a certain pattern in the syndrome and if the professionals who are receiving these patients in the emergency room consultations make the correlation of the clinic with the laboratory alterations and the fact that they already have contact with the virus, they certainly thought about the diagnosis of MIS_C and instruct the proper handling. **Keywords:** Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), Pediatric multisystem inflammatory syndrome.

INTRODUÇÃO:

A doença do novo corona vírus 2019 (COVID-19) causada pela síndrome respiratória aguda grave corona vírus 2 (SARS CoV-2) foi relatada pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Meses depois, em março de 2020, foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Um ano após declarada a pandemia, esta emergência de saúde pública afetou aproximadamente 456 milhões de pessoas em todo o mundo e resultou em mais de 6 milhões de mortes (1,2).

Em abril de 2020, durante o pico da pandemia da doença de corona vírus 2019 (COVID-19) na Inglaterra e na Itália, foram relatados casos que descrevem um novo distúrbio hiperinflamatório associado ao COVID-19 que afeta crianças e adolescentes com características semelhantes à doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico (3,4). Outros países seguiram rapidamente relatando essas apresentações incomuns em pacientes, onde relatavam acometimentos semelhantes em crianças acometidas pelo COVID-19 nos EUA (5,6).

No início da pandemia, vários termos foram usados para descrever o transtorno, tais como: síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica temporariamente associada ao SARS-CoV-2 (PIMS-TS) e transtorno infamatório multissistêmico em crianças e adolescentes. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveram critérios diagnósticos para a patologia, mesmo apresentando pequenas diferenças, o distúrbio acabou sendo denominado síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) associada ao COVID-19 (1,2)

A fisiopatologia exata do MIS-C permanece desconhecida. No entanto, a desregulação imune pós-infecciosa, particularmente envolvendo o sistema imune inato, está indiciada, uma vez que a maioria dos pacientes melhoram drasticamente com agentes imunomoduladores. Outro fator que corrobora com esta hipótese é a resposta de pacientes com MIS-C ao tratamento realizado com imunoglobulina. Uma “tempestade de citocinas” desempenha um papel importante, com ativação da via IL-1 β e elevação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8, IL-18, fator de necrose tumoral (TNF- α) e interferon γ (IFN- γ) em pacientes (7).

Os paciente com maior incidência de acometidos pela doença apresentam uma idade média entre 8 e 11 anos, clínica exuberante e com comprometimento de múltiplos órgãos,

dois quais mais se destacam: Sintomas gastrointestinais, mucocutâneos, cardiorrespiratórios, neurocognitivos, inflamação sistêmica, evidenciada por febre e marcadores inflamatórios elevados em testes laboratoriais, contagens anormais de células sanguíneas, enzimas hepáticas levemente elevadas, coagulopatia e dímero D elevado. A proporção das anormalidades laboratoriais parece estar correlacionada com a gravidade da doença(8)academic de- Understanding the epidemiology and clinical course of multisystem inflammatory grees, and affiliations are listed in the Ap-syndrome in children (MIS-C.

Em março de 2022, havia 7.459 casos de MIS-C relatados pelo CDC e 63 crianças morreram devido a complicações associadas ao MIS-C (2). Diante de números elevados de crianças acometidas e com o elevado potencial de complicação da doença, foi visto a necessidade de apresentar as principais alterações clínicas e laboratoriais desta síndrome com intuito de facilitar o diagnóstico e tratamento adequado a estes pacientes.

OBJETIVOS:

Primário:

Realizar uma revisão bibliográfica simples, e explicar sobre esta recente doença, grave, relacionada a infecção previa do COVID-19.

Secundário:

Apresentar os critérios diagnósticos para síndrome inflamatória multissistêmica associada à infecção pelo COVID-19.

MÉTODOS:

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica simples. Está busca será realizada nos bancos de dados nos últimos três anos no período compreendido entre 2020 a 2022, utilizando as bases de dados: Medline, Scielo, PubMed, documentos emitidos pela world Health Organization (WOH) e os artigos serão buscados em inglês.

Os descritores que foram utilizados para a busca ativa foram: Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica. A fim de refinar as buscas, as palavras serão escritas através do operador booleano.

Os critérios de inclusão serão artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos e observacionais que tenham em seu conteúdo critérios diagnósticos para síndrome inflamatória multissistêmica associada à infecção pelo COVID-19. Os critérios de exclusão serão síndrome inflamatória multissistêmica sem associação à infecção pelo COVID-19. Esses critérios foram definidos para que possamos focar na síndrome associada ao COVID-19, que é o grande problema que nos assombra neste momento de pandemia.

Os artigos serão selecionados na seguinte ordem: leitura do título, seguida da leitura do resumo e posteriormente da íntegra dos artigos selecionados, e apenas aqueles que estiverem adequados com os objetivos do trabalho serão utilizados como referência na criação deste.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Durante o tempo de busca ativa por referências bibliográficas, foram encontrados 197 estudos por meio de busca eletrônica, dentre estes, 176 trabalhos foram excluídos, por não se enquadrarem nos critérios pré-estabelecidos de elegibilidade. Portanto, foram selecionados para leitura na íntegra 21 publicações, das quais foram selecionadas as 21 para fazer parte desta revisão.

Na tabela a seguir são apresentados 11 estudos que avaliaram características clínicas e laboratoriais de crianças com diagnóstico MIS-C. Dentre os trabalhos, 6 foram estudos observacionais analíticos de coorte, 4 foram estudo observacional descritivo de serie de casos e 1 foi um estudo observacional descritivo de relato de caso.

Tabela 1: Achados clínicos e laboratoriais nos paciente diagnosticados com MIS-C.

Tabela 2 – características laboratoriais dos paciente diagnosticados com MIS-C.												
Febre	100%	100%	100%	97,5%	100%	100%	nr	100%	45%	100%	100%	
Hipotensão	26,7%	66%	29,4%	Nr	75%	Nr	58,06%	100%	50%	39%	Nr	
Dor abdominal	82,2%	88%	70,6%	72,5%	50%	59%	70,96%	100%	Nr	58%	89,2%	
Vômitos	71,1%	88%	Nr	72,5%	Nr	59%	70,96%	Nr	60%	42%	89,2%	
Diarreia	31,1%	88%	41,2%	72,5%	Nr	63%	70,96%	Nr	60%	42%	89,2%	
Erupção cutânea	75,6%	22%	11,8%	80%	75%	44%	57,14%	100%	75%	46%	84,5%	
Hiperemia conjuntival bilateral	62,2%	Nr	35,3%	10%	75%	56%	25,8%	100%	20%	58%	Nr	
Enantema	26,7%	Nr	11,8%	80%	Nr	25%	Nr	100%	Nr	24%	Nr	
Dispneia	17,8%	36%	35,3%	Nr	100%	41%	67,74%	100%	50%	4%	Nr	
Edema periférico	13,3%	Nr	47,1%	Nr	25%	22%	Nr	100%	Nr	10%	Nr	
Linfadenopatia cervical	11,1%	14%	23,5%	Nr	Nr	Nr	Nr	100%	Nr	2%	Nr	
cefaleia	22,2%	Nr	23,5%	Nr	Nr	9%	Nr	Nr	Nr	28%	Nr	
Alteração neurológica	8,9%	Nr	29,4%	Nr	25%	16%	Nr	Nr	20%	2%	3,9%	
Mialgia	Nr	Nr	35,2%	Nr	25%	Nr	Nr	100%	Nr	28%	Nr	

<p>Alterações laboratoriais</p>	<p>Melo et al, 2022. (9) diagnostic tests, and treatment data were collected. The diagnosis of MIS-C was based on the World Health Organization and Centers for Disease Control and Prevention criteria. Results: We reported 45 children with MIS-C. The median age was seven years (IQR 4 - 10 years N=45</p>	<p>Campanello et al, 2022 (10) management and early outcome in MIS-C by comparing cardiovascular manifestations in children younger and older than 6 years old. This retrospective observational study included 25 children with MIS-C, admitted to a single pediatric center between March 2020 and September 2021. The median age was 5 years (13 patients under 6 years and 12 over 6 years N= 25</p>	<p>Salmana et al, 2021. (11) N= 17</p>	<p>Awasthi et al, 2022. (12) N= 40</p>	<p>Loncharich et al, 2022. (13) Classification criteria and practice guidelines for inpatient management of multisystem inflammatory syndrome (MIS N= 4</p>	<p>Mannarino et al, 2022. (14) N= 32</p>	<p>Bagri et al, 2022. (15) laboratory characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C N= 31</p>	<p>Aldawase Ishfaq, 2022. (16) N= 1</p>	<p>More et al, 2022. (17) we aim to discuss the clinical manifestations, laboratory features, and management of neonates diagnosed with MIS-N. We collated information from five participating hospitals in western India. A cohort of newborn infants presenting with multi-system involvement, along with the presence of SARS-CoV2 antibodies, was identified. Current proposed international diagnostic criteria for MIS-N were used to group the cases into three categories of Most likely, Possible, and Unlikely MIS-N. A total of 20 cases were reported with a diagnosis of MIS-N, all having high titres of SARS CoV2 IgG antibodies and negative for SARS CoV2 antigens. Most likely MIS (n=5 N= 20</p>	<p>Roberts et al, 2021. (18) N= 50</p>	<p>Merckx et al, 2022. (19) N= 232</p>
---------------------------------	---	--	--	--	---	--	--	---	---	--	--

HB < 11	73,3%	Nr	76,4%	Nr	Nr	80%	81%	Nr	30%	30%	Nr
Linfócitos <	46,7%	Nr	70,5%	65%	25%	80%	93%	Nr	10%	30%	Nr
Fibrinogenio > 5g/l	64,4%	Nr	58,8%	87,5%	Nr	Nr	100%	Nr	65%	Nr	Nr
D-dimero > 230g/l	100%	Nr	76,4%	92,5%	Nr	100%	100%	Nr	60%	80%	Nr
Albumina < 38	73,3%	Nr	64,7%	Nr	25%	Nr	Nr	Nr	35%	10%	Nr
VHS >	100%	Nr	Nr	Nr	100%	Nr	92%	100%	60%	80%	Nr
PCR > 5ml	100%	Nr	100%	95%	100%	95%	97%	100%	50%	100%	Nr
Procalcitonina > 0,1 ng/kl	95,6%	Nr	35,2%	80%	75%	Nr	90%	Nr	Nr	80%	89,5%
IL-6 > 4 pg/ml	97,7%	Nr	Nr	Nr	Nr	100%	98%	Nr	Nr	Nr	Nr
Ferritina > 79 ng/ml	100%	Nr	76,4%	90%	75%	90%	100%	100%	50%	95%	91,6%
Troponina I > 35 ng/ml	44,4%	100%	47,0%	Nr	75%	60%	Nr	Nr	5%	19%	28,4%
NT-pro-BNP elevado	97,8%	100%	Nr	100%	100%	65%	60%	Nr	50%	Nr	19,8%

Após a explanação das principais alterações clínicas e laboratoriais relatadas nos estudos abordados, podemos observar que certos achados se repetem em praticamente todos os trabalhos, sendo os clínicos a febre (94,25%); dor abdominal (74,04%); erupção cutânea (61%), e dentre as alterações laboratoriais a elevação da IL-6 (98,56%); PCR (93%); VHS (88,66%); D-dímero (86,98%); ferritina (83,80%); pro calcitonina (77,90%); fibrinogênio (75,14%) e o NT-pro-BNP (74,07%), são os que mais se destacaram.

Os critérios diagnóstico para MIS-C propostos pela organização mundial da saúde (OMS) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), foram baseados exatamente nestas principais alterações vista neste estudo, onde podemos observar nas tabelas 3 e 4 a seguir.

- Sem diagnósticos alternativos plausíveis; E teste; ou exposição a um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 nas 4 semanas anteriores ao início dos sintomas.
- Idade <21 anos, febre $\geq 38,0$ C por ≥ 24 horas, ou relato de febre subjetiva com duração ≥ 24 horas, evidência laboratorial de inflamação e evidência de doença clinicamente grave exigindo hospitalização com multissistema (≥ 2) envolvimento de órgãos (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico); E
- Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 por RT-PCR, sorologia ou antígeno achados ECHO ou Troponina/NT-proBNP elevado).

Tabela 3 - Definição de Caso de MIS-C do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (2)

Tabela 4 - Definição de Caso de MIS-C da Organização Mundial da Saúde (OMS) (1)

- idade entre 0 – 19 anos
- febre ≥ 3 dias
- e dois dos seguintes:
 - 1- Erupção cutânea ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais inflamatórios mucocutâneos (oral, mãos ou pés).
 - 2 – Hipotensão ou choque
 - 3 - Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronarianas (incluindo Troponina / NT- pro-BNP elevado).
 - 4 - Evidência de coagulopatia (por prolongamento de PT, PTT, D-dímeros elevados).
 - 5 - Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).
- E marcadores elevados de inflamação, como VHS, proteína C reativa ou procalcitonina
- E nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.
- E evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva), ou provável contato com pacientes com COVID-19.

O tratamento é baseado de acordo com a apresentação clínica da doença. Nos casos mais exuberantes é recomendada a internação hospitalar para estabilização clínica do paciente, controle dos sintomas, controle da resposta hiperinflamatória, e prevenção e controle das possíveis complicações. A base do tratamento é feito com imunoglobulina e corticoides sistêmicos, e em situações específicas são utilizados vasopressores, inotrópicos, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, inibidores de citocinas pró-inflamatórias e antivirais. (18)

CONCLUSÕES:

Podemos observar que existe um certo padrão na síndrome e que alterações clínicas associadas a alterações laboratoriais estão presentes em todos os paciente acometidos, sendo assim, se os profissionais que estiverem recebendo estes pacientes em pronto atendimentos, fizerem a correlação da clínica com as alterações laboratoriais e o fato de já terem contato com o vírus, certamente pensaram no diagnóstico de MIS_C e instruirão o tratamento adequado.

Este trabalho concluiu que a MIS-C é uma patologia complexa, multissistêmica e com um poder de letalidade significativo. Devemos manter um olhar especial para as crianças neste momento mesmo com o advento das vacinas, pois não temos informações suficientes para afirmar que mesmo após vacinadas as crianças não poderão ser afetadas.

Novos estudos deve ser encorajados para compreendermos todo o processo da doença, ter clareza para diagnosticar precocemente e principalmente nos tornarmos capacitados para trata-la de forma adequada e assertiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. 2022. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed Mar 2022.
2. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases>. Accessed Mar 2022.
3. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 23 de julho de 2020;383(4):347–58.
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 23 de julho de 2020;383(4):334–46.
5. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 16 de dezembro de 2020;8:626182.
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 23 de julho de 2020;383(4):334–46.
7. Melo JV de, Valsassina R, Garcia AM, Silva T, Gouveia C, Brito MJ. Multisystem

Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 in a Tertiary Level Hospital in Portugal. *Acta Médica Port* [Internet]. 31 de maio de 2022 [citado 21 de junho de 2022];35(13). Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/17797>

8. Campanello C, Mercuri C, Derchi M, Trocchio G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Cardiovascular Manifestations in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19 According to Age. *Children*. 20 de abril de 2022;9(5):583.

9. Salman H, Aslan N, Akçam M, Arslan M, Akkuzu E, Yılmaz Keskin E, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: Experiences of three centres in Turkey. *Mod Rheumatol*. 6 de setembro de 2021;roab042.

10. Awasthi P, Kumar V, Naganur S, Nallasamy K, Angurana SK, Bansal A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Follow-Up of a Cohort from North India. *Am J Trop Med Hyg*. abril de 2022;106(4):1108–12.

11. Loncharich M, Klusewitz S, Jones O. Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults: What Happens After Discharge? *Cureus*. 14(4):e24438.

12. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S, et al. Cardiac dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr*. 8 de fevereiro de 2022;48:25.

13. Bagri NK, Deepak RK, Meena S, Gupta SK, Prakash S, Setlur K, et al. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):477–84.

14. Aldawas A, Ishfaq M. COVID-19: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cureus*. 14(1):e21064.

15. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1883–98.

16. Roberts JE, Campbell JJ, Gauvreau K, Lamb GS, Newburger J, Son MB, et al. Differentiating multisystem inflammatory syndrome in children: a single-centre retrospective cohort study. *Arch Dis Child*. julho de 2021;archdischild-2021-322290.

17. Merckx J, Cooke S, El Tal T, Bitnun A, Morris SK, Yeh EA, et al. Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J*. 11 de abril de 2022;194(14):E513–23.

18. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem Inflammatory Síndromes in Children. *J Emerg Med*. janeiro de 2022;62(1):28–37.

OXANDROLONA EM PACIENTES COM HIPERCATABOLISMO

OXANDROLONE IN PATIENTS WITH HYPERCATABOLISM

Fernanda G. F. Z. Corrêa¹; Carlos P. Nunes²

¹ Graduanda do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO:

Introdução: A síndrome hipercatabólica (SH) é um estado bioquímico caracterizado pelo aumento das moléculas catabólicas circulantes. Um dos agentes que se mostraram eficazes no tratamento do catabolismo é a oxandrolona, que é um análogo oral sintético da testosterona. Em crianças e adultos, a oxandrolona mostrou resultados promissores em termos de ganho de peso e balanço de nitrogênio urinário. **Objetivo:** Descrever o uso da oxandrolona em pacientes com hipercatabolismo. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa. Foram inclusos trabalhos que discorreram sobre o tema proposto, nacionais e internacionais, com textos em português, inglês e espanhol, completos e disponíveis. **Conclusões:** A administração de oxandrolona durante a hospitalização aguda pode diminuir significativamente o tempo de internação e reduzir a perda de peso e morbimortalidade de pacientes com doentes hipercatabólicos. A melhora do catabolismo proteico muscular ocorre através do aumento da síntese proteica, reduz a perda de peso e aumenta a cicatrização de feridas, incluindo o tratamento a longo prazo com oxandrolona, diminui o hipermetabolismo cronicamente elevado, aumenta a massa corporal magra e o conteúdo mineral ósseo. No entanto, pacientes em ventilação mecânica devem ter indicações criteriosas para uso. Além disso, os pacientes em uso devem ser acompanhados para avaliação constante de aumento das enzimas hepáticas e para evitar efeitos adversos. **Descritores:** Oxandrolona. Hipercatabolismo. Catabolismo.

ABSTRACT:

Introduction: Hypercatabolic syndrome (HS) is a biochemical state characterized by an increase in circulating catabolic molecules. One of the agents that has been shown to be effective in treating catabolism is oxandrolone, which is a synthetic oral analogue of testosterone. In children and adults, oxandrolone has shown promising results in terms of weight gain and urinary nitrogen balance. **Objective:** To describe the use of oxandrolone in patients with hypercatabolism. **Methods:** This is a narrative literature review study. Works that discussed the proposed theme, national and international, with texts in Portuguese, English and Spanish, complete and available, were included. **Conclusions:** The administration of oxandrolone during acute hospitalization can significantly shorten the length of stay and reduce weight loss

and morbidity and mortality in patients with hypercatabolic patients. Improves muscle protein catabolism through increased protein synthesis, reduces weight loss and increases wound healing, including long-term treatment with oxandrolone, decreases chronically elevated hypermetabolism, increases lean body mass and mineral content bone. However, patients on mechanical ventilation should have judicious indications for use. In addition, patients in use should be monitored for constant assessment of increased liver enzymes and to avoid adverse effects.

Keywords: Oxandrolone. Hypercatabolism. catabolism.

INTRODUÇÃO

A síndrome hipercatabólica (SH) é um estado bioquímico caracterizado pelo aumento das moléculas catabólicas circulantes, como hormônios (por exemplo, cortisol, glucagons, catecolaminas) e citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF], interleucina IL-1 e IL-6), e diminuição dos efeitos da insulina anabólica com subsequente perda muscular¹.

A fase inicial de qualquer trauma, como cirurgias de grande porte, múltiplas fraturas, grandes queimados, ou sepse, é caracterizada pela gliconeogênese, proteólise e lipólise com o objetivo de providenciar substratos para que o corpo possa continuar gerando a energia necessária para sobreviver.¹ Nessa fase, ocorre um hipercatabolismo proteico muito extenso, o que faz com que o corpo comece a ter um funcionamento prejudicado de músculos e órgãos vitais, conseqüentemente prejudicando a recuperação do paciente.¹

Um dos agentes que se mostraram eficazes no tratamento do catabolismo é a oxandrolona, que é um análogo oral sintético da testosterona, e tem sido usada com sucesso em pessoas com síndrome de Turner e outros atrasos patológicos no crescimento, como caquexia. Em comparação com a testosterona, a oxandrolona tem atividade virilizante mínima. Em crianças e adultos, a oxandrolona mostrou resultados promissores em termos de ganho de peso e balanço de nitrogênio urinário¹.

A Oxandrolona é um esteróide anabólicos androgênicos (EAA) com uma proporção anabólica-androgênica de 10:1, tornando-se uma terapia mais viável (particularmente em mulheres) do que outros EAA ou a própria testosterona. Aprovado para preservar o tecido magro em condições catabólicas. Anteriormente, a Oxandrolona foi examinada em homens e mulheres com perda de peso relacionada ao HIV, com melhorias no tecido magro e força e aumentos no peso corporal e qualidade de vida em mulheres, além de investigações de seu uso em pacientes gravemente queimados².

OBJETIVOS

Primário

Descrever o uso da oxandrolona em pacientes com hipercatabolismo.

Secundários

- Destacar os benefícios e indicações da oxandrolona em pacientes com hipercatabolismo.

- Apontar os possíveis riscos desse medicamento;
- Analisar o mecanismo de ação da oxandrolona em pacientes com hipercatabolismo.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed). Os descritores utilizados foram: oxandrolona AND hipercatabolismo.

Foram encontrados 23 artigos, sendo selecionados 12 para compor esse estudo. Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente foi realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos que discorreram sobre o tema proposto, nacionais e internacionais, com textos em português, inglês e espanhol, completos e disponíveis.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos que não contemplavam o objetivo proposto da pesquisa; que não tivessem aderência com a área pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O catabolismo crônico do músculo esquelético e a perda muscular resultante são característicos de pacientes gravemente queimados. Essa erosão da massa corporal magra pode retardar a cicatrização e contribuir significativamente para a morbidade a longo prazo nos pacientes¹.

O músculo esquelético cumpre duas funções essenciais, uma contrátil para locomoção e manutenção da postura e uma função metabólica como reservatório de proteínas do corpo (proteínas miofibrilares). Uma vez que os estoques de glicogênio hepático são esgotados, a quebra de proteína muscular é ativada para fornecer aminoácidos para a gliconeogênese. Esses aminoácidos também podem ser oxidados para a produção de energia. A atrofia musculoesquelética demonstrou ser um fator de risco independente que prediz a diminuição da sobrevida em muitas doenças³.

Grandes queimados tem um gasto calórico relativo à gravidade da lesão, quanto maior a lesão, maior o hipercatabolismo desse paciente, podendo chegar a 150-200% acima do normal. Esse hipermetabolismo, apresentado por esse perfil de paciente, faz necessário um início de nutrição precoce, já que o consumo energético proteico-calórico é muito alto. Com esse suporte, os pacientes têm menos chances de evoluir para complicações graves, minimizando a resposta metabólica ao trauma. O ideal é que essa introdução seja o mais precoce possível, idealmente nas primeiras 6 horas após o ocorrido. A oferta de carboidratos é essencial, pois minimiza o catabolismo proteico. Os lipídeos fornecem ácidos graxos e, assim, proporcionam um melhor balanço nitrogenado. E,

em relação as proteínas, a alanina e a glutamina proporcionam a principal fonte energética na fase aguda da lesão, pois são substratos para a gliconeogênese, sendo necessário o seu aporte nutricional⁴.

Durante a resposta hipermetabólica, o aumento da liberação de insulina foi observado com níveis de glicose no plasma marcadamente elevados, indicando o desenvolvimento de resistência à insulina. Além disso, a lipólise é substancialmente aumentada e o número de ácidos graxos livres e triglicerídeos aumenta. Os níveis urinários de cortisol total, citocinas séricas, catecolaminas séricas e necessidades energéticas basais, também se elevam, acompanhados de alteração do metabolismo da glicose e da sensibilidade à insulina. Esses resultados indicam a importância do acompanhamento e tratamento a longo prazo dos pacientes gravemente doentes com hipermetabolismo².

O controle deficiente da glicose pode ser causado por um prejuízo na sensibilidade à insulina hepática (central) e musculoesquelética (periférica). A capacidade da insulina de suprimir a produção hepática de glicose (resistência central) está reduzida, assim como a capacidade de utilização de glicose no músculo esquelético (resistência periférica) também se encontra reduzida. Assim, parece que os pacientes experimentam um “golpe duplo”, onde a sensibilidade à insulina central e periférica diminui após a queimadura, resultando em controle inadequado da glicose. Essa consequente hiperglicemia é prejudicial e está associada a um aumento do número de infecções, ao aumento da incidência de sepse, ao aumento significativo do catabolismo e ao hipermetabolismo e, ainda mais grave, ao aumento da mortalidade⁴.

A outra via metabólica que é significativamente alterada durante a resposta hipermetabólica é o metabolismo lipídico, que pode estar relacionado a alterações na resistência à insulina. Uma das principais alterações após a lesão é o aumento significativo da lipólise atribuível ao aumento dos níveis de catecolaminas. A lipólise consiste na degradação (hidrólise) do triacilglicerol em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. Os AGL prejudicam a captação de glicose estimulada pela insulina e induzem aumento da resistência à insulina através da inibição da atividade de transporte de glicose⁴.

O aumento de triglicerídeos e ácidos graxos livres leva à infiltração gordurosa de órgãos vitais, principalmente o fígado. Conseqüentemente, o fígado gorduroso é muito comum após a queimadura e está associado ao aumento da morbidade clínica, bem como aos distúrbios metabólicos. O mecanismo pelo qual os lipídios induzem a resistência à insulina não está totalmente definido. O tecido adiposo foi ignorado por muito tempo como contribuinte para a resposta hipermetabólica, mas está se tornando cada vez mais claro que desempenha um papel muito importante na mediação não apenas das respostas metabólicas, mas também inflamatórias⁵.

Em músculos cardíacos e esqueléticos normais, a rotatividade contínua de proteínas é um processo básico de vida celular. Os dados mostram que em humanos saudáveis, aproximadamente 250-350 g de proteínas são degradadas nos músculos todos os dias. Embora alguns dos aminoácidos (AAs) produzidos sejam reutilizados das células para sintetizar novas proteínas citoplasmáticas e mitocondriais ou para produzir intermediários energéticos, uma grande quantidade de AAs é liberada no sangue. Assim, o equilíbrio entre síntese proteica e quebra determina o teor geral de

proteína celular e o metabolismo. O equilíbrio da produção ou degradação da proteína é regulado pelo equilíbrio de estímulos catabólicos e anabólicos⁶.

O aumento de hormônios catabólicos e/ou moléculas (por exemplo, catecolaminas, cortisol, glucagon, TNF-) e a redução do hormônio anabólico (por exemplo, insulina) criam uma SH que tem várias consequências metabólicas, incluindo síntese de proteínas citoplasmáticas e mitocondriais reduzidas e deficientes nas funções celulares e metabolismo. De fato, os AAs são utilizadas não apenas para a substituição de proteínas celulares e/ou produção de energia celular, mas também para o metabolismo do corpo humano. Os AAs liberados do músculo esquelético e cardíaco são usados no fígado para produzir glicose por gliconeogênese, pois a glicose é essencial para a manutenção do metabolismo dependente da glicose de estruturas fundamentais como o cérebro e os eritrócitos. Conseqüentemente, o músculo não é meramente um órgão restrito ao movimento ou contração; também tem um papel importante na manutenção do metabolismo geral do corpo humano, sendo a massa muscular aproximadamente 45% do peso seco de uma pessoa saudável, e é nos músculos que a maioria dos receptores para insulina, cortisol e glucagon estão localizados⁷.

Há mais de 30 anos, a oxandrolona, vem sendo utilizado no tratamento dessas situações clínicas, esse é o único EAA aprovado nos Estados Unidos, pela FDA, para esse fim⁷. A oxandrolona é um derivado sintético de 17 metilas de testosterona, mas com um perfil farmacológico mais favorável, tendo 10 vezes mais efeitos anabólicos e apenas 10% dos efeitos androgênicos adversos da testosterona. Devido ao seu melhor perfil de segurança e facilidade de administração oral, a oxandrolona é mais comumente utilizada por seus efeitos anabólicos em pacientes com perda de peso e doenças graves⁶. Dentre os seus efeitos anabólicos, temos a promoção da síntese proteica e estimulação do desenvolvimento de massa magra⁷. Nos músculos esqueléticos, a oxandrolona se liga aos receptores andrógenos intracelulares⁶. Tanto a testosterona quanto os DHT, que foram convertidos através da 5-alfa-redutase, podem atuar nesses receptores⁷. O complexo andrógeno receptor- oxandrolona então migra para o núcleo celular onde se liga ao DNA e estimula a síntese proteica e o anabolismo⁶. Além disso, também aumenta a expressão de receptores andrógenos no músculo esquelético, o que melhora a eficiência da utilização de aminoácidos para a gliconeogênese⁷. A oxandrolona também exibe seus efeitos anabólicos ao combater os efeitos catabólicos do cortisol através da inibição competitiva do receptor glicocorticoide⁶.

Estudos cinéticos proteicos mostraram oxandrolona para aumentar o influxo e utilização de aminoácidos intracelulares, e melhorar a eficiência da síntese de proteína muscular esquelética. Este efeito pode possivelmente ser mediado por um aumento induzido por oxandrolona da expressão do receptor andrógeno nos músculos esqueléticos. A oxandrolona, no entanto, não tem efeito no transporte de proteínas intracelulares ou na quebra de proteínas. Uma análise de matriz de DNA também mostrou que a oxandrolona altera a expressão de 21 genes e diminui a expressão de fatores de transcrição e moléculas de sinalização que se acredita correlacionar com efeitos de oxandrolona na amenização da resposta inflamatória de lesões graves. Além disso, os efeitos de oxandrolona no reparo de feridas podem ser mediados pela estimulação da expressão de RNA mensageiro procolágeno em fibroblastos, aumentando assim a síntese de colágeno e a deposição

na ferida curativa⁸.

Oxandrolona é bem absorvido após a administração oral e é altamente ligado (94-97%) às proteínas plasmáticas. Em voluntários saudáveis, a eliminação da meia-vida da oxandrolona em indivíduos jovens é de 10,4 horas, mas aumenta para 13,3 horas nos idosos. Tempo de concentração máxima, concentração de plasma de pico e biodisponibilidade não diferem com a idade. Ao contrário de outros esteroides anabólicos, oxandrolona não é tão extensivamente metabolizada pelo fígado. Cerca de 28% da dose oral de oxandrolona é excretada inalterada na urina e cerca de 3% é eliminada nas fezes⁸. Os efeitos adversos são mais comuns quando a medicação é utilizada em altas doses e por tempo prolongado, mais de 1 ano, raramente observamos um problema hepático mais grave, porém é possível observar enzimas hepáticas elevadas e icterícia colestática. Além disso pode apresentar uma redução do colesterol HDL. Ambas parecem ser reversíveis com a descontinuidade do tratamento. Contudo, isso acaba preocupando quanto ao uso de oxandrolona em tratamentos mais longos, principalmente se o paciente for portador de algum fator de risco para uma disfunção cardiovascular ou se tiver algum grau de disfunção hepática⁷. Embora não tenham sido publicadas recomendações específicas para ajustes de dosagem para pacientes com função renal reduzida, deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal, pois a oxandrolona pode induzir edema e insuficiência cardíaca em pacientes com doença renal, cardíaca ou hepática pré-existente. Retenção de sódio e água com exacerbação da hipertensão arterial e deterioração da função renal foram relatadas com oxandrolona 20 mg/dia em pacientes com insuficiência renal grave e hipertensão⁸.

A oxandrolona é indicada para uso como terapia adjunta para restaurar o peso corporal após cirurgia extensiva, infecções crônicas e trauma severo, indicada também para compensar o catabolismo proteico associado ao uso crônico de corticosteroide e para aliviar a dor óssea osteoporótica. Os efeitos adversos induzidos pelo medicamento podem incluir hepatotoxicidade (aumento das concentrações hepáticas de transaminase, hiperbilirrubemia, icterícia, insuficiência hepática), crescimento ósseo atrasado e fechamento prematuro de epífise em crianças, alterações sexuais (alargamento clitoriano, irregularidades menstruais), virilização (hirsutismo, crescimento das cordas vocais), efeitos geniturinário (priapismo, atrofia testicular, irritação da bexiga), hiperglicemia, hiperlipidemia, eletrolídice distúrbios, e distúrbios do sistema nervoso central (depressão, excitação, insônia).

As contraindicações à oxandrolona incluem tumores sensíveis à androgênica, gravidez, nefrose e hipercalcemia. Em pacientes pediátricos, oxandrolona 0,1 mg/kg duas vezes/dia melhorou as concentrações de proteína visceral sérico, aumento do acréscimo de massa corporal magra, melhora da força muscular, promoveu o ganho de peso e aumentou o teor mineral ósseo. Além disso, durante a reabilitação de pacientes pediátricos, o tratamento melhorou massa magra do corpo, força muscular e capacidade cardiopulmonar em combinação com nutrição adequada e fisioterapia. Oxandrolona 10 mgs duas vezes/dia tem sido mostrado para melhorar a cicatrização de feridas, restaurar a massa magra do corpo e promover o ganho de peso em adultos⁵.

A oxandrolona tem um excelente perfil de segurança, é administrada por via oral (concentração de dosagem aprovada: 5-20 mg/d), tem menos potencial de toxicidade hepática

e efeitos virilizantes do que outros andrógenos e, portanto, é bem tolerada em mulheres. Uma variedade de estudos mostrou que a oxandrolona tem efeitos anabólicos potentes em condições associadas à caquexia e perda de peso, com efeitos anabólicos em pacientes com perda de peso associada ao HIV, DPOC, cancer e outras doenças crônicas⁹.

Demling e Desanti¹⁰ relataram que este agente anabolizante oral melhorou o ganho de peso e também uma medida não quantificada da função muscular em sete adultos gravemente enfermos em catabolismo, em comparação com seis pacientes de controle de reabilitação semelhantes. Embora esse estudo tenha sido prospectivo e randomizado, as medidas de desfecho não foram definitivas. A mudança de peso líquido é afetada por muitos fatores clínicos (importantemente, hidratação e mudanças de fluidos) e, portanto, geralmente é considerada um indicador ruim de anabolismo ou catabolismo. A melhora relatada na função muscular foi baseada na avaliação subjetiva e não quantificada por um profissional. Para discernir tanto a eficácia quanto o mecanismo de melhora em nível celular em um ensaio clínico controlado, foi usado uma técnica isotópica que permite quantificar o efeito da oxandrolona na proteína muscular e na cinética de aminoácidos. Os resultados mostraram que a oxandrolona estimulou a síntese de proteína muscular.

Os precursores de aminoácidos necessários para a síntese de proteína muscular aprimorada podem vir do sangue ou do processo de degradação da proteína muscular. A eficiência da síntese de proteína muscular pode ser considerada a eficácia da incorporação dos precursores de aminoácidos de qualquer fonte na proteína. No estudo atual, a oxandrolona não alterou o transporte para dentro, mas causou um aumento na eficiência da síntese de proteínas. O tratamento com oxandrolona melhorou a reutilização de aminoácidos intracelulares livres fornecidos pela quebra de proteínas. Assim, a síntese de proteínas é aumentada enquanto a quebra de proteínas foi inalterada, melhorando o equilíbrio líquido do metabolismo da proteína muscular para um valor que estatisticamente não era diferente de zero¹¹.

A taxa sintética fracionada da proteína no músculo é determinada pelo acúmulo líquido de fenilalanina marcada ao longo do tempo. Este parâmetro é independente dos valores derivados dos cálculos do modelo de três compartimentos, pois o modelo de três compartimentos não depende de dados de incorporação de tecido. Em um estudo com oxandrolona em pacientes em catabolismo intenso, houve um aumento de duas vezes na taxa sintética fracionada de pacientes que receberam a medicação. Isso apoia a noção de que o mecanismo para o equilíbrio líquido melhorado foi devido a uma estimulação da síntese de proteína muscular¹².

A metodologia do isótopo estável e o modelo de três compartimentos utilizados neste estudo permitem delinear os fluxos fisiológicos de aminoácidos nos níveis tecidual e intracelular. Os aumentos medidos nas principais medidas de resultado, balanço proteico líquido e taxa sintética fracionada da proteína muscular, corroboram com os resultados clínicos positivos já relatados por Demling e Desanti¹⁰ ao documentar a eficácia da oxandrolona e delinear seu mecanismo fisiológico de ação no catabolismo.

Esses resultados de cinética proteica, juntamente com o relato de melhora clínica geral de Demling e Desanti¹⁰ sugerem fortemente que a oxandrolona é uma excelente escolha para suporte

metabólico de vítimas de queimaduras. Nestas três séries, a oxandrolona melhorou as medidas de resultados além do que era possível em pacientes de controle que já recebiam tratamento clínico ideal para queimaduras. Além disso, além de ser segura, a terapia com oxandrolona também é barata: seu custo é de apenas 10% de uma dose anabólica comparável de hormônio de crescimento humano recombinante.

Os resultados de um estudo recente de Sheffield-Moore *et al.*¹² mostraram o mesmo mecanismo de ação (melhoria na eficiência da síntese proteica muscular) em adultos jovens normais, não queimados. Com eficácia e mecanismo de ação consistentes nesses dois grupos díspares, propomos que muitos outros pacientes poderiam se beneficiar desse agente anabolizante se estivessem sofrendo as complicações do catabolismo.

É possível verificar que a oxandrolona melhora a cinética da proteína muscular em crianças gravemente queimadas. O mecanismo pelo qual isso ocorre é o aumento da eficiência da síntese de proteínas musculares. Este é um agente anabólico seguro e de fácil administração, e é provável que possa beneficiar uma ampla gama de pacientes com doenças debilitantes.

Os benefícios da oxandrolona são vastos. Como existem vários benefícios para homens e mulheres, é ótimo para o tratamento de doenças de perda muscular, como um esteroide não aromatizante, sendo assim, cada grama de peso ganho pelo paciente será tecido muscular magro. Fora do acúmulo muscular, há aprimoramento de desempenho, redução da fadiga e fraqueza gerados pelo catabolismo intenso. Dessa forma, os pacientes preservarão muito o tecido magro que normalmente é perdido sob uma restrição calórica, enjoos e vômitos, ou pela próprio organismo^{5,8,9}. Sendo assim, outros benefícios da Oxandrolona incluem:

- Prevenção da perda de massa muscular;
- Aumento da massa magra;
- Melhora na recuperação e cicatrização;
- Recuperação mais rápida após cirurgia ou lesão;
- Perda de gordura;
- Ossos, músculos e tendões mais fortes;
- Aumento da força^{5,8,9}.

Ressalta-se que oxandrolona é usado com um tratamento para causar ganho de peso em pessoas que perderam muito peso devido a cirurgia, lesão, infecções crônicas (de longa duração), trauma ou que estão abaixo do peso por razões desconhecidas. A oxandrolona também é usada para tratar a dor óssea em pessoas com osteoporose (uma condição na qual os ossos se tornam finos e fracos e quebram facilmente) e para prevenir certos efeitos colaterais em pessoas que tomam corticosteroides por um longo tempo. Oxandrolona está em uma classe de medicamentos chamados hormônios androgênicos. Funciona aumentando a quantidade de proteína produzida pelo corpo. Esta proteína é usada para construir mais músculos e aumentar o peso corporal^{5,8,9}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oxandrolona, um análogo da testosterona, tem sido usada para doenças caquéticas e

de perda de proteínas para melhorar o catabolismo e os resultados clínicos em vários estados fisiopatológicos. A administração de oxandrolona durante a hospitalização aguda pode diminuir significativamente o tempo de internação e reduzir a perda de peso e morbimortalidade de pacientes com doenças hipercatabólicas.

A melhora do catabolismo proteico muscular ocorre através do aumento da síntese proteica, da redução da perda de peso e da melhora da cicatrização de feridas, além disso o tratamento a longo prazo com oxandrolona, também diminui o hipermetabolismo cronicamente elevado, aumentando a massa corporal magra e o conteúdo mineral ósseo. No entanto, também foi observado que os pacientes dependentes de ventilação mecânica que receberam oxandrolona tiveram um curso mais longo de ventilação assistida e apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo, podendo também causar dano hepático agudo.

Uma possível preocupação associada à administração de oxandrolona é em relação aos seus efeitos colaterais e o aumento das enzimas hepáticas, sendo assim, deve ser avaliado seus riscos versus benefícios e acompanhar de perto pacientes em uso.

REFERÊNCIAS

1. Arkader R, Araújo O, Silva D, Hirschheimer M, Carvalho W. Growth hormone therapy in pediatric hypercatabolic state: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2006 [cited 20 June 2022];18(2):200-203. Available from: <http://10.1590/s0103-507x2006000200015>
2. Corsetti G, Pasini E, D'Antona G, Nisoli E, Flati V, Assanelli D et al. Morphometric Changes Induced by Amino Acid Supplementation in Skeletal and Cardiac Muscles of Old Mice. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 2008 [cited 20 June 2022];101(11):S26-S34. Available from: <http://10.1016/j.amjcard.2008.02.078>.
3. Maior R, Dichi J, Burini R. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arquivos de Gastroenterologia* [Internet]. 2000 [cited 20 June 2022];37(1):52-57. Available from: <http://10.1590/s0004-28032000000100011>
4. Serra, MCVF, Terapia nutricional no paciente queimado. *Rev Bras Queimaduras* [Internet]. 2011; 3(10): 93-95.
5. Ring J, Heinelt M, Sharma S, Letourneau S, Jeschke M. Oxandrolone in the Treatment of Burn Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Burn Care & Research* [Internet]. 2019 [cited 20 June 2022];. Available from: <http://10.1093/jbcr/irz155>
6. Reeves P, Herndon D, Tanksley J, Jennings K, Klein G, Mlcak R et al. Five-year outcomes after long-term oxandrolone administration in severely burned children. *Shock* [Internet]. 2016 [cited 20 June 2022];45(4):367-374. Available from: <http://10.1097/shk.0000000000000517>.
7. Orr R, Singh M. The Anabolic Androgenic Steroid Oxandrolone in the Treatment of Wasting and Catabolic Disorders. *Drugs* [Internet]. 2004 [cited 20 June 2022];64(7):725-750. Available from: <http://10.2165/00003495-200464070-00004>
8. Pham T, Klein M, Gibran N, Arnoldo B, Gamelli R, Silver G et al. Impact of Oxandrolone Treatment

- on Acute Outcomes After Severe Burn Injury. *Journal of Burn Care & Research* [Internet]. 2008 [cited 20 June 2022];29(6):902-906. Available from: <http://10.1097/bcr.0b013e31818ba14d9>.
9. Tuvdendorj D, Chinkes D, Zhang X, Suman O, Aarsland A, Ferrando A et al. Long-term oxandrolone treatment increases muscle protein net deposition via improving amino acid utilization in pediatric patients 6 months after burn injury. *Surgery* [Internet]. 2011 [cited 20 June 2022];149(5):645-653. Available from: <http://10.1016/j.surg.2010.12.006>
10. Demling R, DeSanti L. Oxandrolone, an Anabolic Steroid, Significantly Increases the Rate of Weight Gain in the Recovery Phase after Major Burns. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [Internet]. 1997 [cited 20 June 2022];43(1):47-51. Available from: <http://10.1097/00005373-199707000-00012>
11. Cunha MBC, Efeitos da oxandrolona (esteroide anabólico androgênico) e dos exercícios aquáticos no tratamento de pacientes com doenças neuromusculares. *Usp [São Paulo]*. 2004:1-150.
12. Sheffield-Moore M, Urban R, Wolf S, Jiang J, Catlin D, Herndon D et al. Short-Term Oxandrolone Administration Stimulates Net Muscle Protein Synthesis in Young Men¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1999 [cited 20 June 2022];84(8):2705-2711. Available from: <http://10.1210/jcem.84.8.5923>.

ELETROCONVULSOTERAPIA EM TRANSTORNOS MENTAIS E SEUS EFEITOS ADVERSOS

ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN MENTAL DISORDERS AND ITS ADVERSE EFFECTS

Gustavo Q. de Mello¹; Carlos P. Nunes²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do Unifeso. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A eletroconvulsoterapia (ECT) é utilizada, há anos, no manejo de doenças psiquiátricas e consiste na indução de convulsões a partir de descargas elétricas no encéfalo. Os estudos realizados por Ladislav Joseph von Meduna mostraram redução de sintomas psicóticos em pacientes induzidos a crises convulsivas. No Brasil, após a Reforma Psiquiátrica, o uso da ECT passou a ser demonizado, principalmente em virtude da sua má utilização nas antigas instituições manicomiais. Entretanto, no século atual, seu uso tem sido restabelecido, assim como suas indicações terapêuticas, dada a eficácia no manejo de determinados transtornos. **Métodos:** Revisão de literatura, com levantamento bibliográfico dos anos de 2012 a 2022, nas bases de dados indexados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health) e Cochrane Library. **Resultados:** Foram encontrados 256 estudos, dos quais 200 trabalhos excluídos, por não se enquadrarem nos critérios pré-estabelecidos de elegibilidade, sendo selecionados para análise detalhada, partindo-se dos títulos, 56 artigos. Destes, 30 foram selecionados para leitura na íntegra. Após as avaliações de texto completo, 18 artigos foram incluídos na revisão. **Conclusão:** A ECT se mostra efetiva em tratamento de depressão, esquizofrenia e sintomas como ideação suicida e catatonia. Seu mecanismo ainda não é bem definido, mas pode ser utilizado amplamente na população, não tendo limite de faixa etária. Suas vantagens incluem sua ampla aplicação, efetividade e segurança no uso; suas desvantagens incluem o alto custo, estigmas sobre o procedimento e riscos inerentes ao procedimento. **Palavras-chave:** Eletroconvulsoterapia, Transtornos Mentais, Terapêutica, Psiquiatria.

ABSTRACT:

Introduction: Electroconvulsive therapy (ECT) has been used for years in the treatment of psychiatric diseases and consists of convulsions induced by electrical discharges in the brain. Studies by Joseph von Med showed reduction of psychiatric symptoms in seizures-induced patients.

In Brazil, after the Psychiatric Reform, the use of ECT started to be demonized, mainly due to its misuse in old asylum institutions. However, its use has been established in this century, as well as its therapeutic indications, given its effectiveness in some disorders. **Methods:** Literature review, with bibliographic survey from the years 2012 to 2022, in BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health) and Cochrane Library. **Results:** It was found 256 studies, of which 200 had been excluded, as they were not in pre established criteria, and after a detailed analysis from the title, 56 articles were selected. Then, 30 were selected for reading, of which 18 were included in this revision. **Conclusions:** ECT has been shown an effective form of treatment of depression, schizophrenia, as well as suicidality and catatonia. Its mechanism of action is still not clear, but it can be used in the majority of the population, not having limits of age. Its benefits include wide application, effectiveness and safety in use; its disadvantages include high cost, stigmas and risks inherent in the treatment. **Keywords:** Electroconvulsive Therapy, Mental Disorders, Therapeutics, Psychiatry.

INTRODUÇÃO:

A eletroconvulsoterapia (ECT) consiste em um procedimento no qual são induzidas convulsões de duração entre 20 a 150 segundos por meio de uma descarga elétrica no encéfalo.(1) Tal método é descrito na literatura como uma forma de manejar doenças psiquiátricas.

AECT foi idealizada em 1934 por Ladislav Joseph von Meduna, cujos estudos observaram a diminuição de sintomas psicóticos em indivíduos induzidos a crises convulsivas. Essas convulsões eram induzidas por fármacos como a alcânfora e o cardiazol, mas logo se destacava um importante contra: a dificuldade no controle da convulsão, pois não se sabia ao certo a duração da crise uma vez iniciada. Já em 1937, a técnica induzida por eletricidade tomava forma e rapidamente substituiu a fármaco induzida, já que oferecia um controle maior sobre as convulsões. Então, entre a década de 1950 e 1970, a ECT consagrou-se como uma das principais alternativas para o tratamento de psicoses e os mais diversos diagnósticos psiquiátricos, mesmo ainda não tendo sua indicação terapêutica bem estabelecida. (2)

O procedimento consiste na passagem de uma corrente elétrica no cérebro, a qual induz a perda de consciência e espasmos musculares por todo o corpo, então o paciente entra em um coma induzido, permanecendo em um sono de alguns minutos, acordando espontaneamente, grande parte das vezes sem se recordar do procedimento. (2)

Com a introdução da clorpromazina em 1952, o uso da ECT para tratamento de esquizofrenia nos Estados Unidos, Reino Unido e na Europa em geral decaiu significativamente, restando seu uso apenas para a depressão. Porém, no continente asiático, sua utilização ainda abrangia grande parte dos transtornos psicóticos. Na última década, renovou-se o interesse na ECT, especialmente para aquelas patologias de difícil tratamento medicamentoso. (3)

No Brasil, a ECT era utilizada erroneamente como método punitivo ao invés de terapêutico, o que causou uma desinformação entre os profissionais da saúde, familiares e pacientes. A Reforma

Psiquiátrica, iniciada em 1978 com o “Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental”, possuía como uma de suas pautas o banimento da ECT, por ir de encontro com seus objetivos que eram implementar e liberar para a população de pacientes com distúrbios psiquiátricos novas propostas terapêuticas de maneira a garantir a integridade e seus direitos. Nesse sentido, a ideia vigente para o uso da terapia, assim como o funcionamento das instituições manicomiais, ia contra os princípios da Reforma, que pautavam-se na desospitalização, desinstitucionalização e reintegração social, formando o pilar dos novos cuidados em Saúde Mental. Porém, em 2002, o Conselho Federal de Medicina implementou a prática da ECT, reconhecendo as indicações desta técnica terapêutica, assim como os cuidados necessários após utilizá-la, por meio da atenção multiprofissional na continuidade do tratamento. (2,4)

OBJETIVOS:

Primário:

Avaliar a aplicabilidade da ECT no manejo de transtornos mentais refratários ao tratamento medicamentoso tradicional;

Secundário:

- Entender o mecanismo de ação da ECT;
- Apresentar as indicações da ECT em grupos específicos;
- Elucidar as vantagens e desvantagens da ECT;

MÉTODOS:

Para a revisão de literatura foram selecionados artigos científicos publicados no período de 2012 a 2022, nos idiomas português e inglês, nas seguintes bases de dados indexados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health) e Cochrane Library. Foram utilizados os seguintes termos e descritores booleanos na língua inglesa: “Electroconvulsive Therapy”, “AND”, “Depression”; “OR” “Schizophrenia”; “OR” “Adverse Effects”.

Utilizou-se como critérios de inclusão artigos de pesquisa, teóricos, de reflexão, revisões e relatos de experiência cujo conteúdo apresentou compatibilidade com o tema: aplicação prática da ECT, mecanismo de ação da ECT, uso da ECT em transtornos depressivos e esquizofrenia, efeitos adversos da ECT.

Vale evidenciar que a distinção de artigos aconteceu na seguinte ordem: por leitura do título, seguida da leitura do resumo e posteriormente da íntegra dos artigos selecionados, e apenas aqueles que estiveram adequados com os objetivos do trabalho foram utilizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram encontrados 256 estudos por meio de busca eletrônica. Dentre estes, 200 trabalhos foram excluídos, por não se enquadrarem nos critérios pré-estabelecidos de elegibilidade,

sendo selecionados para análise detalhada, partindo-se dos títulos, 56 artigos. Destes, 30 foram selecionados para leitura na íntegra. Após as avaliações de texto completo, 18 artigos foram incluídos na revisão.

Considerações gerais da ECT:

As principais indicações da ECT são nos quadros de depressão, esquizofrenia e mania, sendo os pacientes suicidas, catatônicos ou com refratariedade à medicação, os mais prevalentes contextos de aplicação do método. Ao decorrer dos anos, a ECT foi permeada por estigmas, principalmente em virtude do modo como era utilizada, assim como pelos seus efeitos adversos que, por muito, eram de difícil manejo. (5,6) A compreensão acerca de seu mecanismo de ação possibilita a desmistificação do uso do método terapêutico e o aprimoramento da técnica.

O mecanismo de ação da ECT ainda não é muito compreendido. A principal hipótese sugere que a ECT age na desregulação neuroendócrina de neurotransmissores, efeitos anticonvulsivantes GABAérgicos e tem envolvimento a nível molecular, tudo isso devido à indução da convulsão generalizada, que possui mudanças biológicas não atribuídas à somente um único mecanismo de ação. (6)

A hipótese mais aceita é a Teoria Anticonvulsivante, baseada na observação que o tratamento pela ECT resulta num aumento no limiar epiléptico e na diminuição da duração da convulsão após o curso de tratamento. Um mediador chave para a ECT é o ácido gama aminobutírico (GABA), cujas mudanças secundárias à ECT, sugerem que exista um aumento em sua ação inibitória após repetidas convulsões. Sabendo que o metabolismo do glutamato é intimamente relacionado ao GABA, as crises epiléticas induzem a liberação aguda de glutamato, o qual age como neurotransmissor excitatório do cérebro, possivelmente causando os efeitos colaterais cognitivos. Foi demonstrado que a ECT induz neurogênese hipocampal e neuroplasticidade, e que convulsões eletro-induzidas (CEI) levam a efeitos antidepressivos por esse mecanismo. (6,7)

Foi descoberto um marcador chamado “Narp” aglomerado no hipocampo, que se encontra elevado por 24 horas em pacientes repetidamente induzidos à CEI, foi concluído que essa proteína contribui ao efeito antidepressivo na ECT, e que a CEI induz à criação de novas conexões neuronais. (6)

Existem 3 métodos mais comumente usados de colocação de eletrodos na ECT: direito unilateral (DU), bitemporal (BT) e bifrontal (BF), esses dois últimos também podem ser referidos como bilaterais (BL). É importante saber para seu determinado fim qual colocação terá maior efetividade, causando mínimos efeitos colaterais. (7)

Os cuidados pré-anestésicos apropriados para pacientes com várias desordens mentais ou patologias não diferem substancialmente daqueles que normalmente passariam por uma anestesia para um procedimento cirúrgico. Deve-se avaliar os riscos do procedimento para o paciente, pois o mesmo poderá ser submetido ao mesmo procedimento diversas vezes consecutivas, e conseqüentemente, será exposto aos mesmos riscos ao longo de todos os procedimentos, por isso é necessária uma avaliação multidisciplinar. Além disso, cabe ao médico responsável, conversar com o próprio paciente e seu prestador de cuidados em relação aos riscos e possíveis efeitos adversos da ECT. (5,8)

No Brasil, a técnica possui um custo significativo, na faixa de 1200 reais, estando muito fora da realidade de muitos brasileiros. Além disso, requer que diversos exames sejam feitos antes, como risco cirúrgico cardiológico, hemograma, eletrólitos, função renal, coagulograma e eletroencefalograma. (9)

Transtornos Depressivos Maiores:

A definição de Transtorno Depressivo Maior (TDM), é um grande problema como uma categoria diagnóstica. O termo “Maior”, introduzido no DSM-III que perdura até o DSM-5, tem como objetivo distinguir clinicamente as depressões graves daquelas agressivas, mas que não são debilitantes. Enquanto o DSM-5 permite alguns modificadores como melancolia e psicose, ele assume que a depressão está restrita à uma categoria, e que clinicamente só varia pela severidade, além de não possuir como classificação uma Depressão Menor. Tais questões fazem com que o TDM seja um diagnóstico heterogêneo e completamente amplo, o que causa um fator de confusão nos psiquiatras, corroborando com um diagnóstico pobre e um tratamento único e não individualizado para os seus pacientes. (10)

É estimado que em 20 anos a depressão será a maior causa de incapacitação em nações desenvolvidas. Sabe-se que até um terço dos pacientes diagnosticados com TDM não respondem ao tratamento farmacológico convencional. Assim, se faz necessário um aumento no leque terapêutico para tratar essas formas refratárias. Existem uma gama de evidências acerca da aplicabilidade da ECG no manejo de TDM, principalmente com sintomas psicóticos associados, podendo chegar de 58% a 70% de eficácia nestes casos. (6,11)

O uso da ECT no TDM se faz mais eficaz em pacientes que utilizaram poucas medicações ao longo do seu tratamento, beirando os 70%. A ECT deve ser uma opção terapêutica quando os sintomas da depressão forem muito severos e debilitantes ao paciente, independentemente do número de medicações utilizadas. Outrossim, devemos elencar a ECT como um dos principais tratamentos quando se tratar de depressão com sintomas psicóticos graves associados, já que sua indicação é absoluta, com a taxa de remissão de sintomas muito mais elevada, beirando os 83%, e também em emergências psiquiátricas como risco de suicídio, catatonia severa e síndrome neuroléptica maligna. Um dos efeitos mais significativos do seu uso na depressão já mostrado é o anti-suicida, visto que a eficácia é proporcional à intensidade da ideação suicida, tendo maior remissão do sintoma. (9,12)

É evidente que a ECT é superior ao tratamento medicamentoso no TDM, porém, pacientes utilizam em média 5 a 7 antidepressivos antes do tratamento pela ECT. Evidências apontam que a remissão de sintomas com o tratamento pela ECT é mais que o dobro se comparada ao uso de fármacos como citalopram e paroxetina. (13)

Quanto ao local de colocação de eletrodos na ECT, demonstrou-se que pacientes que os utilizaram em posição bitemporal tiveram uma diferença mínima sobre a remissão dos sintomas em relação a posição unilateral direita em altas doses (cerca de 2%), assim como em relação a sintomas cognitivos globais e focais. Porém, a segunda se mostra mais rápida na reorientação do paciente (cerca de 8 minutos antes). A reorientação foi avaliada com 5 perguntas rápidas: nome, idade, local, dia da semana e data de nascimento. Outra vantagem da unilateral de alta voltagem

é em relação a amnésia autobiográfica, cujos pacientes submetidos a Bitemporal tiveram sequelas mais significativas em relação à memória autobiográfica. (14)

Esquizofrenia:

A esquizofrenia é considerada uma das desordens psiquiátricas mais debilitantes. Mesmo após o desenvolvimento de agentes farmacológicos, uma proporção significativa de pacientes com esquizofrenia não irá ter uma resposta adequada, cerca de 30% não respondem ao tratamento convencional com antipsicóticos. Como exemplo, a Clozapina, com apenas 30-55% de efetividade, é considerada a única medicação com efeito em pacientes refratários. De acordo com as últimas referências, um paciente só pode ser considerado fármaco resistente após um ciclo de tratamento com clozapina. Assim, a ECT tem aparecido em guidelines recentes como uma recomendação para esses pacientes. Pacientes tratados com ECT mostraram uma taxa de hospitalização muito menor do que aqueles tratados com clozapina ou com altas doses de antipsicóticos. (3,15,17)

Estudos recentes demonstram uma ação sinérgica entre a ECT e a clozapina, com mais de 40-50% de efetividade na redução dos sintomas. O estudo dos efeitos colaterais ainda não é muito assertivo, porém, para alcançar uma boa eficácia no tratamento conjunto, foi necessária uma média de 16 sessões de ECT em uso concomitante com a clozapina. Já a ECT com tratamento com antipsicóticos comuns demonstrou certa ação benéfica, porém o nível de evidência muito baixo não permite a afirmação. (15,16,17)

A ECT provou-se extremamente eficaz no tratamento de psicose e catatonia em pacientes idosos com condições psicóticas primárias, cuja maioria era resistente ao tratamento farmacológico e em péssimo estado geral. Sua efetividade varia de 35% a 100% em pacientes idosos com esquizofrenia refratária à clozapina. As fatalidades relacionadas ao ECT foram nulas, e evidencia-se na literatura que as mortes relacionadas à ECT são de 2,1 em 100.000 tratamentos.(18)

Pacientes específicos:

ECT pode ser usada independente da idade, com referências encorajando seu uso em idosos devido ao aumento de sua eficácia, podendo chegar a 90%, além de o uso da ECT ser facilitado pelo aumento no limiar convulsivo que ocorre com o envelhecimento. A ECT possui menos efeitos adversos do que muitos tratamentos clínicos de longa duração. Deve-se realizar uma anamnese e se atentar à comorbidades e uso de medicações controladas. Durante o tratamento de pacientes idosos deve-se atentar às mudanças no estado cognitivo e avaliar o melhor posicionamento dos eletrodos, frequência do tratamento e potência dos estímulos elétricos. Existem relatos de quedas após o início do tratamento, provavelmente atribuída a efeitos adversos no estado cognitivo dos pacientes, contudo, essa relação ainda não está clara. (9,6,15)

Em crianças e adolescentes não se tem muitas evidências devido ao uso escasso nessa faixa etária, porém, em caso de extrema gravidade como estado catatônico, depressão psicótica grave, injúrias auto infringidas no autismo, pode-se ponderar a respeito da utilização da ECT, pois é considerada benéfica e segura nestes casos. Nessa faixa etária, o limiar convulsivo tende a ser baixo, devendo atentar-se à potência dos estímulos elétricos utilizados. Algumas contraindicações nestes casos são tumores do sistema nervoso central, pressão intracraniana elevada, hemorragia intracraniana recente, aneurisma cerebrovascular, descolamento de retina, infecção pulmonar e

feocromocitoma. (9)

Em pacientes grávidas, o tratamento para doenças psiquiátricas se torna um desafio, devido à ação teratogênica da maioria dos fármacos utilizados e dos estudos escassos neste subgrupo da população. Algumas revisões, no entanto, revelam que o risco fetal associado ao uso de anestésicos e da ECT são menores que aqueles do uso desses fármacos ou do não tratamento. A ECT pode ser utilizada durante os três trimestres de gestação e no puerpério com bom resultado terapêutico, especialmente em casos de depressão e transtorno bipolar. Durante o primeiro trimestre, o método deve ser utilizado com parcimônia, dado o risco elevado de abortamento, insuficiência placentária e descolamento prematuro de placenta, sendo indicada uma consulta ginecológica antes da utilização do método. Em unidades onde são realizados a ECT em gestantes, é indicado que se tenha recursos para lidar com quaisquer emergências obstétricas. É importante afirmar que a ECT não produz nenhuma contraindicação à amamentação e os anestésicos utilizados apresentam um risco mínimo ao bebê. (9)

Efeitos adversos:

Os efeitos adversos da ECT tendem a ocorrer de curto a médio prazo após uma sessão, e estão atribuídos à anestesia, drogas anticolinérgicas, relaxantes musculares, estímulos elétricos ou à própria convulsão, e normalmente não possuem uma única causa. (5)

Pacientes podem apresentar sintomas gerais como boca seca, cefaléia, náusea e mialgia. Esses sintomas são passageiros e não costumam ser graves. A náusea ocorre devido ao uso de anestésicos como quetamina ou propofol, esse último tendo menos risco de causá-la. A cefaleia pode ser geral ou localizada, acontecendo em até 85% dos pacientes, é suave e autolimitada, tendo seu pico em 2 horas após a ECT e desaparecendo em até 24 horas. A mialgia generalizada de intensidade variável é comum no pós ECT, tendendo a diminuir a cada sessão, é relacionada com o uso de relaxantes musculares que causam espasmos musculares, ou à própria convulsão. Devem ser tratadas pela possível causa e realizadas medidas de profilaxia como a diminuição da dosagem dos relaxantes musculares despolarizantes como a succinilcolina, ou a utilização de relaxantes não despolarizantes. Fraturas de ossos longos não ocorrem mais na ECT modificada, porém em alguns países subdesenvolvidos ainda podem ocorrer. (5,6)

Alguns efeitos adversos, como a apneia prolongada, estão muito relacionados ao uso dos bloqueadores neuromusculares. A succinilcolina pode causar apnéia por alguns minutos, porém, em pacientes com alto nível de lítio sérico, a apnéia pode se prolongar por até 30 minutos e até mais em pacientes com deficiência de pseudocolinesterase. Se isso ocorrer, deve-se prolongar o suporte ventilatório ainda com o paciente sob efeito da anestesia. A hipertermia maligna pode ocorrer em alguns indivíduos susceptíveis após inalação de anestésicos e succinilcolina. É um estado hipermetabólico envolvendo a musculatura esquelética do paciente, apresentada com rigidez muscular, acidose e febre, e não deve ser confundida com síndrome neuroléptica maligna. Além disso, pacientes em uso de succinilcolina podem apresentar hipercalemia. (5,7,8)

Pacientes podem apresentar efeitos relacionados à convulsão, como a convulsão prolongada acima de três minutos pode ocorrer em 1 a 2% dos casos. Crises epilépticas espontâneas pós-tratamento com ECT são raras, mas podem ocorrer. O estado pós ictal ocorre em 8 a 20% dos

pacientes e é caracterizado por ansiedade, inquietação e desorientação. (5)

Pacientes podem apresentar algumas complicações cardíacas pós ECT, por isso se vê necessário a avaliação cardiológica pré ECT e a monitorização do paciente durante o exame. Pode ocorrer aumento na pressão sistólica, chegando até 200 mmHG devido a descarga simpática durante a convulsão, o que geralmente se atenua ao fim dela. Anormalidades eletrocardiográficas, como ondas T invertidas, infra de ST, normalmente são alterações benignas que não causarão danos aos pacientes hígidos, porém, em pacientes predispostos, existe o risco de infarto agudo do miocárdio. (5)

Pacientes podem apresentar perda de memória, que é uma consequência da ECT e sua duração é ainda algo discutido. Sintomas neurocognitivos não conseguem ser bem avaliados devido a fatores de confusão como o próprio transtorno do paciente, a dosagem dos psicotrópicos já utilizados pelos pacientes, a medicação usada no próprio procedimento. Dano cerebral estrutural não está relacionado a ECT, na verdade, o procedimento está ligado à neuroplasticidade e estímulos neuronais. (5,6,7) As vantagens e desvantagens da utilização da ECT podem ser observadas na tabela abaixo:

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens do uso da ECT.

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Indução de neurogênese hipocampal e neuroplasticidade (6)	Riscos inerentes ao procedimento (5,8)
Alta eficácia em pacientes com TDM, especialmente com sintomas psicóticos associados (11)	Alto custo (9)
Efeito anti-suicida (9,12)	A eficácia diminui em pacientes que fizeram uso de muitas medicações ao longo do tratamento psiquiátrico (9)
A remissão de sintomas com o tratamento pela ECT é mais que o dobro se comparada ao uso de fármacos como citalopram e paroxetina (13)	Uso contraindicado em casos de tumores do sistema nervoso central, pressão intracraniana elevada, hemorragia intracraniana recente, aneurisma cerebrovascular, descolamento de retina, infecção pulmonar e feocromocitoma (9)
Menor taxa de hospitalização em pacientes com esquizofrenia tratados com ECT quando comparados aos que fazem uso de antipsicóticos (15,17)	Contraindicações aos anestésicos utilizados (5,6,8)
Eficaz no tratamento de psicose e catatonia em pacientes idosos com condições psicóticas primárias (18)	O estado pós ictal ocorre em 8 a 20% dos pacientes (5)

Baixa fatalidade (18)	Podem ocorrer alterações cardíacas, como aumento da pressão sistólica, e anormalidades eletrocardiográficas que aumentam o risco de infarto agudo do miocárdio em pacientes predispostos (5)
Uso permitido durante a gestação (5,9)	

Fonte: O autor.

CONCLUSÃO:

Diante do exposto é possível concluir que, apesar dos estigmas em torno da ECT, a técnica se mostra efetiva no tratamento de diversas patologias e sintomas psiquiátricos que não respondem ao tratamento convencional. Nesse sentido, é de extrema importância que estudos como esse sejam realizados no intuito de desestigmatizar a ECT, de forma a aprimorar a técnica e, conseqüentemente, reduzir os efeitos adversos. Seu uso deve ser ampliado, não somente sendo utilizado como última linha de tratamento, podendo ser uma opção mais precoce no tratamento de depressão com ou sem sintomas psicóticos, e esquizofrenia, além de ideação suicida exacerbada e catatonia.

Seu mecanismo de ação deve ser elucidado com mais clareza, para que possa ser melhor manejado, reduzindo seus riscos e tendo maior eficácia no tratamento de patologias. Além disso, vale ressaltar que seu uso abrange grande parte da população e faixas etárias diversas, não se restringindo a um pequeno grupo seletivo de pacientes com transtornos psiquiátricos, o que se mostra como um importante benefício do método.

A ECT, apresenta-se ainda em processo de desconstrução dos estigmas, além de possuir um alto custo, o que dificulta seu uso dentre os países em desenvolvimento, como o Brasil. Sendo assim, se faz necessária uma construção de uma íntima relação médico-paciente, a exposição de seus riscos e benefícios a ponto de que o paciente e seus cuidadores entendam a sua aplicação e possam tomar partido na decisão de sua utilização.

REFERÊNCIAS:

1. Figiel G, McDonald W, McCall W, Zorumpski C. Electroconvulsive therapy. In: Schatzberg A, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998. p. 523-545.
2. Guimarães JCS, Santos BL, Aperibense PGG, Martins GCS, Peres MAA, Santos TCF. Electroconvulsive therapy: historical construction of nursing care (1989-2002). *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018; 71(Suppl 6): 2743-50. [Thematic Issue: Good practices in the care process as the centrality of the Nursing] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0168>
3. Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):213-222. doi: 10.1097/YCO.0000000000000418.

4. Ribeiro RB, Melzer-Ribeiro DL, Rigonatti SP, Cordeiro Q. Electroconvulsive therapy in Brazil after the “psychiatric reform”: a public health problem--example from a university service. *J ECT*. 2012 Sep;28(3):170-3. doi: 10.1097/YCT.0b013e31824d2889. PMID: 22551774.
5. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):513-30. doi: 10.1016/j.psc.2016.04.004. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27514303.
6. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):341-353. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.001. Epub 2018 Jun 15.
7. Chang AD, Vaidya PV, Retzbach EP, et al. Narp mediates antidepressant-like effects of electroconvulsive seizures. *Neuropsychopharmacology* 2018;43(5):1088–98.
8. Meneguetti N, Lopes N, Hijazi A, Oliveira L, Silva A, Castro T et al. O manejo da depressão maior unipolar com eletroconvulsoterapia / Management of unipolar major depression with electroconvulsotherapy. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(2):6220-6232.
9. Fernández-Candil J, Castelltort Mascó L, Fàbregas Julià N, Urretavizcaya Sarachaga M, Bernardo Arroyo M, Valero Castell R. Anaesthesia in electroconvulsive therapy. Special conditions. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020 Jan-Mar;13(1):36-46. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.05.002. Epub 2018 Aug 2.
10. Paris J. The mistreatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2014 Mar;59(3):148-51. doi: 10.1177/070674371405900306. PMID: 24881163; PMCID: PMC4079242.
11. van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, Birkenhäger TK. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Feb;212(2):71-80. doi: 10.1192/bjp.2017.28. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2018 May;212(5):322.
12. Fox CA, McLoughlin DM. Speed of electroconvulsive therapy for depression: Effects of electrode placement. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 May;143(5):444-452. doi: 10.1111/acps.13286. Epub 2021 Feb 18.
13. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med*. 2017 Feb;47(3):518-530. doi: 10.1017/S0033291716002737. Epub 2016 Oct 26. Erratum in: *Psychol Med*. 2017 Sep 18;:1-2.
14. Assis T, Aquino A, Andrade F, Carvalho F. Eletroconvulsoterapia Para O Tratamento Da Depressão Refratária À Medicação: Uma Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2020;
15. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. *Mol Neuropsychiatry*. 2019 Apr;5(2):75-83. doi: 10.1159/000497376. Epub 2019 Apr 2. PMID: 31192220;
16. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 Mar;171(1-3):215-24. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.024.

Epub 2016 Jan 27. PMID: 26827129.

17. Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JS, Adams CE. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 19;3(3):CD011847. doi: 10.1002/14651858.CD011847.pub2. PMID: 30888709; PMCID: PMC6424225.
18. Kumagaya D, Halliday G. Acute electroconvulsive therapy in the elderly with schizophrenia and schizoaffective disorder: a literature review. *Australas Psychiatry.* 2019 Oct;27(5):472-476. doi: 10.1177/1039856219839470. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30920288.

CANDIDÍASE VULVOVAGINAL RECORRENTE: MANEJO CLÍNICO

RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: CLINICAL MANAGEMENT

Giovanna M. Polido¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: A candidíase vulvovaginal (CV) é um dos problemas ginecológicos mais comuns na atenção primária. É caracterizada pela diminuição dos lactobacilos e um supercrescimento concomitante de um fungo chamado Candida. A maioria dos casos de CV é causada pela Candida albicans, os demais casos são provocados pelas não-albicans, que estão mais relacionadas com a candidíase vulvovaginal recorrente (CVR). A etiopatogenia da CVR ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que diferentes elementos estão envolvidos nessa condição como mecanismos imunológicos, mutações genéticas e padrões comportamentais. Estudos mostram que em casos de CV causada por espécies de Candida não-albicans, a primeira linha de tratamento utilizada é ineficaz, apresentando recidivas com o tratamento tradicional, o que torna de extrema relevância a análise de novos tratamentos. **Objetivo:** Conhecer o manejo clínico da candidíase vulvovaginal recorrente. **Métodos:** Revisão sistemática a partir da pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), com a seguinte estratégia de busca: (“Candidiasis”[Mesh] AND “Candidiasis, Vulvovaginal”). A pesquisa finalizou com 18 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, a partir dos critérios pré-estabelecidos. **Resultados:** Em relação aos resultados, mostrou-se que novas medicações e terapias adjuvantes podem auxiliar no manejo clínico da CVR, porém sem melhora clínica expressiva. **Conclusões:** Não foi possível encontrar diferenças claras entre as diversas opções de tratamento (por exemplo, tratamento oral versus tópico, diferentes doses e durações). Mais pesquisas são necessárias para determinar a medicação ideal, dose e frequência. **Descritores:** Candidíase Vulvovaginal; Candidíase Vulvovaginal Recorrente.

ABSTRACT:

Introduction: Vulvovaginal candidiasis (VC) is one of the most common gynecological problems in primary care. It is characterized by a decrease in lactobacilli and a concomitant overgrowth of a fungus called Candida. Most cases of VC are caused by Candida albicans, the remaining cases are caused by non-albicans, which are more related to recurrent vulvovaginal candidiasis (CVR). The etiopathogenesis of CVR is not yet fully understood. It is known that different elements are involved in this condition, such as immunological mechanisms, genetic

mutations and behavioral patterns. Studies show that in cases of VC caused by non-albicans *Candida* species, the first line of treatment used is ineffective, with relapses with traditional treatment, which makes the analysis of new treatments extremely relevant. **Objective:** To know the clinical management of recurrent vulvovaginal candidiasis. **Methods:** Systematic review based on a search in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) and VHL (LILACS and SciELO), with the following search strategy: (“Candidiasis”[Mesh] AND “Candidiasis, Vulvovaginal”). The search ended with 18 original articles selected from the search in databases, based on the pre-established criteria. **Results:** Regarding the results, it was shown that new medications and adjuvant therapies can help in the clinical management of CVR, but without significant clinical improvement. **Conclusions:** No clear differences could be found between the different treatment options (oral versus topical treatment, different doses and durations). More research is needed to determine the optimal medication, dose, and frequency. **Keywords:** Vulvovaginal candidiasis; recurrent vulvovaginal candidiasis.

INTRODUÇÃO

A candidíase vulvovaginal (CV) é um dos problemas ginecológicos mais comuns na atenção primária. É caracterizada pela diminuição dos lactobacilos e um supercrescimento concomitante de um fungo chamado *Candida*¹. A proliferação excessiva deste fungo na microbiota vaginal, causa uma resposta inflamatória local, que pode ocorrer por várias razões que vão desde alterações nos níveis de hormônios, condições imunológicas, consumo de antibióticos, tratamentos com quimioterápicos e outros².

A maioria dos casos (aproximadamente 70-90%) de CV é causada por *Candida albicans*, tem mais capacidade de aderir às células epiteliais vaginais, enquanto os 10-30% restantes são causados por não-albicans, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kyfer* e *C. lusitaniae*^{3,4}.

A candidíase vulvovaginal recorrente (CVR) é definida como quatro ou mais infecções em menos de 1 ano⁵. É uma condição debilitante de longo prazo que pode impactar gravemente a qualidade de vida de mulheres afetadas⁶. A etiopatogenia da CVR ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que diferentes elementos estão envolvidos nessa condição, como mecanismos imunológicos, mutações genéticas e padrões comportamentais⁵.

Pesquisas mostram que aproximadamente 75% das mulheres desenvolvem candidíase vulvovaginal pelo menos uma vez na vida, ou duas vezes (50%) em suas vidas e 5% desenvolvem mais de quatro vezes por ano^{4,6}. Estima-se que em todo o mundo, a candidíase vulvovaginal recorrente afeta cerca de 138 milhões de mulheres anualmente (variação de 103-172 milhões), com prevalência anual global de 3871 por 100.000 mulheres e 372 milhões de mulheres são afetadas por candidíase vulvovaginal recorrente ao longo da vida. A faixa etária de 25 a 34 anos apresenta a maior prevalência (9%)⁶.

Propõe-se que tanto CV quanto CVR envolvem imunopatologias semelhantes, mas que os gatilhos ocorrem com maior sensibilidade em indivíduos com CVR⁷. A patogênese da

CVR é multifatorial, pois além da reinfecção com diferentes cepas exógenas, outros mecanismos estão envolvidos como a redução da função protetora normal proporcionada pela flora bacteriana vaginal comensal quanto a anormalidades na imunidade da mucosa vaginal local. A CVR foi classificada como primária (ou idiopática) e secundária a diabetes mellitus não controlada, terapia de reposição hormonal ou outros estados de excesso de estrogênio (por exemplo, gravidez, pílulas anticoncepcionais) e terapias imunossupressoras ou outros estados imunossupressores (por exemplo, infecção pelo HIV). Na maioria dos casos, a CVR está associada à recidiva da vaginite e não à reinfecção⁸.

O diagnóstico de candidíase vulvovaginal é estabelecido pela combinação de exame microscópico mostrando leveduras, hifas, cultura ou pela coleta de um swab vulvovaginal na presença de sinais e sintomas clínicos compatíveis⁶. O exame microscópico direto é método clínico rápido que pode identificar fatores etiológicos, no entanto, o resultado da cultura do corrimento vaginal parece ser definitivo como diagnóstico⁴.

As manifestações clínicas relacionadas a essa patologia são: irritação, edema, prurido, disúria (ardor ao urinar), sensação de queimação na vulva e vagina, corrimento vaginal com aspecto grumoso em queijo coalhado, dispareunia, fissuras na vulva e períneo, vermelhidão ao redor da vagina e outros sintomas desconfortáveis^{2,9}. Acredita-se que esses sintomas sejam decorrentes da resposta imune do hospedeiro, em vez de danos mediados pelo patógeno, pois a inflamação neutrofílica, ao invés da carga fúngica, é o maior preditor de infecção sintomática em mulheres saudáveis¹⁰.

O manejo da candidíase vulvovaginal não complicada geralmente consiste em tratamentos antifúngicos tópicos ou orais com frequência que varia de uma dose única a tratamento por até 14 dias¹¹. As drogas antifúngicas se enquadram amplamente em cinco classes: polienos, azólicos, alilaminas, equinocandinas e outros agentes, incluindo griseofulvina e flucitosina. Os antifúngicos mais comumente recomendados para o tratamento da candidíase vulvovaginal são os azólicos (por exemplo, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, miconazol, cetoconazol) e nistatina (um polieno). Revisão sistemática de Cooke et al. mostrou que os tratamentos orais e intravaginais (tópicos) foram igualmente eficazes em mulheres com CV não complicada, mas com melhor aceitação pelo tratamento oral¹¹.

O tratamento eficaz da CVR tem sido um desafio na prática clínica diária, pois a maioria dos casos é diagnosticada e tratada empiricamente e as mulheres frequentemente se automedicam com medicamentos de venda livre que podem contribuir para o aumento da resistência antifúngica⁵. O fluconazol é o medicamento mais utilizado para o tratamento da candidíase vulvovaginal, por ser barato e bem tolerado e de fácil administração, por via oral⁵.

A forma de tratamento mais utilizada envolve intensa terapia de indução com antifúngicos, seguida de período de terapia de manutenção por vários meses. Apesar disso ser aceito como tratamento padrão existem muitas variações na inclusão de diferentes agentes terapêuticos e durações¹³. As evidências atuais sugerem que, no caso de indução e terapia de manutenção com fluconazol, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam recidiva após 6 meses⁷. Estudos mostram que em casos de CV causada por espécies de *Candida* não albicans, a primeira linha de

tratamento com fluconazol utilizada é ineficaz⁹.

A necessidade de entender o tratamento eficaz da CVR é de extrema importância na atualidade, com o uso de novas terapias para controle dos sintomas relacionados a essa doença, sendo o foco da presente pesquisa.

OBJETIVOS

Primário:

Conhecer o manejo clínico da candidíase vulvovaginal recorrente.

Secundários:

- Descrever os principais tratamentos da candidíase vulvovaginal.
- Conhecer os fatores envolvidos ao desenvolvimento da candidíase vulvovaginal recorrente.

MÉTODOS

Para produzir esta revisão sistemática foi realizada ampla pesquisa na literatura médica, utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e BVS (LILACS e SciELO), com a seguinte estratégia de busca: (“Candidiasis”[Mesh] AND “Candidiasis, Vulvovaginal”). A pesquisa foi finalizada em 3 de junho de 2022 e incluiu artigos publicados nos últimos 5 anos. Foram usados artigos em inglês, português, espanhol e francês. Os artigos selecionados têm como foco o manejo clínico da candidíase vulvovaginal recorrente e novas terapias. Foram considerados critérios de exclusão os artigos que abordavam temas fora do foco de estudo: não dissertavam sobre CVR, que descreviam somente a CV aguda, colonização extragenital, perfil lipídico do corrimento vaginal ou tratamentos experimentais.

No Pubmed foram encontrados 36 artigos e no BVS mais 70 artigos, totalizando 106 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, restaram 40 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 22 artigos de acordo com os critérios informados. A pesquisa finalizou com 18 artigos originais selecionados.

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observados os resultados do tratamento com a terapia convencional e outras terapias.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 4 estudos (1 metanálise e 9 ensaios clínicos) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistemática. (Tabela1)

Tabela 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos e resultados encontrados

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Substância/ Procedimento	Objetivo	Resultados
Cooke G et al, 2022	Metanálise	23 estudos envolvendo 2.212 ♀ de 17 - 67 anos	antifúngicos orais e tópicos (ver quais)	Avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para CVR.	Metanálise comparando tratamentos medicamentosos (oral e tópico) com placebo ou nenhum tratamento mostraram que pode haver redução clinicamente relevante na recorrência clínica em 6 meses (RR 0,36, IC 95% 0,21 a 0,63). Em mulheres com CVR, o tratamento com antifúngicos orais ou tópicos pode reduzir as recorrências clínicas sintomáticas quando comparado ao placebo ou nenhum tratamento.
Ang et al., 2021	Ensaio clínico randomizado	78 ♀ gestantes com CV	cepas de lactobacilos	Investigar os efeitos das cepas de lactobacilos na prevenção de recorrências de candidíase vaginal em gestantes	A administração de lactobacilos reduziu os sintomas de irritação (p=0,02) e corrimento (p=0,01) a partir da semana 4 e continuou após a semana 8 (p<0,05), acompanhada de sintomas reduzidos de queimação após a semana 8 (p=0,04) em comparação com o placebo.
Zakeri et al, 2020	Ensaio clínico randomizado	80 ♀ com CV confirmado por teste laboratorial	A c h i l l e a Millefolium L. X clotrimazol	Comparar a eficácia do tratamento com Achillea Millefolium L. X clotrimazol	O escore do índice de qualidade de vida dermatológica apresentou redução significativa em ambos os grupos após o tratamento. Foi reduzido no grupo controle(p<0,05) -em uso de clotrimazol. Melhora do eritema vulvar foi observada em ambos os grupos(p=0,1). A cultura vaginal foi negativa para Candida em 28(77%) pacientes do grupo controle e em 18(53%) pacientes do grupo experimental(p<0,05) -em uso de gel vaginal com A. millefolium.
Jaldani et al., 2020	Ensaio clínico randomizado	84 ♀ em idade reprodutiva	creme vaginal fitoterápico Satureja khuzestanica x clotrimazol	Comparar a eficácia dos cremes vaginais Satureja khuzestanica e clotrimazol para o tratamento da vulvovaginite por Candida	Após o tratamento, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos quanto ao corrimento vaginal (p=0,32), prurido vaginal (p=0,26), disúria (p=0,99) e dispareunia (p=0,60). Além disso, os resultados de cultura e baciloscopia não foram estatisticamente significativos nos dois grupos. Satureja khuzestanica parece ter o mesmo efeito que o clotrimazol na melhora dos sintomas da candidíase vaginal.
Marrazzo et al, 2019	Ensaio Controlado randomizado	126 ♀ (53 com BV, 36 VVC, 17 ambos)	T O L - 4 6 3 (medicamento de uso vaginal à base de ácido bórico com atividade antibioplasmática aprimorada)	Avaliar a segurança e eficácia do TOL-463 no tratamento da CV e VB	A taxa de cura clínica de VB no teste primário de cura foi de 59%(intervalo de confiança de 95% [CI], 41%-75%) para inserção de TOL-463 e 50%(IC de 95%, 31%-69%) para gel de TOL-463, e para CV, 92%(IC 95%, 67%-99%) para inserção TOL-463 e 81%(IC 95%, 57%-93%) para gel TOL-463. Ambos os produtos foram seguros e bem tolerados, sem casos secundários de CV; queimação vulvovaginal foi o evento adverso mais comum (9,6%)

Vladareanu, et al, 2018	Ensaio clínico randomizado	93 ♀ com história de CVR durante período de 3 ciclos de tratamento (15 dias / ciclo) separados por intervalos de lavagem de 15 dias.	L. plantarum P17630 e placebo	Avaliar a atividade e a tolerabilidade de um produto oral contendo a cepa probiótica específica, Lactobacillus plantarum P17630, na colonização vaginal de bactérias lácticas	A ingestão de probióticos melhorou significativamente a colonização de lactobacilos nas células epiteliais vaginais. Os resultados demonstraram uma diferença significativa no escore LBG ao comparar o dia 0 ao dia 45 (p=0,000016) e ao dia 90 (p=0,001415) em mulheres tratadas com L. plantarum P17630. Nenhuma evidência de melhora no escore LBG foi registrada em mulheres que receberam placebo (p<0,005). O aumento da adesão de lactobacilos foi associado à melhora dos sinais clínicos como vermelhidão, edema e corrimento.
Russo et al., 2018	Ensaio clínico	48 ♀ com Candida	1. L. acidophilus + L. rhamnosus+ Lactoferrina 2. Placebo	Avaliar a eficácia do probiótico para redução de sintomas de CVR em ♀ tratadas com clotrimazol	Durante os 6 meses de acompanhamento, as recorrências foram significativamente menores no grupo de intervenção vs placebo (33,3% vs 91,7% após 3 meses e 29,2% vs 100% após 6 meses).
Murina et al, 2018	Ensaio clínico randomizado	209 ♀	Probiogel Estromineral (L. fermentação LF10 + L. plantarum LP02)	Avaliar a eficácia de um gel vaginal contendo extratos de Thymus vulgaris e Eugenia caryophyllus em conjunto com duas cepas específicas de lactobacilos (Lactobacillus fermentum LF10 e Lactobacillus plantarum LP02) formuladas especificamente em cápsulas vaginais de liberação lenta, no tratamento de cápsulas vaginais de liberação lenta, no tratamento de VB, CV e CVR.	Estromineral Probiogel (sem antifúngico) curado 51/82 mulheres com CVV aguda e 27/27 em mulheres com CVR 20-30 dias após o início da terapia (ambos significativa em comparação com a linha de base), mas a terapia por mais tempo do que os 6 dias pretendidos foi exigido em 57,3% e 63,0% mulheres, respectivamente, devido à persistência de sintomas.
Saghafi et al, 2018	Ensaio clínico randomizado	60 ♀ com CV confirmada por micro-biologia	supositórios vaginais de Anethum graveolens (endro)	Comparar o efeito de supositórios vaginais de Anethum graveolens (endro) e comprimidos vaginais de 100 mg de clotrimazol na candidíase vulvovaginal	A diferença entre os dois grupos não foi significativa, 13% do grupo que usou supositório, em comparação com 10% dos pacientes tratados com clotrimazol tiveram cultura positiva. Os supositórios vaginais de endro a 2% foram tão eficazes quanto os comprimidos vaginais de clotrimazol na redução dos sintomas clínicos e microbiológicos da candidíase.

Xie et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	1656♀	Probióticos	Avaliar a eficácia e segurança dos probióticos para o tratamento da candidíase vulvovaginal em mulheres não grávidas.	Os probióticos aumentaram a taxa de cura clínica de curto prazo em 14% (RR 1,14 IC95% (1,05-1,24)). No entanto, esse efeito não se traduziu em maior frequência de cura clínica a longo prazo (um mês após o tratamento: RR 1,07 IC95% (0,86-1,33); 3 meses após o tratamento: RR 1,30, IC 95% (1,00-1,70) ou cura micológica (1 mês após o tratamento: RR 1,26, IC 95% 0,93-1,71); 3 meses após o tratamento: RR 1,16, IC 95% (1,00-1,35). O uso de probióticos não aumentou a frequência de casos graves (RR 0,80, IC 95% (0,22-2,94)).
Sun et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	58 ♀ com CVC Grupo A: Grupo B: Grupo C:	complexo de vitamina B	Explorar a eficácia do complexo vitamínico B como terapia adjuvante para o tratamento da candidíase vulvovaginal complicada (CVV) in vitro e in vivo.	Após o tratamento, os pacientes complicados do grupo C (supositório + creme vaginal + oral complexo vitamínico B) tiveram taxas efetivas significativamente maiores do que os do grupo A (supositório + antifúngico oral) e do grupo B (supositório + creme vaginal).

CVR=
candidíase
vaginal
recorrente;
CV: candidíase
vulvovaginal;
VB: vaginose
bacteriana;
ECR=ensaio
clínico
randomizado;
CVC: candidíase
vulvovaginal
complicada; CP:
Clotrimazol e
Placebo; SC:
S. officinalis e
Clotrimazol;
SP: S. officinalis
e Placebo;
VB: vaginose
bacteriana; TOC:
teste primário de
cura.

Os resultados dos estudos selecionados convergem para a demonstração da eficácia do tratamento convencional, o uso de probióticos, ácido bórico e outras formulações.

Tratamento convencional

De acordo com Cooke et al., metanálise comparando tratamentos medicamentosos (oral e tópico) com placebo ou nenhum tratamento mostrou que pode haver redução clinicamente relevante na recorrência clínica em seis meses (RR 0,36, IC 95%) e 12 meses (RR 0,80, IC 95%). Nenhum estudo relatou o número de recorrências clínicas por participante por ano. Não foi possível encontrar diferenças claras entre as diferentes opções de tratamento¹¹.

Probióticos

Foram encontrados 7 artigos que falavam sobre o uso dos probióticos no manejo clínico da CVR, expondo que a ingestão de probióticos melhorou significativamente a colonização de lactobacilos nas células epiteliais vaginais e alívio dos sintomas clínicos, como irritação, corrimento, vermelhidão e edema. Da mesma forma, apresentou melhora da recorrência desses sintomas, detendo taxa de cura clínica de curto prazo em 14%^{1,2,7,8,17}.

Ácido bórico

Segundo Marrazzo et al., a taxa de cura clínica de VB no teste primário de cura foi de 59% (IC95%, 41-75) para inserção de TOL-463 (medicamento de uso vaginal à base de ácido bórico) e 50% (IC95%, 31-69) para gel de TOL-463, e para CV 92% (IC95%, 67-99) para inserção TOL-463 e 81% (IC95% 57-93) para gel TOL-463. Ambos os produtos foram seguros e bem tolerados, sem casos secundários de CV¹⁶.

Outras formulações

Foram encontrados 5 artigos que abordavam outras formulações para manejo clínico e terapia adjuvante para o tratamento da CVR. Esses artigos mostraram que com o uso de vitaminas do complexo B e medicamentos alternativos a base de plantas (*Satureja khuzestanica* e *Achillea Millefolium*), houve melhora dos sintomas clínicos e da recorrência da CV, porém não tão significantes^{4,13,18}.

DISCUSSÃO

Como dito anteriormente, a CVR é definida como quatro ou mais episódios de candidíase a cada ano. A CVR é uma condição debilitante de longo prazo que pode afetar gravemente a qualidade de vida das mulheres. O manejo clínico adequado para essa doença ainda está em estudo para que haja controle adequado dos sintomas e erradicação do fungo^{5,6}.

Muitos esquemas antifúngicos estão disponíveis para tratamento, alguns deles com efeitos adversos que acabam reduzindo a adesão das mulheres. O fluconazol tem sido a droga de escolha para o tratamento, sendo usado extensivamente, embora tenha impacto desconhecido na suscetibilidade fúngica. O regime mais comumente usado para CVR consiste em 10 a 14 dias de terapia de indução com um agente antifúngico tópico ou fluconazol oral 150mg, seguido de fluconazol 150mg por semana durante 6 meses (forte recomendação com evidência de alta qualidade). Observou-se que mulheres com CVR com doença e história familiar de doença

atópica têm maior risco de não responder ao tratamento de manutenção com fluconazol. Na última década foram relatados casos isolados de mulheres com CVR que não responderam à terapia de indução com fluconazol. Após excluir a falta de adesão ao tratamento, a resistência ao fluconazol deve ser considerada^{5,6,11}.

Como a venda de antifúngicos não está sujeita ao controle de prescrição por parte das farmácias, o uso indiscriminado de antifúngicos por automedicação e sem prescrição médica tem vou-se que mulheres com CVR com doença e história familiar de doença atópica têm maior risco de não responder ao tratamento de manutenção com fluconazol. Na última década foram relatados casos isolados de mulheres com CVR que não responderam à terapia de indução com fluconazol. Após excluir a falta de adesão ao tratamento, a resistência ao fluconazol deve ser considerada^{5,6,11}.

Como a venda de antifúngicos não está sujeita ao controle de prescrição por parte das farmácias, o uso indiscriminado de antifúngicos por automedicação e sem prescrição médica tem vou-se que mulheres com CVR com doença e história familiar de doença atópica têm maior risco de não responder ao tratamento de manutenção com fluconazol. Na última década foram relatados casos isolados de mulheres com CVR que não responderam à terapia de indução com fluconazol. Após excluir a falta de adesão ao tratamento, a resistência ao fluconazol deve ser considerada^{5,6,11}.

Como a venda de antifúngicos não está sujeita ao controle de prescrição por parte das farmácias, o uso indiscriminado de antifúngicos por automedicação e sem prescrição médica tem vou-se que mulheres com CVR com doença e história familiar de doença atópica têm maior risco contribuído para o aumento da resistência antifúngica a esses medicamentos⁵.

Conhecer o perfil de eficácia de cada medicamento no tratamento da CVR possibilitará a criação de um protocolo de tratamento para essa doença e também diminuirá o risco de aumento da resistência aos antifúngicos⁶.

Devido às limitações dos tratamentos atuais ou à preferência do paciente, muitas mulheres buscam alternativas de tratamento. A medicina complementar e alternativa é altamente aceitável para as mulheres e é amplamente utilizada no tratamento desta condição. Exemplos desses tratamentos usados são preparações à base de plantas, probióticos como *Lactobacillus* e outros. De acordo com esse estudo, mostra-se que até 40% das mulheres usam a medicina complementar para tratar ou prevenir candidíase vulvovaginal, apesar da ampla disponibilidade de agentes antifúngicos convencionais, porém a eficácia e segurança desses tratamentos complementares para candidíase vulvovaginal na literatura tem sido escassa¹⁴.

A alteração do ambiente do hospedeiro para que seja menos favorável à proliferação da *Candida* é a teoria subjacente que apoia o uso de outras terapias, como probióticos, géis usados para restaurar o equilíbrio ácido vaginal e outros tratamentos¹⁴.

Como tratamento não convencional, um estudo mostrou que o uso da *Satureja khuzestanica* que é uma planta da família das mentas e possui capacidade de afetar a membrana citoplasmática, a cadeia de transporte de elétrons, a atividade metabólica e a síntese gênica, inibe a síntese de proteínas, além de possuir propriedades antimicrobianas. Um estudo recente mostrou que *Satureja khuzestanica* possui efeitos anti-candida no corrimento vaginal em um ambiente de laboratório, inibindo a formação de tubos germinativos. Jaldani et al. mostraram que após o tratamento, não foi

observada diferença significativa entre os dois grupos (Satureja khuzestanica vs clotrimazol) quanto ao corrimento vaginal ($p=0,32$), prurido vaginal ($p=0,26$), disúria ($p=0,99$) e dispareunia ($p=0,60$). Além disso, os resultados de cultura e baciloscopia não foram estatisticamente significativos nos dois grupos⁴. Esse artigo mostrou bons resultados em relação ao tratamento da CVR, porém necessita de mais estudos sobre essa planta.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de 2 centros, demonstrou taxas de cura clínica com uso do gel TOL-463 (medicamento de uso vaginal a base de ácido bórico) comparáveis as dos produtos recomendados para o tratamento da VB e CV. Mostrou que o TOL-463 é eficaz e seguro no tratamento de BV e CV, com a inserção vaginal demonstrando perfil mais eficaz para ambas as condições em geral. A potencial indicação dupla de TOL-463 provavelmente representa um benefício no manejo da vaginite infecciosa, pois o diagnóstico dessas infecções é muitas vezes impreciso. Os ensaios de fase 3 definirão ainda mais o papel do TOL-463 em uma população de ginecologia foi observada diferença significativa entre os dois grupos (Satureja khuzestanica vs clotrimazol) quanto ao corrimento vaginal ($p=0,32$), prurido vaginal ($p=0,26$), disúria ($p=0,99$) e dispareunia ($p=0,60$). Além disso, os resultados de cultura e baciloscopia não foram estatisticamente significativos nos dois grupos⁴. Esse artigo mostrou bons resultados em relação ao tratamento da CVR, porém necessita de mais estudos sobre essa planta.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de 2 centros, demonstrou taxas de cura clínica com uso do gel TOL-463 (medicamento de uso vaginal a base de ácido bórico) comparáveis as dos produtos mais representativa em ampla gama de configurações de prática e tipos de pacientes. Necessitando de estudos adicionais futuros para avaliar se esse novo agente não azólico pode ter importância no aumento da probabilidade de cura de VB e CV em relação às terapias aprovadas, reduzindo as taxas de infecção recorrente e em regimes de tratamento que podem combinar antimicrobianos tradicionais¹⁶.

Como tratamento complementar foi avaliada a eficácia de um supositório vaginal de endro a 2%. Saghafi et al. mostraram que a diferença entre os dois grupos (que usaram supositório de anethum-endro x clotrimazol) não foi significativa, 13% do grupo que usou supositório, em comparação com 10% dos pacientes tratados com clotrimazol tiveram cultura positiva. Os supositórios vaginais de endro a 2% foram tão eficazes quanto os comprimidos vaginais de clotrimazol na redução dos sintomas clínicos, prurido e ardor e também reduzindo a taxa de cultura positiva para candidíase e microbiológicos da candidíase. A satisfação com a terapia também foi igualmente alta em ambos os grupos de tratamento (endro vs clotrimazol)³.

Estudos mostram que a vitamina B é necessária para a síntese de proteínas estruturais vaginais específicas, como a citoqueratina, e sua deficiência levará à perda da integridade estrutural e descamação do epitélio vaginal. A vitamina B2 pode inibir a transmissão de hifas na substância intersticial das células hospedeiras. Com o aumento do complexo vitamínico B, como terapia adjuvante, a inflamação causada pela CV foi efetivamente aliviada, reforçando a ideia de que a alteração do ambiente do hospedeiro, torna o meio menos propício ao desenvolvimento excessivo da Candida¹³. Conforme Sun et al., após o tratamento, os pacientes do grupo C (supositório + creme vaginal + oral complexo vitamínico B) tiveram taxas efetivas significativamente maiores do

que os do grupo A (supositório + antifúngico oral) e do grupo B (supositório + creme vaginal)¹³.

Os probióticos, definidos em 2002 pela FAO (Food and Agriculture Organization) como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro, são atualmente considerados como novas alternativas terapêuticas. Os mecanismos pelos quais os lactobacilos funcionam como defesas anti-infecciosas ainda não são totalmente compreendidos, mas estudos mostram que eles tornam o ambiente desfavorável para o crescimento exagerado desses fungos. Algumas evidências sugerem que a coagregação entre lactobacilos e *Candida* impede a ligação da levedura aos seus locais de ancoragem no epitélio vaginal^{1,2,8,15,17}.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que em mulheres com CVR, o tratamento com antifúngicos orais ou tópicos pode reduzir as recorrências clínicas sintomáticas quando comparado ao placebo ou nenhum tratamento. Não foi encontrado diferença significativa entre as opções de tratamento associadas (por exemplo, tratamento oral versus tópico, uso de medicações adjuvantes, uso de plantas medicinais, probióticos, diferentes doses e durações). mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia das medicações abordadas no trabalho para o manejo clínico e prevenção da recorrência da CV.

REFERÊNCIAS

1. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.
2. Ang XY, Chung FY, Lee BK, Azhar SNA, Sany S, Roslan NS, et al. Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Appl Microbiol.* 2022;132(4):3168-80. doi: 10.1111/jam.15158.
3. Saghafi N, Karjalian M, Ghazanfarpour M, Khorsand I, Rakhshandeh H, Mirteimouri M, et al. The effect of a vaginal suppository formulation of dill (*Anethum graveolens*) in comparison to clotrimazole vaginal tablet on the treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Obstet Gynaecol;* (7):985-8. doi: 10.1080/01443615.2018.1432578.
4. Jaldani S, Fatahinia M, Maraghi E, Moghimipour E, Javadnoori M. Comparison of the effectiveness of *Satureja khuzestanica* and clotrimazole vaginal creams for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Med Life;*14(1):111-7 doi: 10.25122/jml-2020-0014. Erratum in: *J Med Life;*14(6):871.
5. Lírio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmiento ACA, Costa APF, Gonçalves AK. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open;*9(5):e027489 doi: 10.1136/bmjopen-2018-027489. Erratum in: *BMJ Open;* 9(11):e027489corr1.
6. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339-e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
7. Russo R, Superti F, Karadja E, De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses;*62(4):328-35.

doi: 10.1111/myc.12883.

8. Vladareanu R, Miha D, Mitran M, Mehedintu C, Boianu A, Manolache M, et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 22(1):262-7. doi: 10.26355/eurrev_201801_14128.
9. Sasani E, Rafat Z, Ashrafi K, Salimi Y, Zandi M, Soltani S, et al. Vulvovaginal candidiasis in Iran: a systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog*. 2021;154:104802. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104802
10. Pericolini E, Perito S, Castagnoli A, Gabrielli E, Mencacci A, Blasi E, et al. Epitope unmasking in vulvovaginal candidiasis is associated with hyphal growth and neutrophilic infiltration. *PLoS One*.0201436;13(7):e0201436. doi: 10.1371/journal.pone.0201436.
11. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. ;1(1):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.
12. Phillips NA, Bachmann G, Haefner H, Martens M, Stockdale C. Topical Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Expert Consensus. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022;3(1):38-42. doi:10.1089/whr.2021.0065
13. Sun MG, Huang Y, Xu YH, Cao YX. Efficacy of vitamin B complex as an adjuvant therapy for the treatment of complicated vulvovaginal candidiasis: An in vivo and in vitro study. *Biomed Pharmacother*; 88:770-7. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.001.
14. Edwards JE Jr, Schwartz MM, Schmidt CS, Sobel JD, Nyirjesy P, Schodel F, et al. A Fungal immunotherapeutic vaccine (ndv-3a) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis-a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 66(12):1928-36. doi: 10.1093/cid/ciy185.
15. van de Wijgert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*; 127(2):287-99. doi: 10.1111/1471-0528.15870.
16. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Perlowski C, Pontius A, Dithmer D, et al. Safety and efficacy of a novel vaginal anti-infective, tol-463, in the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: a randomized, single-blind, phase 2, controlled trial. *Clin Infect Dis*; 68(5):803-9. doi: 10.1093/cid/ciy554.
17. Murina F, Vicariotto F, Di Francesco S. Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *New Microbiol*; 41(3):220-4.
18. Zakeri S, Esmaeilzadeh S, Gorji N, Memariani Z, Moeini R, Bijani A. The effect of *Achillea Millefolium* L. on vulvovaginal candidiasis compared with clotrimazole: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*; 52:102483. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102483

A RELAÇÃO ENTRE A LESÃO PIGMENTADA DE PELE E O MELANOMA

THE RELATIONSHIP BETWEEN PIGMENTED SKIN LESIONS AND MELANOMA

Lara E. Gomes¹; Carlos P. Nunes²

¹Graduando do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO. Correspondência: tccmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: O melanoma caracteriza-se como um tumor maligno originário dos melanócitos, que são células produtoras de melanina, sendo assim, ocorre predominantemente na pele, e com menos frequência nos olhos, meninges e mucosas. A metástase sistêmica do melanoma tem grande prevalência de mortalidade, representando 90% dos óbitos por câncer de pele. **Objetivo:** Descrever a relação entre a lesão pigmentada de pele e o melanoma. **Metodologia:** Revisão de literatura narrativa através das bases de dados: Scielo, Lilacs e PubMed. Resultados: Foram encontrados 204 artigos relacionados com o tema, sendo selecionados 93 artigos para a leitura do resumo, desses: 30 fugiam do tema; 20 não tinham texto completo e 28 não eram relevantes. **Conclusão:** Existe um amplo espectro de aparências histológicas das lesões pigmentadas da pele e ao interpretá-las as características clínicas e histológicas devem ser consideradas em conjunto. A avaliação deve consistir em fatores clínicos como idade e cor da pele, além das características das lesões (bordas, tamanho e cor). Ressalta-se que a detecção precoce do melanoma é fundamental, pois as taxas de sobrevivência são substancialmente melhores quando o câncer é detectado em seus estágios iniciais. Atualmente, o padrão de atendimento é a biópsia de qualquer lesão suspeita de melanoma para confirmação diagnóstica por histopatologia. Como resultado, a maioria das pessoas que se submetem à biópsia recebe resultados negativos de melanoma. Se eficaz, uma alternativa não invasiva, como o ensaio de lesão pigmentada, poderia minimizar o número de biópsias desnecessárias realizadas. **Descritores:** lesão pigmentada. Melanoma. Pele.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is characterized as a malignant tumor originating from melanocytes, which are melanin-producing cells, therefore, it occurs predominantly in the skin, and less frequently in the eyes, meninges and mucous membranes. The systemic metastasis of melanoma has a high prevalence of mortality, representing 90% of deaths from skin cancer. **Objective:** To describe the relationship between pigmented skin lesions and melanoma. **Methodology:** Review of narrative literature through the databases: Scielo, Lilacs and PubMed.

Results: A total of 204 articles related to the topic were found, and 93 articles were selected for reading the abstract, of which: 30 escaped the topic; 20 did not have full text and 28 were not relevant. **Conclusion:** There is a wide spectrum of histological appearances of pigmented skin lesions and when interpreting them the clinical and histological characteristics must be considered together. The evaluation should consist of clinical factors such as age and skin color, in addition to the characteristics of the lesions (borders, size and color). It is noteworthy that early detection of melanoma is essential, as survival rates are substantially better when the cancer is detected in its early stages. Currently, the standard of care is biopsy of any suspected melanoma lesion for diagnostic confirmation by histopathology. As a result, most people who undergo a biopsy receive negative melanoma results. If effective, a non-invasive alternative such as the pigmented lesion assay could minimize the number of unnecessary biopsies performed. **Keywords:** pigmented lesion. Melanoma. Skin.

INTRODUÇÃO

O melanoma caracteriza-se como um tumor maligno originário dos melanócitos, que são células produtoras de melanina, sendo assim, ocorre predominantemente na pele, e com menos frequência nos olhos, meninges e mucosas. A metástase sistêmica do melanoma tem grande prevalência de mortalidade, representando 90% dos óbitos por câncer de pele¹.

A frequência do melanoma tem aumentado nos últimos anos, especialmente em populações de pele clara. Normalmente o melanoma ocorre em pessoas de meia idade, sendo extremamente raros antes da puberdade. Apenas 14% dos melanomas são observados em pacientes com menos de 40 anos. Melanomas podem ocorrer em qualquer parte da pele, incluindo a couro cabeludo e mucosas (por exemplo, boca, órgãos genitais)².

A transformação de células melanocíticas normais em células de melanoma é acompanhada por uma perturbação complexa da sinalização molecular. Isso ocasiona o aumento da proliferação celular autônoma, sobrevida celular desregulada (resistência à apoptose), assim como maior invasividade e plasticidade funcional. O principal fator de risco exógeno está associado a exposição a radiação ultravioleta (UV), principalmente em correlação a sensibilidade individual ao sol, ou seja, ao fenótipo de pigmentação. Além disso, queimaduras solares repetitivas na infância está especialmente associada a um nível particularmente alto de desenvolvimento de melanoma mais tarde na vida³.

Cerca de 10% dos melanomas ocorrem em grupos familiares, sugerindo fortemente uma origem genética da doença. O melanoma familiar é definido por pelo menos dois casos em parentes de primeiro grau (herança autossômica dominante ou um modo de herança mais complexo). Nos melanomas esporádicos não familiares, que representam cerca de 90% de todos os casos, são encontradas mutações especialmente de baixo risco com baixa penetrância, o que torna provável um envolvimento adicional de fatores exógenos (ambientais) na formação de melanoma. Atualmente, supõe-se que o melanoma cutâneo esteja entre os tipos de câncer humano com a maior carga mutacional genômica, com muitos deles portando assinaturas UV típicas⁴.

Clinicamente, esses tipos de tumores aparecem multicoloridos (marrom, preto, avermelhado, azul acinzentado, branco), assimétrico e irregular, além disso, em alguns casos, podem não ter pigmentação. Diferenças no tamanho do tumor, profundidade da infiltração, cor e ocorrência de eflorescências secundárias, como exsudação, incrustação, erosão, ulceração ou alterações regressivas, causam uma extraordinária diversidade morfológica².

Para o diagnóstico, uma anamnese detalhada avaliando os possíveis fatores de risco, uma descrição dos achados e o curso temporal formam a base do diagnóstico. Deve sempre ser feita a inspeção completa do corpo, incluindo as mucosas visíveis e o couro cabeludo. Além disso exames podem ser necessários, como a dermatoscopia⁵.

OBJETIVOS

Primário

Descrever a relação entre a lesão pigmentada de pele e o melanoma.

Secundários

- Compreender os conceitos de lesões pigmentadas e melanoma;
- Destacar as formas de diferenciação de lesões pigmentadas e melanoma;
- Apresentar como a pigmentação pode ter relação com o melanoma.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados foram utilizadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed).

Os descritores utilizados foram: melanoma; lesões pigmentadas; pele. Para confirmar a existência dos referidos descritores uma consulta no DeCS (Descritores em saúde). Foram inclusos trabalhos nacionais e internacionais, em português, inglês e espanhol, com textos completos e disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 204 artigos relacionados com o tema, sendo: 11 repetidos; 111 foram excluídos por não estarem relacionados ao tema do estudo. Sendo assim, foram selecionados 93 artigos para a leitura do resumo, desses: 30 fugiam do tema; 20 não tinham texto completo e 28 não eram relevantes.

O câncer de pele é uma das neoplasias mais comuns em todo o mundo. Os fatores etiológicos associados ao risco de câncer de pele não melanoma e melanoma incluem fenótipo da pele, localização geográfica e exposição ao sol. Sendo a pigmentação a característica humana mais visível e diferenciadora, depende do tipo de substância de pigmentação, a melanina, produzida em organelas especializadas (melanosomos) dentro dos melanócitos dendríticos¹.

O enxofre amarelo contendo feomelanina é responsável pela cor clara da pele; enquanto

a presença de abundante eumelanina escura protetora confere pigmentação a pele. Ambos os tipos de melanina são sintetizados através de uma complexa cadeia de reações químicas, catalisadas por diferentes enzimas envolvidas na maquinaria de pigmentação. A cascata de eventos que leva à síntese de dois tipos de melanina nos melanossomos e sua transferência para os queratinócitos envolve uma variedade de genes, codificando receptores, ligantes, fatores de transcrição, transportadores e outras proteínas. A associação de diferenças interindividuais nos fenótipos da pele com as variantes nos genes envolvidos na via de pigmentação foi descrita em investigações anteriores e confirmada em estudos de associação ampla do genoma (GWAS)².

Muitas das características fenotípicas são os principais fatores determinantes para os cânceres de pele. Pele especificamente clara, cabelos ruivos e loiros e olhos verdes e azuis em vários estudos foram associados ao aumento do risco de câncer de pele. Previsivelmente, muitos dos polimorfismos em genes dentro da via de pigmentação também modulam o risco de câncer de pele. Isso foi demonstrado em avaliações envolvendo genes direcionados e aumentado pelos achados de estudos recentes de associação ampla do genoma. Ao mesmo tempo, foi demonstrada associação ampla do genoma também resultaram na identificação adicional associada a características de pigmentação⁶.

Sarna et al.⁷ começaram a testar a hipótese de que o pigmento melanina pode afetar o comportamento das células de melanoma *in vitro*. Os autores mostraram que a presença do pigmento melanina afetava as propriedades elásticas das células, bem como as habilidades de transmigração, sendo os efeitos inibitórios de natureza mecânica. Eles propuseram que a elasticidade celular pode desempenhar um papel fundamental na eficiência das células de melanoma disseminadas *in vivo* e esperam que suas descobertas possam contribuir para o melhor entendimento do processo de metástase do melanoma maligno.

Antes de olhar para uma lesão pigmentada é fundamental conhecer alguns fatores clínicos, principalmente a idade do paciente, a localização anatômica da lesão e se houve cirurgia ou trauma prévio. A idade é importante porque os melanomas são mais comuns com o aumento da idade e são extremamente raros, embora ocorram, em crianças. Os nevos de Spitz ocorrem predominantemente em crianças e adultos jovens e são cada vez mais incomuns nas faixas etárias mais avançadas. Algumas características relacionadas a uma lesão em crescimento ativo são mais aceitáveis em crianças e adolescentes do que em um adulto. Por exemplo, um padrão de crescimento juncional lentiginoso em um adulto seria um indicador de melanoma *in situ*, enquanto não inferiria o mesmo em uma criança⁸.

O nevo melanocítico benigno (NMB) é uma proliferação melanocítica benigna e pode se assemelhar muito ao melanoma maligno no exame clínico. Nevos melanocíticos benignos mostram simetria estrutural geral em todos os eixos. O pigmento no NMB pode ser organizado como uma rede ou como estruturas globulares, assemelhando-se a um padrão semelhante a paralelepípedos. O padrão globular é visto principalmente em crianças ou indivíduos muito jovens e não será discutido aqui. A rede pigmentar típica do NMB também é simétrica e mostra desbotamento e afinamento gradual em direção às bordas externas da lesão. A coloração do NMB varia de marrom claro a marrom muito escuro, não havendo áreas azuis ou brancas cicatriciais na lesão⁹.

Já o melanoma maligno é um câncer de pele mortal do melanócito. Os critérios de melanoma (ou seja, forma assimétrica, irregularidade da borda, variação de cor [branco, vermelho, marrom, azul-acinzentado e preto], diâmetro maior que 6 mm e evolução na aparência) são comumente usados para examinar uma lesão de interesse em um exame a olho nu. A maneira mais fácil de rastrear o melanoma maligno usando a dermatoscopia é empregar a lista de verificação de 3 pontos e avaliar as seguintes características: assimetria (assimetria geral devido à variação na espessura e estrutura da rede pigmentar, presença de áreas brancas [semelhantes a cicatrizes] de regressão tumoral ou glóbulos pigmentares distribuídos assimetricamente), rede pigmentar atípica (ramos espessados e falta de afinamento e desbotamento em direção à periferia) e áreas de cor azul. Mais de 1 dessas 3 características presentes em qualquer lesão sugere a possibilidade de melanoma maligno, devendo a lesão ser biopsiada e acompanhada ou o paciente deve ser encaminhado a um especialista².

Também é essencial conhecer o local da biópsia. Isto é importante por duas razões. Primeiro, diferentes localizações anatômicas têm diferentes qualidades de pele, o que faz com que as lesões melanocíticas benignas e malignas cresçam em padrões característicos. Isso é particularmente pertinente ao componente *in situ* dos melanomas, que auxilia no seu reconhecimento. Por exemplo, o lentigo maligno ocorre na pele exposta ao sol de indivíduos idosos e se apresenta como uma proliferação lentiginosa de melanócitos atípicos em uma epiderme atrófica. As lesões melanocíticas benignas nesses locais e nessa faixa etária são predominantemente nevos intradérmicos. O melanoma acral lentiginoso *in situ* ocorre na pele acral e histologicamente cresce como uma proliferação lentiginosa sutil no fundo de uma epiderme com hiperplasia psoriasiforme, enquanto os nevos acrais são tipicamente aninhados e podem mostrar atividade juncional florida⁴.

Em segundo lugar, lesões melanocíticas benignas de certos locais do corpo podem, como característica normal, exibir atipias arquitetônicas e possivelmente citológicas. Portanto, deve-se ter cuidado ao examinar nevos desses locais. Também é importante saber se houve biópsia prévia por shave ou excisão incompleta, pois o crescimento de melanócitos no tecido cicatricial pode mimetizar o melanoma e criar o chamado fenômeno de pseudomelanoma⁵.

Para as lesões restantes que não são facilmente classificáveis, todo o tecido deve ser examinado, com níveis cortados quando apropriado. Torna-se relevante primeiro excluir as lesões que podem mimetizar o melanoma e considerar as lesões melanocíticas que são entidades reconhecidas e que podem explicar as características atípicas presentes em uma determinada lesão melanocítica³. Essas outras lesões a serem consideradas e excluídas podem ser categorizadas da seguinte forma:

- Entidades não melanocíticas que podem ser clinicamente pigmentadas e histologicamente podem mimetizar lesões melanocíticas.
- Entidades melanocíticas benignas que podem mimetizar o melanoma maligno: Aqueles que mimetizam o melanoma espesso; Aqueles que mimetizam o melanoma fino.
- Variantes de melanoma maligno que podem mimetizar lesões melanocíticas benignas.
- Melanoma metastático epidermotrópico que pode mimetizar melanoma primário e

nevos benignos⁹.

A maioria (70%) dos melanomas são descobertos pela primeira vez pelo paciente ou seus familiares como uma aparência incomum ou alterada. A avaliação começa com um histórico médico e avaliação visual da lesão e da pele circundante. É apoiado o uso dos critérios comuns para identificar melanomas potenciais para biópsia por meio de inspeção visual, que é um acrônimo para: Assimetria; Bordas irregulares; **Variação** de cor dentro da lesão, incluindo possíveis tonalidades de marrom, preto, vermelho, cinza ou branco; **Diâmetro** de crescimento que pode ser maior que 6 mm; e **Evolução** da lesão, incluindo possíveis alterações na forma e/ou cor, ou novos sintomas, como coceira ou sensibilidade².

No entanto, a adesão estrita a esses critérios pode resultar em casos perdidos. Por exemplo, alguns profissionais experientes podem identificar corretamente lesões suspeitas quando elas têm apenas 2 mm a 4 mm de largura. Além disso, a dermatoscopia (um exame da pele usando uma lupa especializada) pode ser usada para auxiliar na avaliação visual e melhorar a precisão do diagnóstico. As lesões que permanecem suspeitas de melanoma são biopsiadas e as amostras são enviadas para um histopatologista para investigação adicional. A histopatologia é o estudo das alterações microscópicas nos tecidos causadas pela doença e é usada para diagnosticar o melanoma¹⁰.

A dermatoscopia (também chamada *de dermatoscopia, microscopia epiluminescente* ou *episcopia*) é um método não invasivo de examinar lesões de pele usando um dispositivo de ampliação portátil (um dermoscópico) equipado com uma fonte de luz. A dermatoscopia permite a visualização adequada das estruturas da pele não apenas ampliando-as, mas também eliminando a reflexão e dispersão da luz superficial que obscurece as características mais profundas³.

Antes de avaliar a lesão de interesse por dermatoscopia, o clínico deve obter uma história adequada e avaliar a morfologia e distribuição da lesão a olho nu. A dermatoscopia é então realizada aplicando o dermoscópico na lesão de interesse e olhando através da lente para visualizar as características morfológicas da lesão cutânea. A dermatoscopia nunca deve ser usada isoladamente, e o resultado dermatoscópico deve ser correlacionado com o do exame a olho nu⁸.

A biópsia e a histopatologia são consideradas o padrão-ouro para o diagnóstico do melanoma; no entanto, é um padrão de referência imperfeito. O diagnóstico depende da interpretação das células pelo histopatologista e, embora existam princípios orientadores, nem sempre há concordância entre os patologistas. Além disso, o tamanho da lesão pode afetar o diagnóstico, pois a histopatologia tende a demonstrar acurácia mais confiável em lesões maiores que 6 mm de diâmetro. Uma razão para essa inconsistência pode ser que, quando uma suspeita de lesão melanocítica é pequena (< 4 mm), pode ser difícil distinguir melanoma de nevos (lesões benignas e não cancerosas), pois não há características clínicas definitivas suficientes presentes. Um estudo descobriu que apenas 4% das lesões biopsiadas menores que 6 mm de diâmetro foram diagnosticadas como melanoma, em comparação com 13% das lesões biopsiadas maiores que 6 mm¹¹.

Depois de levar em consideração todos esses fatores, incluindo a história clínica, excluindo lesões não melanocíticas por imuno-histoquímica e entidades melanocíticas, restará um pequeno

número de casos melanocíticos problemáticos. Embora os fatores clínicos possam ajudar a decidir se uma lesão é benigna ou maligna, eles não ajudam se, por exemplo, a lesão vem de um paciente com idade entre 20 e 30 anos, se a lesão parece maligna, mas o indivíduo é uma criança, ou se há atipia pronunciada em lesões de locais específicos, como locais acrais ou genitais. A maioria dessas lesões causaria dificuldade diagnóstica mesmo para especialistas reconhecidos no campo da patologia do melanoma. As lesões problemáticas geralmente se enquadram em um dos três grupos:

- Atípico, predominantemente juncional, nevo versus melanoma inicial.
- Lesões nevídes atípicas versus melanoma nevíde.
- Variantes atípicas de Spitz/azul celular/nevos penetrantes profundos versus melanoma espesso¹².

A existência de uma categoria de lesões que residem entre estados claramente benignos e claramente malignos tem sido proposta há muito tempo, mas permanece controversa. O termo “nevo displásico” foi introduzido para descrever os nevos adquiridos aumentados que são frequentemente encontrados em pacientes com predisposição genética ao melanoma. O fenótipo clínico de múltiplos nevos displásicos tem se mostrado um preditor confiável de risco de melanoma. No entanto, a relevância das características histopatológicas atribuídas aos nevos displásicos permanece controversa, e há uma variação considerável na forma como os nevos displásicos são diagnosticados e tratados clinicamente¹².

As mutações do promotor TERT podem ser as alterações secundárias mais precoces, já surgindo em lesões intermediárias e melanomas *in situ*. O número de células nessas neoplasias comparativamente paucicelulares torna surpreendente que uma alteração genética que contorna a senescência replicativa tenha sofrido seleção positiva. O surgimento precoce de mutações TERT sugere que as células nessas lesões estão ou estão se dividindo em vez de senescentes, com proliferação contrabalançada por fatores de atrito, como uma resposta imune citotóxica ou morte celular ou parada do ciclo celular devido a erros mitóticos como consequência de estresse replicativo. Esse modelo prevê que, uma vez que as células de um precursor esgotem seu potencial replicativo, esse equilíbrio se inclinaria a favor do atrito celular e resultaria em involução, um destino bem documentado de nevos adquiridos mais tarde na vida do paciente. Por outro lado, os precursores que adquiriram mutações TERT persistiriam e poderiam adquirir mutações subsequentes, com progressão para melanoma¹³.

As neoplasias melanocíticas normalmente transitaram de evolução linear para ramificada em estágios mais avançados de progressão, levando à heterogeneidade do tumor. Espera-se que as neoplasias policlonais sejam mais resistentes às defesas intrínsecas do sistema imunológico e às abordagens terapêuticas, o que pode explicar o sucesso terapêutico da remoção precoce¹⁴.

O prognóstico normalmente é definido peça espessura do tumor no momento da excisão. No entanto, em caso de metástases em trânsito ou distantes, as taxas de sobrevivência diminuem independentemente da espessura do tumor. Para o tratamento, pode ser indicada a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e/ou cirurgia dependendo de cada caso. No tumor primário, terapia mais importante para o melanoma é a excisão com uma margem de segurança definida no mais cedo possível.

Quando uma biópsia é considerada positiva para melanoma, a lesão deve ser totalmente excisada com uma margem de segurança de 5 mm a 2 cm para garantir que todas as células cancerígenas potenciais tenham sido removidas. Também pode ser justificado realizar uma biópsia do linfonodo sentinela neste momento para determinar a potencial disseminação do melanoma. Pacientes com diagnóstico de melanoma em estágios mais precoces (in situ e estágios 1A a 2A) não necessitam de consulta com oncologista, sendo recomendado consultar um dermatologista a cada 6 a 12 meses para acompanhamento. Pacientes com estágios mais avançados de melanoma devem ser tratados e acompanhados por um oncologista¹⁵.

Após o tratamento e excisão do tumor, o acompanhamento deve ser feito com mais frequência nos primeiros 3-5 anos visto que, 90% das recidivas acontecem nesse período. Além disso, ocorrem casos de metástase tardia, portanto, o acompanhamento recomendado, geralmente, é de 10 anos¹⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe um amplo espectro de aparências histológicas das lesões pigmentadas da pele e ao interpretá-las as características clínicas e histológicas devem ser consideradas em conjunto. Depois de considerar certas entidades não melanocíticas e melanocíticas, as dificuldades permanecem. Essas dificuldades podem até ser destacadas pela história clínica, quando ocorrem em adultos jovens e crianças, ou quando a lesão é proveniente de um local especial, como locais acrais ou genitais.

A avaliação deve consistir em fatores clínicos como idade e cor da pele, além das características das lesões (bordas, tamanho e cor). Ressalta-se que a detecção precoce do melanoma é fundamental, pois as taxas de sobrevivência são substancialmente melhores quando o câncer é detectado em seus estágios iniciais. Atualmente, o padrão de atendimento é a biópsia de qualquer lesão suspeita de melanoma para confirmação diagnóstica por histopatologia. Como resultado, a maioria das pessoas que se submetem à biópsia recebe resultados negativos de melanoma. Se eficaz, uma alternativa não invasiva, como o ensaio de lesão pigmentada, poderia minimizar o número de biópsias desnecessárias realizadas.

REFERÊNCIAS

1. Schadendorf D. Melanoma. **The Lancet**. 2018; 392(10151): 971-984.
2. Rastrelli M, Alaibac M, Stramare R, Sileni VC, Montesco MC, et al. Melanoma M: Diagnosis and Therapy. *ISRN Dermatology*, 2013: 10.
3. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo – Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul;84(3):237-43.
4. Dimatos DC, Duarte FO, Vieira VJ, Vasconcellos ZA, Bins-Ely J, et al. Melanoma cutâneo no Brasil. *Arq Cat de Medicina*. 2009; 38:S14-19.
5. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: longterm results of the multinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg*

Oncol 1996; 3:446-52.

6. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te VC, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78:315-9.
7. Sarna M, Zadlo A, Hermanowicz P, Madeja Z, Burda K, Sarna T. Cell elasticity is an important indicator of the metastatic phenotype of melanoma cells. *Experimental Dermatology* [Internet]. 2014 [cited 24 June 2022];23(11):813-818. Available from: <http://10.1111/exd.12535>.
8. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991; 78:1108-10.
9. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma Res.* 2012 Apr;22(2):114-22.
10. Shain AH. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1926-36
11. Singh P, Kim HJ, Schwartz RA. Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. *Melanoma Res.* 2016 Aug;26(4):395-400.
12. Toender A, Kjær SK, Jensen A. Increased incidence of melanoma in situ in Denmark from 1997 to 2011: results from a nationwide population-based study. *Melanoma Res.* 2014 Oct;24(5):488-95.
13. Vazquez V. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes.* 2015 Jan 16;8:4.
14. Yasuta M. A statistical study on malignant melanoma over the past 12 years in Fukui University Hospital. *Int J Clin Oncol.* 2015 Feb;20(1):182-7.
15. Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. *Rev Col Bras Cir.* 2004; 31(3):204-14.

ADOLESCÊNCIA E O RISCO DE PREMATURIDADE

ADOLESCENCE AND THE RISK OF PREMATURITY

Juliana G Torres¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO:

Introdução: A adolescência compreende o período entre 10 e 19 anos. A maternidade nesse período pode causar repercussões desfavoráveis para o binômio materno-fetal, sendo a prematuridade o principal problema observado. **Objetivos:** Avaliar a taxa de prematuridade na adolescência e comparar essa taxa entre filhos de adultas de 20-34 anos. **Métodos:** Trata-se de estudo epidemiológico, descritivo, com desenho transversal, realizado por busca no banco de dados no Sistema Único de Saúde (DATASUS), utilizando informações do Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC). O estudo incluiu todas as mulheres que tiveram nascidos vivos (NV), no ano de 2016 a 2020 no Brasil. A idade materna foi dividida em 10-14, 15-19 e 20-34 anos. A idade gestacional (IG) foi subdividida em: 22-36, 37-41 semanas e ≥ 42 semanas. **Resultados:** A adolescente de 10 a 14 anos apresenta chance 91% maior de ter filho prematuro do que a mulher de 20 a 34 anos ($p < 0,001$; OR= 1,91 (IC95% 1,88-1,95), enquanto a adolescente de 15-19 anos apresenta 23% a mais de chance de parto pré-termo do que a adulta de 20-34 anos ($p < 0,001$; OR= 1,23 (IC95% 1,22-1,23). Verificou-se também que a adolescente < 15 anos apresenta 56% a mais de chance de ter um filho prematuro do que a adolescente com 15 anos ou mais ($p < 0,001$; OR= 1,56 (IC95% 1,54-1,59). **Conclusão:** A adolescência demonstrou ser fator de risco para a prematuridade. Quanto mais jovem é a gestante, maior a chance de parto prematuro. **Descritores:** “Prematuridade”; “Gravidez na Adolescência”.

ABSTRACT:

Background: Adolescence comprises the period between 10 and 19. Motherhood in this period can cause unfavorable repercussions for the maternal-fetal binomial, with prematurity being the main problem observed. **Objectives:** To assess a rate of prematurity in \geq adolescence and compare this rate among adults aged 20-34 years. **Methods:** This is an epidemiological, descriptive study with a cross-sectional design, carried out by searching the Unified Health System database (DATASUS), using information from the Live Birth Information System (SINASC). The study included all women who had live births (LB) in the year 2016 to 2020 in Brazil. Maternal age was strong at 10-1, 15-19 and 20-34 years. Gestational age (GA) was

subdivided into: 22-36, 37-41 weeks and ≥ 42 weeks. **Results:** Adolescents aged 10 to 14 years are 91% more likely to have a premature child than women aged 20 to 34 years ($p < 0.001$; OR= 1.91 (95%CI 1.88-1.95), while a adolescent aged 15-19 years has a 23% greater chance of preterm birth than an adult aged 20-34 years ($p < 0.001$; OR= 1.23 (95%CI 1.22-1.23). Teenagers aged < 15 years are also 56% more likely to have a child⁴ than teenagers aged 15 and over ($p < 0.001$; OR= 1.56 (95%CI 1.5-1.59). **Conclusion:** Adolescence showed to be a risk factor for prematurity. The younger pregnant woman had greater chance of premature birth. **Keywords:** “Premature Birth”; “Pregnancy in Adolescence”

INTRODUÇÃO:

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, define-se como adolescência o período que corresponde a 10-19 anos¹. A maternidade nesse período pode gerar repercussões desfavoráveis para o bem estar da mãe e do bebê por suas repercussões biológicas, econômicas e sociais².

Bebês prematuros ou pré-termo são os que nascem antes de completar 37 semanas de gestação³. Apesar dos avanços da perinatologia nos últimos anos, a prematuridade continua sendo a principal causa de morbimortalidade neonatal, representando um dos maiores desafios para a Obstetrícia atual. Um em cada dez nascimentos em todo o mundo ocorre antes de completar a 37^a semana de gestação. Em decorrência disso, respondem por 35% dos óbitos neonatais e constituem a segunda causa de óbito entre menores de cinco anos⁴.

Anualmente estima-se que 21 milhões de meninas de 15 a 19 anos em países em desenvolvimento engravidam e aproximadamente 12 milhões delas dão à luz. Pelo menos 777.000 nascimentos ocorrem em adolescentes com menos de 15 anos⁵⁻⁷. A gravidez na adolescência está associada a problemas sociais como isolamento, pobreza, baixos níveis de educação e desemprego⁶. Vários fatores contribuem para a gravidez na adolescência, entre elas: desejo de se casar e ter filhos antes dos 18 anos, baixa perspectiva educacional e de emprego, falta de conhecimento sobre os métodos anticonceptivos e dificuldade de acessá-los⁷, assim como o início precoce da atividade sexual⁸. As taxas de gravidez na adolescência são inversamente proporcionais à escolarização e muitas dessas mães têm suas vidas escolares atrasadas ou até mesmo interrompidas⁵.

As adolescentes, principalmente as mais jovens, apresentam maior frequência de desfechos perinatais desfavoráveis, como parto prematuro e baixo peso ao nascer⁹. O pré-natal insatisfatório também ocorre com mais frequência entre as mães adolescentes¹⁰.

A gravidez na adolescência pode estar associada a maiores chances de várias complicações maternas, como distúrbios hipertensivos da gravidez, eclâmpsia, parto prematuro, transfusão de sangue e infecções por clamídia e gonorreia. Também foi associada a maiores chances complicações neonatais, incluindo defeitos congênitos, suspeita de sepse neonatal e a necessidade de uso ventilação assistida. Por outro lado, foram relacionados à diminuição das chances de diabetes gestacional, histerectomia não planejada, macrossomia e internação

em unidade de terapia intensiva neonatal¹¹. Consistente com vários estudos em todo o mundo, Ting Zhang *et al.* mostraram que em comparação com as gestantes adultas (20 a 34 anos), as gestantes adolescentes apresentaram escolaridade significativamente menor, menor número de atendimentos pré-natais e maior taxa de solteiras¹², o que corrobora com o estudo de Gurung *et al.* desenvolvido no Nepal, que relatou que meninas de família de castas mais altas têm mais acesso à educação e riqueza do que as menos favorecidas. Isso demonstra a importância do acesso à educação sexual e informações sobre as consequências de uma gravidez precoce na prevenção da gravidez na adolescência¹³.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Avaliar a taxa de prematuridade na adolescência.

Objetivos secundário:

- Avaliar a taxa de prematuridade entre 10-14 e 15-19 anos
- Comparar a taxa de prematuridade entre filhos de adolescentes (10-19 anos) e adultas (20-34 anos)

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal incluindo toda a população de nascidos vivos no ano de 2016 a 2020 no Brasil. As DNV (declarações de nascidos vivos) foram obtidas nos bancos de dados do Sistema de Nascidos Vivos (SINASC) através do servidor do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde do Brasil.

A escolha dos anos de 2016-2020 teve como justificativa a obtenção de dados completos e atuais dos últimos 5 anos disponíveis. 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 com a mãe e através da 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 foi dividida nas seguintes faixas: 10-14 anos, 15-19 anos, 20-34 anos como grupo de comparação. A idade gestacional foi subdividida em faixas de 22-27 semanas, 28-31 semanas 32-36 semanas, 37-41 semanas e > 42 semanas.

Estudaram-se as associações entre a idade materna com a prematuridade e a idade gestacional, comparando-se os grupos de gestantes. As gestantes com idade igual ou superior a 35 anos não foram objeto de comparação no presente estudo, pois não fazem parte do grupo em foco.

Crítérios de exclusão: do banco de dados elaborado para a análise estatística, excluíram-se os registros referentes aos seguintes casos:

- Idade gestacional inferior a 22 semanas.

- Idade gestacional ignorada.

A idade gestacional inferior a 22 semanas foi excluída, pois constitui abortamento. Depois de aplicados estes critérios de exclusão, foram selecionados 11.929.489 registros para o desenvolvimento deste estudo. Em cada tabela não foram computados os casos em que a variável estudada estivesse preenchida como “ignorado”. Como consequência, a distribuição de algumas variáveis não alcançou 100%.

Análise estatística: inicialmente avaliou-se a frequência de cada uma das variáveis. A seguir, foram elaboradas tabelas de distribuição de cada idade materna em relação à idade gestacional. 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) de 95%. Utilizou-se o programa Epi-info 3.5.4 e Open Epi para análise dos dados.

RESULTADOS

Durante o período de estudo (2016-2020) e após aplicação dos critérios de exclusão, registrou-se o nascimento no Brasil de 11.929.489 crianças vivas de mães entre 10 e 34 anos.

Tabela 1. Distribuição da duração da gestação em relação à idade materna entre 2016-2020

Ano	Idade materna	22-27sem	28-31 sem	32-36sem	37-41 sem	≥ 42sem	Total
2016							
	10 a 14 anos	305	487	3.483	18.161	857	23.293
	15 a 19 anos	2.973	5.810	50.600	389.759	16.161	465.303
	20 a 34 anos	8.712	18.034	175.753	16.979.630	51.322	1.933.451
2017							
	10 a 14 anos	281	514	3.200	16.663	779	21.437
	15 a 19 anos	2.972	5.625	47.026	376.504	16.110	448.237
	20 a 34 anos	9.063	18.034	176.199	1.767.688	54.344	1.985.822
2018							
	10 a 14 anos	263	465	2.930	16.237	714	20.609
	15 a 19 anos	2.744	5.189	44.586	359.250	15.097	426.866
	20 a 34 anos	9.154	18.376	178.301	1.743.108	52.798	2.001.737
2019							
	10 a 14 anos:	237	428	2.686	14.932	595	18.878
	15 a 19 anos	2.573	4.876	40.688	332.538	12.561	393.236
	20 a 34 anos	9.194	17.847	174.185	1.695.783	46.483	1.943.492
2020							
	10 a 14 anos	225	370	2.526	13.559	457	7.137
	15 a 19 anos	2412	4.402	37.602	303.271	10.224	357911

20 a 34 anos 8.742 17.467 71.758 1.634.573 39.540 1.872.080

Tabela 2. Associação entre idade materna e prematuridade após aplicados os critérios de exclusão (Brasil, 2016-2020)

Idade Materna	22-36 semanas		≥ 37 semanas		p-valor	OR (IC 95%)
	Freq	%	Freq	%		
10-14 anos	18.400	17,6	82.954	79,5	< 0,001	1,91 (1,88-1,95)
15-19 anos	260.078	12,2	1.831.475	85,8	< 0,001	1,23 (1,22-1,23)
20-34 anos	1.011.313	10,2	8.725.269	88,2	c	

A frequência de prematuridade foi de 17,6% entre as mães de 10 a 14 anos, 12,2% de 15-19 anos e de 10,2% entre 20-34 anos.

A adolescente de 10 a 14 anos apresenta chance 91% maior de ter filho prematuro do que a mulher de 20 a 34 anos ($p < 0,001$; OR= 1,91 (IC95% 1,88-1,95), enquanto a adolescente de 15-19 anos apresenta 23% a mais de chance de parto pré-termo do que a adulta de 20-34 anos ($p < 0,001$; OR= 1,23 (IC95% 1,22-1,23).

Verificou-se também que a adolescente < 15 anos apresenta 56% a mais de chance de ter um filho prematuro do que a adolescente com 15 anos ou mais ($p < 0,001$; OR= 1,56 (IC95% 1,54-1,59).

DISCUSSÃO

O presente estudo confirma a informação que a prematuridade está associada à gravidez na adolescência¹⁴. Vários estudos confirmam estes achados, em especial entre as adolescentes mais jovens. O estudo de Ibrahim *et al.*, de coorte retrospectivo nos Estados Unidos analisou dados de gravidez coletados em período de tempo de 36 anos, em que 14.224.602 mães foram estudadas, mostrando que a gravidez entre 10-14 anos está associada com maior risco de feto natimorto em comparação com adolescentes mais velhas (15-19 anos) e maior chance de ter um parto prematuro (24,4% versus 14,5%)¹⁵. Isto concorda com o presente estudo, que mostrou que no Brasil, no período de 2016-2020 as adolescentes menores de 15 anos, tem mais chance de ter um filho prematuro do que a adolescente com 15 anos ou mais ($p < 0,001$; OR= 1,56 (IC95% 1,54-1,59)).

Monteiro *et al.* observaram que o Sul, o Sudeste e o Centro-Oeste que apresentam maiores índices de desenvolvimento humano (IDH), possuem menores taxas de mães adolescentes, sugerindo relação inversa da gravidez na adolescência com o índice de desenvolvimento humano (IDH)⁵.

Na África subsaariana, sul da Ásia e países latino-americanos, os nascimentos prematuros

e o baixo peso ao nascer também foram mais prevalentes nas adolescentes ⁹.

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 prematuro¹⁶. Este estudo corrobora os achados encontrados, pois verificamos que há 91% de mais chance de parto prematuro entre mães de 10-14 anos.

Estudo de coorte prospectivo feito em Lusaka, Zâmbia incluindo 11.501 mulheres, 15,6% das quais eram adolescentes de 10 a 19 anos mostrou que a gravidez na adolescência não apresentou associações estatisticamente significativas com desfechos desfavoráveis maternos. No entanto, o risco de trabalho de parto obstruído, rotura prematura de membranas, hemorragia pós-parto, maior incidência de recém-nascidos de baixo peso, nascimentos prematuros e necessidade de reanimação ao nascer entre as adolescentes foi maior do que entre mulheres de 20 a 24 anos, contudo o risco de infecção grave foi menor e não significativo. Mães adolescentes tiveram 1,36 vezes mais chances de ter um bebê com baixo peso ao nascer em comparação com mães de 20 a 24 anos (IC 95% 1,12, 1,66)¹⁷. Estudos relatam que há tendência de redução da gravidez na adolescência ao longo dos anos, porém os níveis brasileiros ainda são considerados altos. Este estudo mostra que, no Brasil, em 2015, foram 547.564 recém nascidos de mães adolescentes. Nos EUA, no mesmo ano, a taxa geral de nascidos vivos atingiu o mínimo histórico de 22,3 nascimentos para cada 1.000 adolescentes com a idade entre 15-19 anos, portanto houve redução de mais de 60% desde 1991, totalizando 229.715 nascidos vivos de adolescentes²⁰. A maioria das gestações na adolescência ocorre em jovens de 18 e 19 anos, pois essa faixa etária tem o maior número de adolescentes sexualmente ativas. As disparidades raciais/étnicas relacionadas aos determinantes sociais da saúde (por exemplo, acesso à saúde) continuam e sustentam, ainda que em queda, valores são altos de gravidez na adolescência, e estão inversamente associadas ao IDH^{18,20}.

Revisões sistemáticas de programas de prevenção da gravidez sugerem que programas bem-sucedidos incluem uma combinação de intervenções que fornecem educação sexual abrangente, enfocam o atraso da atividade sexual em adolescentes jovens e promovem o uso consistente e correto de contraceptivos eficazes. Aconselhamento individual, fornecimento de contraceptivos ou prescrições de contraceptivos e serviços gratuitos ou de baixo custo também contribuem para a eficácia do programa¹⁸. Programas de apoio às consultas pré-natais precoces para adolescentes são importantes para lidar com as complicações maternas adversas associadas às consultas pré-natais tardias¹⁹.

Stevens e Osuagwu relataram que a prematuridade está relacionada com um IPI (o período de tempo entre o nascimento de um bebê e a concepção do próximo filho). Um IPI curto aumenta o risco de que o nascimento subsequente seja prematuro. Para cada mês em que o intervalo intergestacional foi reduzido de 18 meses, o aumento do risco de parto prematuro foi de 1,9%. Esta é uma questão que pode contribuir como informação para as adolescentes. Muitas vezes elas desconhecem as possíveis consequências negativas para a saúde de uma gravidez repetida rápida^{21,22}.

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.

CONCLUSÃO

A gravidez na adolescência constitui um problema de saúde pública complexo, no qual envolvem o contexto psicossocial, econômico e biológico. A adolescência demonstrou ser fator de risco para a prematuridade. O presente estudo mostra que quanto mais jovem a gestante, maior a chance de parto prematuro. A gravidez na adolescência precoce (10-14 anos) está associada com maior chance de prematuridade em comparação com adolescentes de 15-19 anos e mulheres de 20 a 34 anos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Young people's health: a challenge for society. Report of 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. World Health Organization, 2018. Preterm birth. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em 20Fev2022.
4. World Health Organization; 2012. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva, Switzerland. Disponível em: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf. Acesso em 15Jan2022.
5. Vaz RF, Monteiro DL, Rodrigues NC. Trends of teenage pregnancy in Brazil, 2000-2011. *Rev AssocMed Bras.* 2016; 62(4): 330-5. doi: 10.1590/1806-9282.62.04.330.
6. Marvin-Dowle K, Kilner K, Jane Burley V, Soltani H. Impact of adolescent age on maternal and neonatal outcomes in the Born in Bradford cohort. *BMJ Open* 2018;8:e016258. doi:10.1136/bmjopen-2017-016258.
7. World Health Organization (WHO). Adolescent pregnancy. [cited 2022 Jun 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>
8. Bulgach V, Zunana C, Califano P, Rodríguez MS, Mato R. Madres adolescentes internadas junto con sus hijos en un hospital de alta complejidad: diferencias entre la adolescencia temprana-media y tardía [Adolescent mothers admitted with their children in a highly complex hospital: differences between early-middle and late adolescence]. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(2):160-164. Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.160.
9. 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.
10. 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
11. Eliner Y, Gulersen M, Kasar A, Lenchner E, Grünebaum A, Chervenak FA, Bornstein E. Maternal and Neonatal Complications in Teen Pregnancies: A Comprehensive Study of 661,062 Patients. *J Adolesc Health.* 2022 70(6):922-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.12.014.
 12. Zhang T, Wang H, Wang X, Yang Y, Zhang Y, Tang Z, Wang L. The adverse maternal and perinatal outcomes of adolescent pregnancy: a cross sectional study in Hebei, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):339. doi: 10.1186/s12884-020-03022-7.
 13. Gurung R, Målqvist M, Hong Z, Poudel PG, Sunny AK, Sharma S, Mishra S, Nurova N, Kc A. The burden of adolescent motherhood and health consequences in Nepal. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 24;20(1):318. doi: 10.1186/s12884-020-03013-8.
 14. Monteiro DL, *et al.* Adolescent pregnancy trends in the last decade. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2019; 10;65(9):1209-15. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.9.1209>.
 15. Ibrahim S, Dongarwar D, Yusuf KK, Maiyegun SO, Salihu HM. Trends in childhood viable pregnancy and risk of stillbirth in the United States. *Eur J Pediatr.* 2021;180(8):2645-2653. doi: 10.1007/s00431-021-04156-2.
 16. [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
 17. Tembo T, Koyuncu A, Zhuo H, Mwendafilumba M, Manasyan A. The association of maternal age with adverse neonatal outcomes in Lusaka, Zambia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 11;20(1):684. doi: 10.1186/s12884-020-03361-5.
 18. Chacko MR, *et al.* Gravidez na adolescência. UpToDate. Abril, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-inadolescents?search=gravidez%20adolescencia&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1
 19. Tshakweni N, Ter Goon D, Okafor UB. A comparative analysis of teenagers and older pregnant women concerning maternal and neonatal adverse outcomes in Raymond Mhlaba sub-District, South Africa. *Afr J Reprod Health.* 2020;24(4):138-46. doi: 10.29063/ajrh2020/v24i4.15.
 20. de la Calle M, Bartha JL, Lopez CM, Turiel M, Martinez N, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 12;18(16):8514. doi: 10.3390/ijerph18168514.
 21. Stevens J, Lutz R, Osuagwu N. Brief Interpregnancy Interval: Are 75% of Adolescent Mothers Unaware of the Prematurity Risk? *Am J Public Health.* 2018;108(S1):S11-S12. doi: 10.2105/AJPH.2017.304129.
 22. de la Calle M, Bartha JL, Lopez CM, Turiel M, Martinez N, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D. Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8514. doi: 10.3390/ijerph18168514.

ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELA *NEISSERIA GONORRHOEAE*

CURRENT STATUS OF TREATMENT FOR NEISSERIA GONORRHOEAE INFECTION

Camila V. Telles¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. ²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Causada por um microorganismo diplococo Gram-negativo, a infecção pela *Neisseria Gonorrhoeae* tem desafiado a ciência com sua natureza altamente adaptável. O quadro clínico da infecção tem amplo espectro de apresentação, o que dificulta seu tratamento eficiente. No Brasil, dentre as drogas que não possuem eficácia completa no tratamento dessa infecção sexualmente transmissível pode-se citar a penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, azitromicina, ofloxacina e a ciprofloxacina, fazendo com que a terapia atual envolva a ceftriaxona e azitromicina. **Objetivo:** Estudar as drogas disponíveis para combate à *Neisseria gonorrhoeae*, visando diminuir as taxas de complicações da doença. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, em que foram utilizadas as bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, com desenho de estudo tipo ensaio clínico e revisão sistemática com metanálise. Foram inseridos os descritores “*Neisseria gonorrhoeae*” e “Drug Therapy” combinados utilizando o operador booleano “AND”. **Resultados:** Os resultados dos estudos selecionados demonstram a alta eficácia de ação da ceftriaxona para o tratamento da gonorreia, em comparação a associações com azitromicina e gentamicina. Tratamentos alternativos com substâncias como zoliflodacin, aztreonam, cefixime, solitromicina, gepotidacina e delafloxacina também foram descritos, alguns com alguma eficácia, contudo se mostraram inferiores à ceftriaxona. **Conclusões:** a ceftriaxona ainda é a melhor medicação para o tratamento da gonococcia para todos os sítios de acometimento da doença. **Descritores:** *Neisseria gonorrhoeae*; Tratamento; Terapia medicamentosa.

ABSTRACT

Introduction: Caused by a Gram-negative diplococcus microorganism, *Neisseria Gonorrhoeae* infection has challenged science with its highly adaptable nature. The clinical manifestations of the infection has a wide spectrum of presentation, which makes its efficient treatment difficult. In Brazil, among the drugs that do not have complete efficacy in the treatment

of this sexually transmitted infection, we can mention penicillin, tetracycline, chloramphenicol, azithromycin, ofloxacin and ciprofloxacin, making the current therapy to involve ceftriaxone and azithromycin. Objective: To study the drugs available to combat *Neisseria gonorrhoeae*, aiming to reduce the rates of complications of the disease. Methods: This is a systematic literature review, in which the indexed databases of MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS published in the last 5 years, in Portuguese and English, were used, with a clinical trial and review study design. systematic with meta-analysis. The descriptors “*Neisseria gonorrhoeae*” and “Drug Therapy” were combined using the Boolean operator “AND”. Results: The results of the selected studies demonstrate the high efficacy of action of ceftriaxone for the treatment of gonorrhea, compared to combinations with azithromycin and gentamicin. Alternative treatments with substances such as zoliflodacin, aztreonam, cefixime, solithromycin, gepotidacin and delafloxacin have also been described, some with some effectiveness, however they have been shown to be inferior to ceftriaxone. Conclusions: ceftriaxone is still the best medication for the treatment of gonococcal disease for all sites of disease involvement. **Keywords:** *Neisseria gonorrhoeae*; Drug Therapy, Treatment

INTRODUÇÃO:

A gonorreia, infecção sexualmente transmissível (IST) amplamente implicada no desenvolvimento de doença inflamatória pélvica (DIP), vem sendo alvo de variados estudos. Isso se deve principalmente ao aumento de sua incidência e o desenvolvimento de resistência à terapia antimicrobiana¹. Além de ser apontada como a segunda maior prevalência bacteriana entre as IST, estima-se que o número de pessoas infectadas seja de 87 milhões por ano no mundo e cerca de 500.000 novos casos no Brasil, com prevalência estimada de 1,4% entre 15 e 49 anos^{2,3}. Ademais é importante salientar que o quadro epidemiológico vem crescendo, principalmente entre homens que fazem relações com homens e mulheres trans⁴.

Causada por um microorganismo diplococo Gram-negativo, a infecção pela *Neisseria gonorrhoeae* tem desafiado a ciência com sua natureza altamente adaptável. Os seus mecanismos de sobrevivência incluem proteína molécula de lipooligossacarídeo, que dificulta sua fagocitose e eliminação do organismo, além de mutações e capacidade de adquirir plasmídeo, levando assim ao desenvolvimento de sua resistência múltipla a variadas classes de antimicrobianos¹.

O quadro clínico da infecção tem amplo espectro de apresentação, o que dificulta seu tratamento eficiente. A apresentação pode ser classificada como complicada e não-complicada, além de variar conforme gênero, via de infecção e local⁴. Os sítios mais comuns são trato urogenital inferior ou colo do útero, seguido de sítios retais e faríngeos^{4,5}. O quadro clínico do homem costuma ser mais evidente, visto que 90% dos acometimentos em uretra são evidentes clinicamente, se apresenta principalmente por uretrite, com saída de secreção purulenta⁴. Já os outros sítios têm prevalência maior de casos assintomáticos, outro fator importante implicado no favorecimento da disseminação, perpetuação da doença e do desenvolvimento de resistência.

No Brasil, dentre as drogas que não possuem eficácia completa no tratamento dessa IST pode-se citar a penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, azitromicina, ofloxacina e a ciprofloxacina,

fazendo com que a terapia atual envolva a ceftriaxona e azitromicina, além de fomentar uma corrida à vacina eficaz capaz de minimizar o impacto dessa bactéria¹.

O principal objetivo do estudo é estudar as drogas disponíveis para combate à *Neisseria Gonorrhoeae*, visando diminuir as taxas de complicações da doença. Elucidar sobre o atual manejo e possíveis ineficiências do tratamento nos principais sítios acometidos que levam à perda de qualidade de vida, infertilidade, infecções, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, acometimentos sistêmicos, quadros neonatais e que ainda desafia a ciência. Dessa forma, a gonococcia continua a atingir a população, principalmente feminina, e trazem à tona o problema de saúde pública ocasionado por esse microorganismo^{1,3}.

Apesar do largo tempo de conhecimento da infecção pelo gonococo e todo conhecimento atual sobre sua patogênese, continua-se a observar as implicações tanto na saúde como na economia mundial. É preciso salientar sua importância e ficar atento às suas particularidades para que assim consigamos erradicar ou ao menos minimizar os estragos causados por esse microrganismo.

OBJETIVOS:

Primário:

Estudar as drogas disponíveis para o tratamento adequado da gonococcia.

Secundários:

1. Identificar a eficácia de diversos medicamentos em monoterapia ou em associação para a gonococcia.
2. Avaliar a resistência microbiana da gonorreia aos antibióticos.
3. Individualizar o medicamento de eleição para os diferentes sítios de infecção pelo gonococo: faringe, urogenital e retal.

MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, em que foram utilizadas as bases de dados indexadas do MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS. Para seleção dos artigos foram definidos como critérios de inclusão, os artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, com desenho de estudo tipo ensaio clínico e revisão sistemática com metanálise. Foram inseridos os descritores “*Neisseria Gonorrhoeae*” e “Drug Therapy” combinados utilizando o operador booleano “AND”, finalizando a busca de artigos no dia 11 de março de 2022, sendo selecionados os artigos cujo conteúdo fosse compatível com o tema. Foram considerados critérios de exclusão os artigos não originais (pontos de vista ou debates), relatos de casos e aqueles que abordavam temas fora do foco de estudo: artigos que abordavam transmissão e prevenção da gonorreia, resolução espontânea da infecção, estudos *in vitro* sem aplicabilidade ainda em seres humanos e estudos que abordavam outras infecções sexualmente transmissíveis.

Para introdução foram selecionadas 5 publicações “*Neisseria gonorrhoeae*” AND “Therapeutics” AND “Pelvic Inflammatory Disease”, filtrados nos últimos 10 anos. Também

foram acrescentados duas diretrizes internacionais, sendo uma americana e outra europeia.

Além disso na pesquisa foram encontrados 33 artigos no PubMed, Scielo e LiLacs encontravam-se em duplicidade. Após a leitura de títulos e resumos, restaram 18 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, excluindo mais 5 artigos de acordo com os critérios de exclusão pré-estabelecido, sendo desses sete por se tratar de revisão sistemática sem metanálise em sua execução, 4 por não falar sobre o tratamento antibiótico da infecção, tendo 1 focado na prevenção, 4 por etiologia, 1 por se tratar de um estudo específico voltado para a população de Papua Nova Guiné e 4 estudos microbiológicos voltados à exploração de genes relacionados à resistência e suscetibilidade antimicrobiana.

A pesquisa finalizou com 13 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados (Figura 1) e sendo utilizado ao todo 20 publicações na pesquisa.

A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo observadas as repercussões do tratamento da gonorreia.

Fig. 1 Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.

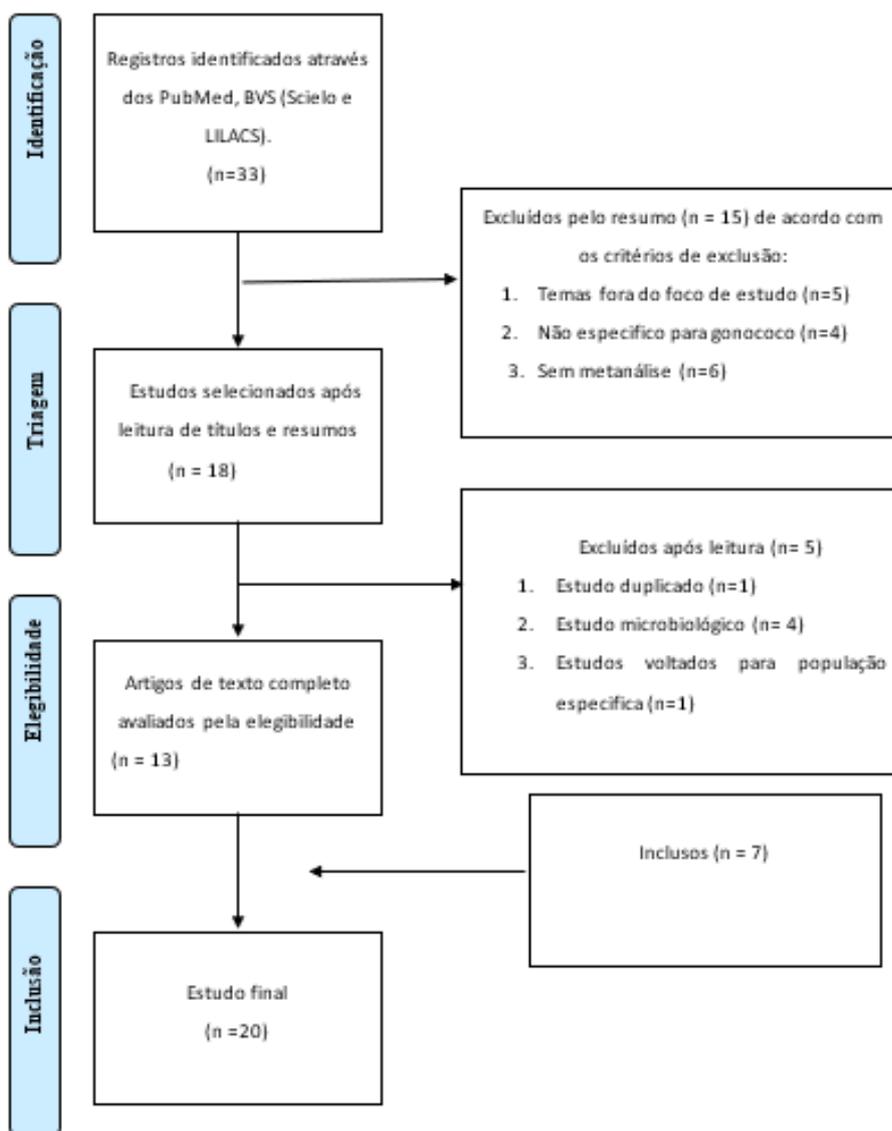


Tabela 1: Estado atual do tratamento da infecção pela *Neisseria gonorrhoeae*

Autor/ano	Desenho do estudo	Amostra	Substância/ Procedimento	Objetivo	Resultados
Barbee LA & Golden MR, 2021	Metanálise	678 urogenital, 38 retal e 16 faríngea	Aztreonam	Avaliar a eficácia do uso de 1 g de aztreonam IM ou IV na gonorreia	Para gonococcia urogenital mostrou eficácia de 98,6% (IC95%: 97,5-99,4) para infecção urogenital, 94,7% (IC95% 82,3%-99,4%), para infecção retal e 81,3% (IC95% 54,4%-96,0%) para infecções gonocócicas faríngeas.
Lo FWY <i>et al.</i> , 2021	Metanálise	1813	1.Ceftriaxona+ Azitromicina 2.Amoxilina 3.Zoliflodacin	Avaliar a eficácia dos tratamentos atuais, tratamentos previamente testados e novos tratamentos emergentes para <i>Neisseria gonorrhoeae</i> retal (NG).	As associações atualmente recomendadas contendo ceftriaxona, como terapia única ou associada, são eficazes.
Ross JDC <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico	720	1. Ceftriaxona Gentamicina	2. Avaliar a eficácia da gentamicina como alternativa à ceftriaxona (ambos combinados com azitromicina) para o tratamento da gonorreia.	Em 2 semanas após tratamento, a infecção foi eliminada para 299 (98%) dos 306 participantes do grupo da ceftriaxona em comparação com 267 (91%) dos 292 do grupo da gentamicina (diferença de risco ajustada -6,4%, IC 95% -10,4% a -2,4%). A ceftriaxona foi mais eficaz na infecção faríngea e retal.
Kong FYS <i>et al.</i> , 2020	Metanálise	452	1. Ceftriaxona 2.Azitromicina	Estimar a eficácia do tratamento para gonorreia faríngea.	Os regimes contendo azitromicina 2g ou ceftriaxona foram igualmente eficazes. A estimativa de eficácia sumária para drogas emergentes foi de 88,8% (gepotidacina, zoliflodacina, delafloxacina e solitromicina).
Barbee LA <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico	25	1.Cefixime	Determinar um regime de dosagem de cefixima oral que teoricamente trataria infecções faríngeas por gonococos com concentrações inibitórias mínimas de 0,5 µg/mL.	Nenhum dos regimes de dose única atingiu a concentração alvo.
Klausner JD <i>et al.</i> , 2021.	Ensaio clínico prospectivo	106	1.Ciprofloxacina	Determinar a eficácia clínica da terapia de dose única de ciprofloxacina 500 mg no tratamento de infecções por <i>N. gonorrhoeae</i> tipo selvagem gyrA serina 91.	O ensaio molecular para detectar o genótipo de serina 91 de tipo selvagem do gene gyrA de <i>N. gonorrhoeae</i> foi altamente preditivo de um resultado de tratamento bem-sucedido em indivíduos com infecções gonocócicas tratados com ciprofloxacina.

Taylor SN, <i>et al.</i> , 2019.	Ensaio clínico randomizado	179	1. Zoliflodacin 2. Ciprofloxacina	Avaliar a eficácia do Zoliflodacin para o tratamento da gonorreia não complicada.	A maioria das infecções gonocócicas urogenitais e retais não complicadas foi tratada com sucesso com zoliflodacin oral, mas este agente foi menos eficaz no tratamento de infecções faríngeas.
Cole MJ <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico randomizado	279	1. Ceftriaxona + Azitromicina 2. Gentamicina + Azitromicina	Investigar a relação entre CIM e desfecho clínico em um estudo controlado que comparou gentamicina 240 mg + azitromicina 1g com ceftriaxona 500 mg + azitromicina 1g.	À medida que a CIM de azitromicina aumentou, o tratamento com gentamicina/azitromicina foi menos eficaz do que ceftriaxona/azitromicina na eliminação da N. gonorrhoeae.
Chen MY <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico de não-inferioridade	262	1. Ceftriaxona 2. Solitromicina	Comparar a eficácia e segurança da solitromicina, um macrolídeo de quarta geração, com ceftriaxona + azitromicina para o tratamento da gonorreia.	A solitromicina em dose única de 1.000 mg não é uma alternativa adequada à ceftriaxona + azitromicina como tratamento de primeira linha para gonorreia.
Taylor SN <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado	69	1. Gepotidacina	Avaliar a eficácia e segurança da gepotidacina oral, um novo inibidor da topoisomerase bacteriano tipo II, para o tratamento da gonorreia urogenital não complicada.	O estudo demonstrou que a dose única oral de gepotidacina foi ≥95% efetivo para erradicação da N. gonorrhoeae em adultos com gonorreia não complicada.
Hook EW <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado	460	1. Delafloxacina 2. Ceftriaxona	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de dose oral única de delafloxacina vs ceftriaxona intramuscular única em participantes com gonorreia urogenital, retal e/ou faríngea não complicada.	Uma dose única de 900 mg de delafloxacina não é um tratamento confiável da gonorreia urogenital não complicada. Falhas de tratamento foram comuns em infecções causadas por N. gonorrhoeae com delafloxacina CIMs ≥0,008 µg/mL.
Burmeister P <i>et al.</i> , 2020	Metanálise	11	1. Gentamicina 2. Ceftriaxona 3. Gemifloxacina	Avaliar os dados de eficácia clínica da gentamicina no tratamento da gonorreia.	Os regimes à base de gentamicina devem ser reservados para o tratamento de segunda linha de infecções por gonorreia urogenital e extragenital.

Rob F et al., 2019	Ensaio clínico de não-inferioridade	143	1. Gentamicina+ Azitromicina 2. Ceftriaxona+ Azitromicina	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da gentamicina 240 mg + azitromicina 2g para o tratamento da gonorreia retal e faríngea não complicada em comparação com ceftriaxona 500 mg + azitromicina 2g, o tratamento de gonorreia europeu de 1ª linha recomendado.	Gentamicina 240 mg + azitromicina 2g é uma alternativa eficaz para o tratamento da gonorreia extragenital.
-----------------------	--	-----	---	---	---

CIM: concentração inibitória mínima; IC: índice de confiança

RESULTADOS:

Os resultados dos estudos selecionados e descritos na tabela acima demonstram a alta eficácia de ação da ceftriaxona para o tratamento da gonorreia, em comparação a associações com azitromicina e gentamicina. tratamentos alternativos com substâncias como zoliflodacin, aztreonam, cefixime, solitromicina, gepotidacina e delafloxacina foram descritos, alguns com resultados contraditórios.

DISCUSSÃO:

Essa revisão visa elucidar as vantagens e desvantagens do uso de diversas medicações no tratamento para a infecção pelo gonococo. Foram analisados artigos que informavam sobre o tratamento com uso de medicamentos atuais como também drogas que ainda estão em estudo, muitas vezes comparando o desempenho entre elas.

Foram avaliados pontos como a eficácia, falha, possíveis resistências dos antibióticos e em muitos casos, sua relação com a taxa de cura ao considerar cada um dos principais sítios de acometimento da gonorreia, sendo estes o genital, o faríngeo e o retal.

Muitos desses estudos foram motivados pelo surgimento de germes resistentes à ceftriaxona, que é atualmente a principal droga utilizada mundialmente, a fim de esclarecer sobre conjuntura de tratamento da infecção para que alternativas possam existir e retarde o máximo possível o desenvolvimento de resistência a esse antibiótico⁶⁻⁸.

A ceftriaxona possui bons parâmetros quando se trata da erradicação da infecção gonocócica, apesar da preocupação sobre o surgimento de germes resistentes ao seu uso. Foi observado que, mesmo estando em mono quanto em dupla terapia com azitromicina, a eficácia do tratamento não se alterou de modo significativo^{6,7}. Ainda, ao se pesquisar sobre a depuração da medicação em sítio faríngeo foi encontrado valor de 97,1% (IC95% 90,8-100,0; $I^2 = 15,6\%$; $p = 0,29$) em uso somente de ceftriaxona e 98,0% (IC95%: 91,4-100; $I^2 = 79,1\%$; $p < 0,01$) quando adicionado azitromicina de 1g. Junto a isso, em um estudo voltado para sítio retal, foi constatado que seu uso com doses de 125mg, 250mg e 500mg atingiram cura com 100% de depuração (IC95% 99,8-100; $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,97$). Assim, a ceftriaxona mostrou que continua sendo o medicamento ideal para o tratamento da gonococcia^{6,7}.

Na busca por medicações que possam ser alternativa para o atual tratamento da *Neisseria gonorrhoeae*, Kong FYS et al. desenvolveram uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para estimar a eficácia da gentamicina e ceftriaxona com e sem adição de azitromicina. A cura foi estimada em 80,3% (IC95% 71,6-86,9) com gentamicina 240mg com azitromicina 1g⁹. Todavia, quando a dose foi de 2g, os títulos subiram para 100% (IC95% 96,2-100). Já a ceftriaxona de 500mg mais azitromicina de 1g resultou em 97,1% (IC95% 93,0-99,7) de eliminação bacteriana, sendo de 100% (IC95% 89,3-100) na dose de 2g. Ao falarem sobre a eliminação da infecção por sítio, os autores apontaram que o local com melhor depuração foi o urogenital, com valores respectivos de 94% e 98%. Quanto às doses, o retal alcançou aproximadamente 90% e 98% e o faríngeo ficou com o pior resultado, tendo índices de 80% versus 96%, no primeiro e no segundo

grupo respectivamente, observando-se a inferioridade da gentamicina em relação à ceftriaxona⁸.

Em outra revisão sistemática voltada para infecção do sítio faríngeo, percebeu-se diferenciação quanto à eficiência do tratamento no uso destas mesmas drogas. Ao se comparar resultados do efeito da dose de 240 mg de gentamicina com azitromicina de 1g e 2g foi observado resolução de 80% para 100%, quando aumentada a dose da segunda medicação, sendo atribuído o sucesso terapêutico ao aumento da dose. Os autores também compararam o resultado do esquema de 360mg de gentamicina com o de azitromicina 2g e observaram cura de 20% com gentamicina e de 100% com a azitromicina⁷.

Outro estudo envolvendo o sítio faríngeo e o retal encontrou que a terapia com os mesmos antibióticos com doses de 240mg/2g e 500mg/2g, a resposta foi positiva em 100% (IC95% 95-100)¹⁰. Junto a essas informações, a importância e eficiência da gentamicina no combate ao microrganismo pode não ser totalmente clara quando estudada em conjunto a azitromicina, especialmente na dose de 2g. Há ainda, contravérsias sobre o possível uso de tal dose tendo em vista os efeitos adversos relatados em sua administração. O estudo de *Ross JDC et al.* mostrou altos índices de mal tolerabilidade e pacientes com efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, no entanto, *Rob et al.* ressaltaram que a ingestão com alimentos apropriados, podem reduzir esses eventos¹⁰.

A cefixima, medicação descontinuada pela CDC (Center for Disease Control and Prevention) pela preocupação quanto à sua suscetibilidade microbiana, vem sendo estudada como possível alternativa medicamentosa. Trabalho realizado em um pequeno grupo de infectados, a fim de desvendar melhor a farmacologia do antibiótico para a gonorreia em seus principais sítios de ataque apontou contravérsias na possibilidade de cura desta substância. Apesar da droga apresentar boas taxas em infecções anogenitais, podendo ser efetiva, a medicação parece não atingir concentrações consideráveis para eliminação da doença em faringe. Dessa forma, seu uso é questionado por não se poder afirmar que, a erradicação infecciosa é atribuída à cefixime. Além disso, tais estudos não tinham grupo controle para avaliar a porcentagem de resolução espontânea dos casos^{9,12}. Contudo, alguns autores defendem sua utilização como alternativa à ceftriaxona. Eles apontaram que, em esquema conjunto com azitromicina na dose de 400mg/2g, o fármaco atingiu 100% de eficácia. Destacando ainda a vantagem de sua administração oral, que ao dispensar a necessidade de profissional treinado para administração a adesão ao tratamento seria maior, principalmente em locais de maior vulnerabilidade social. É importante ressaltar que o estudo e sua análise tem suas limitações quanto aos resultados por sua baixa amostragem disponível⁹. Ainda, estudos que compararam a eficiência da cefixima sem e com azitromicina demonstraram aumento da taxa de cura antibiótica de 87,6% para 100%, indicando assim que mais estudos devam ser realizados para elucidar sobre a real capacidade da medicação^{6,7,11}.

Muito se tem discutido sobre a competência de drogas emergentes no cenário mundial como tratamentos alternativos à ceftriaxona. Como exemplos podemos citar o aztreonam, a delafloxacina, gepotidacina, solitromicina, e também a zoliflodacina, sendo que, a despeito da comparação com a droga de eleição, essas se mostraram inferiores à ceftriaxona, como também não são indicadas pelo CDC^{6,7}. Apesar dos resultados não se mostrarem favoráveis para implementação destas substâncias,

alguns trabalhos tiveram resultados positivos no que tange à utilização secundária de algumas dessas drogas. A gemifloxacina mesmo que considerada eficaz, não apresenta recomendação em função de evidências limitadas como também pela taxa de desenvolvimento de resistência a esse antibiótico^{11,13}. O aztreonam apresenta boa eficácia genital, mas não é recomendado também pelo desenvolvimento de resistência pelo gonococo¹⁴.

Publicações sobre a gepotidacina¹⁵ e a delafloxacina, mostraram resultados promissores. Estudo com 105 participantes que receberam doses de 1500mg e 3000mg, a gepotidacina atingiu 96% (IC95% 89,1-100), e considerando casos em que o CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ a taxa foi de 100%¹⁵. Quando o CIM era $\leq 0,008$ $\mu\text{g/mL}$, o sucesso foi de 100%, e ao se especificar sítio urogenital, a cura para delafloxacina foi de 85,1% versus 91,0% para ceftriaxona¹⁶.

Chen MY *et al.* descreveram que a associação ceftriaxone/azitromicina foi superior à solitromicina, encontrando persistência da infecção genital, somente no braço alocado com o antibiótico emergente. O tratamento foi feito em dose única de 1000mg e autores sugeriram que estudos com esquemas multidoses sejam realizados para certificar se a medicação seria apropriada para o tratamento¹⁷.

Já a zoliflodacina mostrou cura clínica em doses de 2g (91%) e 3g (94%) nas localizações anogenitais, contudo a ceftriaxona 500 mg apresentou maior taxa de cura (96%) e mostrou ser satisfatória para tratar a faringe¹⁸.

Ao se discutir sobre a relação da resistência e a falha terapêutica, a concentração inibitória mínima (CIM) é um parâmetro bastante utilizado. Foram observados casos em que bactérias sensíveis *in vitro*, não cursavam inerentemente com cura da doença. Assim, variáveis como perfusão tecidual, tempo de exposição, esquemas de doses, estão sendo investigadas para se entender as causas de não sucesso de algumas drogas^{6,9,19}. Foi o que demonstrou Rob F *et al.*, com a administração de gentamicina mais azitromicina em seu trabalho. Mesmo com susceptibilidade *in vitro* às medicações, a terapia conjugada não evitou falha terapêutica, como era esperado¹⁰. Apesar de demonstrarem uma limitação entre CIM e resposta terapêutica, os valores de tal parâmetro foram maiores em sítio faríngeo, local de maior dificuldade terapêutica, o que pode explicar maior insucesso aos tratamentos, visto que são feitos com dosagens padrões independentemente do local acometido^{9,17,19}.

As diretrizes norte-americanas do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) recomendam o uso da Ceftriaxona 500 mg DU para o tratamento da gonorreia nos Estados Unidos, **tendo-se como alternativa a gentamicina 240 mg IM em dose única mais azitromicina 2g por via oral em dose única ou cefixima 800mg DU**. Entretanto, as diretrizes europeias ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) falam sobre terapia antimicrobiana dupla, incluindo altas doses de ceftriaxona e azitromicina (ceftriaxona 1g mais azitromicina 2g) ou monoterapia com ceftriaxona 1g quando se há melhor controle e segurança do seguimento do caso para gonorreia não complicada quando a suscetibilidade antimicrobiana é desconhecida^{10,11}.

CONCLUSÃO:

A ceftriaxona é ainda a melhor medicação para o tratamento da gonococcia para todos os sítios atingidos. Além disso, em casos de acometimentos extragenitais, salientando-se o faríngeo, verificou-se maior dificuldade de atingir a cura microbiológica, principalmente com o uso dos antibióticos que não são primeira escolha no tratamento da infecção.

REFERÊNCIAS:

1. Fernandes T, Bortolozzi F, Nogueira K, Marconi C, Monteiro CLB. Resistência de *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil?. *Femina*. 2018; 46(2):76-89.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, julho 2020. v.51 nº 27. p25-30. Vigilância da resistência do gonococo aos microbianos no Brasil. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/09/Boletim-epidemiologico-SVS-27-06.07.2020.pdf>. Acesso em 20jun2021.
3. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M. 2018 UK National Guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS*. 2020; 31(1):4-15. doi: 10.1177/0956462419886775.
4. Barberá MJ, Serra-Pladevall J. Gonococcal infection: an unresolved problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(7):458-66. doi:10.1016/j.eimc.2018.12.008
5. Vincent LR, Jerse AE. Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public health. *Vaccine*. 2019; 37(50):7419-26. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.081.
6. Lo FWY, Kong FYS, Hocking JS. Treatment efficacy for rectal *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12):3111-24. doi: 10.1093/jac/dkab315.
7. Kong FYS, Hatzis CL, Lau A, Williamson DA, Chow EPF, Fairley CK, *et al*. Treatment efficacy for pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3109-19. doi: 10.1093/jac/dkaa300.
8. Cole MJ, Tan W, Fifer H, Brittain C, Duley L, Hepburn T, *et al*. Gentamicin, azithromycin and ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the relationship between antibiotic MIC and clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(2):449-57. doi: 10.1093/jac/dkz436. PMID: 31670808.
9. Ross JDC, Brittain C, Cole M, Dewsnap C, Harding J, Hepburn T, *et al*. Gentamicin compared with ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-ToG): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10190):2511-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32817-4. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10191):2590. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10205):1230.
10. Rob F, Klubalová B, Nyčová E, Hercogová J, Unemo M. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020 (2):207-12. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.004.

11. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park, *et al.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):71-9. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
12. Barbee LA, Nayak SU, Blumer JL, O’Riordan MA, Gray W, Zenilman JM, *et al.* A phase 1 pharmacokinetic and safety study of extended-duration, high-dose cefixime for cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the pharynx. *Sex Transm Dis.* 2018 (10):677-83. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000844.
13. Burmeister P, Su S, Smith AJ, Wilby KJ. The use of gentamicin for treatment of urogenital and extragenital gonorrhea: a systematic review of efficacy data. *Ann Pharmacother.* 2020; 54(10):1030-7. doi: 10.1177/1060028020927057.
14. Barbee LA, Golden MR. Aztreonam for *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1685-8. doi: 10.1093/jac/dkaa108.
15. Taylor SN, Morris DH, Avery AK, Workowski KA, Batteiger BE, Tiffany CA, *et al.* Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(4):504-12. doi: 10.1093/cid/ciy145.
16. Hook EW, Golden MR, Taylor SN, Henry E, Tseng C, Workowski KA, *et al.* Efficacy and safety of single-dose oral delafloxacin compared with intramuscular ceftriaxone for uncomplicated gonorrhea treatment: an open-label, noninferiority, phase 3, multicenter, randomized study. *Sex Transm Dis.* 2019; 46(5):279-86. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000971.
17. Chen MY, McNulty A, Avery A, Whiley D, Tabrizi SN, Hardy D, *et al.* Solitaire-U Team. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(8):833-42. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30116-1.
18. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook EW, Seña AC, Long J, *et al.* Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *N Engl J Med.* 2018; 379(19):1835-45. doi: 10.1056/NEJMoa1706988.
19. Cole MJ, Tan W, Fifer H, Brittain C, Duley L, Hepburn T, *et al.* Gentamicin, azithromycin and ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the relationship between antibiotic MIC and clinical outcome. *Journal Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):449-57. doi: 10.1093/jac/dkz436.
20. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults [published online ahead of print, 2020 Oct 29]. *Int J STD AIDS.* 2020;956462420949126. doi:10.1177/0956462420949126

DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL: UMA REVISÃO NARRATIVA

DEVELOPMENTAL DYSPLASIA OF THE HIP: A NARRATIVE REVIEW

Gabriel C. Fonseca¹, Katia Cristina Felipe².

¹Discente do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professora do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO:

Introdução: Dentro dos estudos da ortopedia, o termo displasia se refere ao desenvolvimento anormal de um osso, que durante o processo de maturação, se torna anatomicamente deformado. O diagnóstico precoce favorece um melhor prognóstico evitando displasias do acetábulo e do fêmur e evita, principalmente, o quadro de osteoartrose precoce durante a vida adulta. **Objetivos:** Realizar uma revisão narrativa simples para melhorar os padrões de diagnóstico e como gerenciar os pacientes da forma mais precoce possível visando melhores quadros prognósticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. **Resultados:** O diagnóstico precoce é essencial para maximizar a eficácia do tratamento, tendo prioridade de iniciar nos primeiros dias ou no primeiro mês de vida, e reduzir a possibilidade de osteoartrose do quadril quando adulto. **Conclusão:** A realização da triagem em todos lactentes se mostra eficaz para melhor prognóstico na vida adulta, quando realizada por profissionais treinados, associado a utilização correta dos métodos de imagem de acordo com a faixa etária do paciente. **Descritores:** Displasia; Desenvolvimento; Quadril, Triagem.

ABSTRACT:

Introduction: Within orthopedic studies, the term dysplasia refers to the anormal development of a bone, which during the maturation process becomes anatomically deformed. Early diagnosis favors a better prognosis, avoiding dysplasias of the acetabulum and femur and, mainly, avoids early osteoarthritis during the adult life. **Aims:** To carry out a simple narrative review to improve diagnostic standards and how to manage patients as early as possible aiming at better prognostic conditions. **Methods:** This is a narrative literature review. **Results:** Early diagnosis is essential to maximize the effectiveness of the treatment, giving priority to starting in the first days or first month of life, and reducing the possibility of hip osteoarthritis as an adult. **Conclusions:** Screening all infants is effective for a better prognosis in adult life, when performed by trained professionals, associated with the correct use of imaging methods according to the patient's age group. **Keywords:** Dysplasia; Developmental; Hip, Screening.

INTRODUÇÃO:

Diante da permanência de instabilidade (frouxidão dentro do acetábulo), subluxação ou luxação do quadril o desenvolvimento do quadril será comprometido, provocando defeitos no fêmur proximal (anteversão exagerada), na capsula articular (que se hipertrofia e alonga), nos músculos ileopsoas e adutores (contratura) e principalmente no acetábulo que se torna mal direcionado, logo, todos lactentes devem ser submetidos ao rastreio de displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ). Uma posição não concêntrica e denominada subluxação e a saída da cabeça do fêmur do acetábulo e denominado uma luxação e a deformidade da cabeça do fêmur e do acetábulo é denominado displasia.

Fatores bem definidos predispõe a DDQ, como sexo feminino, posição pélvica, primogênito, e história familiar, sendo a posição pélvica o fator isolado mais importante. Apesar de bem descritos os fatores de risco, 75% dos pacientes que apresentam DDQ só apresentam ser do sexo feminino, por isso é importante realizar o exame físico em todas crianças. Apesar da existência de diretrizes para avaliação, diagnóstico e encaminhamento para DDQ, os autores acham difícil chegar a um consenso sobre o diagnóstico em pacientes adultos. A medicina baseada em evidências ainda carece de conhecimento e informações mais específicas sobre exames genéticos precisos e triagem.¹

A DDQ engloba uma gama de achados no exame físico tanto quanto no de imagem. No exame físico os achados podem ser divididos de acordo com a faixa etária. Logo após o nascimento deve se avaliar, de 0 a 3 meses, se já há luxação utilizando as manobras de Ortolani, faz-se uma abdução do quadril ao mesmo tempo que se traciona a perna para cima, na presença de uma espécie de estalido a palpação durante o movimento significa que é positivo, confirmando o diagnóstico congênito de luxação do quadril. Em um quadril já luxado, também é possível a visualização do sinal de Peter Blade (assimetria das pregas cutâneas dos membros inferiores), excesso de rotação externa e abdução dificultada. Na ausência de luxação, o próximo passo é avaliar o potencial de luxação deste quadril, através da manobra de Barlow que com a criança em decúbito dorsal, faz uma abdução da coxa enquanto a força para baixo. Se tratando de um quadril instável este movimento irá provocar uma luxação percebida, também, por um estalido na palpação, após tal movimento deve-se reduzir o quadril fazendo o movimento oposto.

Os sintomas clínicos tornam-se mais pronunciados à medida que a criança cresce e o quadril se desloca. Neste momento, é principalmente a contratura dos músculos do quadril quando os músculos são aduzidos, resultando em abdução e desvio do quadril limitados. Clinicamente, pode-se observar que os membros estão encurtados. Durante o exame, o paciente é colocado em decúbito dorsal, as articulações da coxa e do joelho estão fletidas e o lado acometido é desigual, o que é chamado de sinal de Galeazzi. Após o exame físico, o examinador apoia a coxa e a perna com uma mão e com a outra segura o quadril, fazendo um movimento de “empurrar-puxar” com o membro inferior, de modo que o deslizamento anormal do trocânter possa ser sentido. Após o início da deambulação, os sinais clínicos são de marcha claudicante e o sinal de Treandelenburg que ao ficar de pé no membro inferior afetado o quadril cai para o lado oposto e o tronco se desvia-se para o lado afetado

A ultrassonografia e a radiografia são os exames de escolha para diagnóstico de DDQ para bebês com menos de 4 meses, usa-se de ultrassonografia do quadril, por conta de sua epífise cartilaginosa e radiotransparente, enquanto para bebês com mais de 4-6 meses, a radiografia da pelve é preferida, pois é a idade que começa a aparecer um pequeno núcleo de ossificação. O exame de acompanhamento de uma redução cirúrgica é a ressonância magnética (RM), ela não só apenas confirma a redução concêntrica da articulação, como reconhece barreiras de tecidos moles a redução e complicações pós-operatórias.

OBJETIVOS:

Realizar uma revisão bibliográfica simples para melhorar os padrões de diagnóstico e como gerenciar os pacientes da forma mais precoce possível visando melhores quadros prognósticos

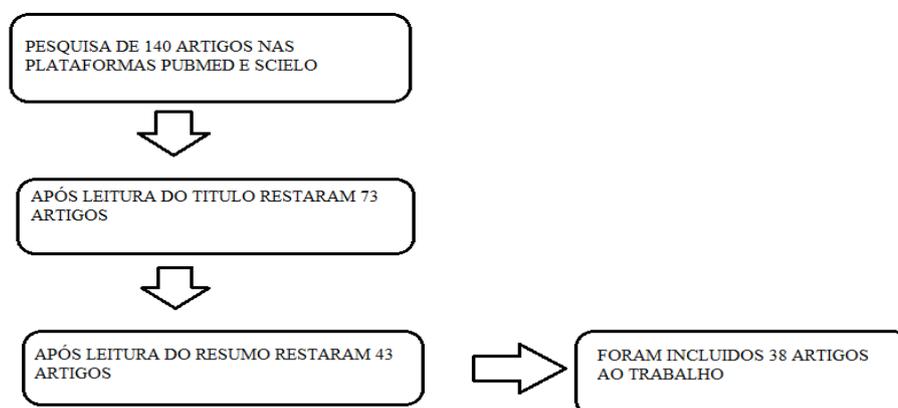
MÉTODOS:

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Primeiramente, realizou-se um levantamento de dados de artigos indexados nas plataformas PUBMED e Scielo, publicados entre 1960 e 2022, sem nenhuma restrição quanto a língua. Os descritores utilizados foram “displasia” “desenvolvimento” “quadril” “triagem” “pediatria” “ortopedia” e suas similares em inglês, usados de maneira combinada. Foram utilizados artigos de revisão tanto narrativa quanto sistemática, ensaios observacionais e clínicos. Além disso, também foram utilizados livros de ortopedia para melhor abrangência do tema.

Foram encontrados 146 artigos com o título compatível, mas destes foram selecionados apenas 40 para a leitura na íntegra. Os critérios de exclusão utilizados foram displasia congênita do quadril, osteoartrite e displasia no adulto.

Abaixo está descrito em forma de diagrama a metodologia que foi feita o estudo para melhor compreensão.

Figura1: Diagrama do fluxo de estudos



Fonte: O autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Revisão da história natural da DDQ e seus fatores de risco

O quadril é uma estrutura composta pelo acetábulo, o fêmur proximal e os tecidos moles que os unem (cápsula, ligamento redondo, ligamento transverso e pulvinar). O acetábulo é uma estrutura complexa na criança em crescimento, formado pelos ossos púbis, ísquio e ílio unidos.² O desenvolvimento do acetábulo e da cabeça femoral estão intimamente relacionados³, já que o acetábulo embrionário começa como uma cavidade profundamente inserida que envolve quase inteiramente a cabeça femoral³ mas gradualmente se torna mais rasa à medida que o nascimento se aproxima. Essa tendência se inverte após o nascimento, com aprofundamento do acetábulo, aumento da cobertura da cabeça femoral e melhora da morfologia do quadril⁴.

As alterações no posicionamento concêntrico da cabeça femoral na cavidade acetabular ou qualquer desequilíbrio no crescimento entre a cartilagem trirradiada e acetabular podem levar à displasia do quadril². Como o desenvolvimento do quadril começa no útero e termina na vida adulta, a DDQ pode ocorrer tanto antes do nascimento, como no período perinatal ou durante a infância⁷. Portanto, de acordo com Dunn et al, baseado em achados de que não houve incidência de displasia coxofemoral entre fetos abortados com menos de 20 semanas de gestação, parece que a maioria das alterações que levam à DDQ aparecem nos últimos meses de vida intrauterina².

O espectro da DDQ pode variar entre uma instabilidade do quadril neonatal⁴, de forma assintomática, até uma displasia acetabular e subluxação ou luxação do quadril. A história natural da displasia acetabular sem luxação não é bem conhecida, pois é comumente subdiagnosticada.⁸ Por outro lado, a subluxação ou luxação do quadril invariavelmente pode levar à osteoartrite do quadril (OA) devido a sobrecarga mecânica cumulativa afetando o acetábulo e a cabeça femoral^{9,10,11}.

O quadril esquerdo é mais acometido em 37% dos pacientes comparado a 26,5% no acometimento bilateral⁵, sendo este mais acometido pelo posicionamento anterior occipital esquerdo da maioria dos recém-nascidos não pélvicos, onde o quadril é aduzido contra a coluna da mãe com espaço limitado para abdução⁶.

A etiologia da DDQ é multifatorial, consistindo em fatores de risco genéticos, ambientais e mecânicos⁵. Há uma predominância feminina de 9:1, ligada a relaxina, hormônio feminino que agrava e contribui para a frouxidão anormal dos ligamentos do quadril^{2,13}. De acordo com a Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos, a apresentação fetal pélvica, história familiar e história de instabilidade clínica do quadril são alguns fatores de risco significativos para DDQ¹⁴. Outros fatores de risco encontrados na revisão podem ser citados como deformidade no pé, torcicolo, oligodraminio e a depender da região podem ser utilizados como critérios no rastreio, entretanto não existem evidências suficientes para apoiar a inclusão dos mesmos na triagem¹⁵.

A importância do diagnóstico precoce e barreiras da triagem neonatal

Os programas de triagem para DDQ envolvem exame clínico, exame de ultrassonografia (universal ou seletiva – onde é direcionada a grupos de alto risco) e exame radiológico¹⁶. O grupo de alto risco são os neonatos que possuem na avaliação clínica a presença de pelo menos um dos fatores de risco ditos anteriormente. Como citado por Williams, os exames clínicos repetidos e cuidadosamente realizados do quadril pediátrico desde o recém-nascido até a idade da marcha

continuam sendo o melhor método para detecção precoce de DDQ¹².

A ultrassonografia para triagem de DDQ é praticamente inacessível para 80% do mundo, onde grandes populações são particularmente suscetíveis à apresentação de DDQ após a idade da marcha. Alguns centros na América do Norte, Europa e Austrália empregam triagem ultrassonográfica seletiva ou universal em conjunto com o exame físico do recém-nascido. Essas regiões compreendem coletivamente uma população de cerca de 1,4 bilhão de pessoas. Em contraste, regiões como Ásia, África e América do Sul compreendem uma população de cerca de 6,1 bilhões de pessoas e têm recursos limitados para exames de ultrassom generalizados. Uma proporção substancial da população global, portanto, não é rastreada durante o período crítico de desenvolvimento da primeira infância, levando potencialmente a um número esmagador de crianças apresentando DDQ após a idade de andar até a idade adulta jovem¹⁹.

O diagnóstico precoce é essencial para maximizar a eficácia do tratamento, sendo prioridade iniciar nos primeiros dias ou no primeiro mês de vida para que assim diminua a possibilidade de osteoartrose do quadril quando adulto. Existem estudos que analisaram o limite de tempo em que ainda há capacidade do crescimento acetabular e consequente alto potencial de cicatrização da displasia¹⁷. Com isso, o prazo ideal para diagnóstico e tratamento foi identificado como a sexta semana de vida¹⁸; além dessa idade, não é garantida a normalização completa do acetábulo após o tratamento¹⁷.

As vantagens e desvantagens do rastreamento universal e seletivo para DDQ são evidenciadas na literatura¹⁹. De acordo com Bialik (1999), existem controvérsias quanto a aplicação da triagem nos neonatos, dependendo da população do estudo, pois a maioria dos casos de DDQ se resolve sem tratamento nos primeiros meses de vida, evidenciado por pesquisa de Barlow (1962), onde bebês examinados no final da primeira semana de vida têm uma incidência menor de DDQ do que aqueles examinados no início da semana. Isso sugere uma resolução espontânea da DDQ, que foi observada em outros estudos observacionais¹⁶.

Em estudo de coorte de Paton, foi checada a análise estatística das vias de triagem e observou-se que a triagem neonatal clínica primária teve uma sensibilidade de 66%, uma especificidade de 99,8% e um Valor Preditivo Positivo (VPP) de 28%. Enquanto isso, na triagem ultrassonográfica seletiva dos pacientes com fatores de risco alto, a sensibilidade foi de 100%, uma especificidade de 94,2% e VPP de 20,5%. O resultado do VPP também reafirma que 70-80% das potenciais instabilidades clínicas do quadril se resolvem espontaneamente²⁰.

Há um debate de longa data sobre as melhores práticas para triagem de DDQ infantil. O exame clínico é universal, com todos os bebês sendo testados para instabilidade do quadril logo após o nascimento¹⁹. Dessa maneira, os tópicos em discussão quanto a triagem do neonato para DDQ são: (1) quais métodos diagnósticos que devem ser utilizados; (2) qual o tempo necessário de triagem; (3) qual população deve ser rastreada – um programa de triagem universal ou seletivo¹⁷.

Exame físico

O exame físico consiste nos testes de Barlow e Ortolani, assim como no sinal de Galeazzi – discrepância no comprimento da perna. Ambos os testes detectam um quadril instável, mas não detectam um quadril deslocado e irredutível (que é melhor detectado pela identificação de abdução

limitada do quadril flexionado) ou um quadril estável com anatomia anormal, por exemplo, displasia acetabular¹³.

Estudos mostraram que especialistas em ortopedia pediátrica realizam as pegas de Barlow e Ortolani de forma confiável^{23,24} e com maior sensibilidade do que especialistas em pediatras²⁵, mas mesmo em cirurgiões ortopédicos, até 50% pode ser falso negativo²⁶.

Embora a instabilidade seja o principal sinal da DDQ no período neonatal, ela diminui rapidamente com o aumento da força muscular, o que ocorre após a primeira semana de vida²². Aos 3 meses de idade, os testes de Barlow e Ortolani tornam-se negativos e a limitação da abdução (e assimetria da abdução) torna-se o sinal mais confiável associado à DDQ. Um estudo recente demonstrou que a limitação unilateral da abdução do quadril após oito semanas de idade está fortemente associada à DDQ².

Com base em um modelo de estudo de Roposch, os neonatos que possuem fatores de risco têm 19% de chance de obter um diagnóstico de DDQ dentro de 8 semanas caso tenha um exame físico anormal. Já aqueles que possuem um único fator, o risco se torna menor, variando de 0,4% para aqueles com peso ao nascer > 4.000 g a 2% para as meninas ou com história familiar positiva. Esse modelo revelou a natureza do efeito aditivo dos fatores de risco – o risco é de 50% se um exame de quadril anormal for encontrado em recém-nascidos com história familiar de DDQ; ou 67% se encontrado em meninas. Um risco muito alto de 86% ocorre em meninas que têm um exame de quadril anormal, bem como uma história familiar positiva (27).

Exames de imagem

A triagem ultrassonográfica tem sido proposta para melhorar a acurácia do diagnóstico no período neonatal², sendo o método Graf considerado o de referência e é aceito por sistemas de saúde em diversos países³⁴.

Ainda não foram estabelecidas universalmente as indicações do uso da USG para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento da DDQ³⁰. O método não deve ser utilizado como rotina na avaliação dos quadris de recém-nascidos, desde que pode levar a diagnósticos falsos-positivos e implicar tratamento desnecessário, como demonstraram Hernandez et al³¹.

Existem duas indicações inquestionáveis da ultra-sonografia em recém-nascidos: (1) aqueles com fator de risco onde o exame físico não é conclusivo; (2) os que estão em tratamento, necessitando confirmar a posição da cabeça femoral em relação ao acetábulo. Portanto, a ultrasonografia tem real valor no diagnóstico da DDQ, porém, deve ser utilizada baseada em critérios clínicos bem estabelecidos³⁰.

Uma revisão de programas de triagem para DDQ em recém-nascidos descobriu que estudos que compararam a adição de ultrasonografia ao exame clínico relataram que, quando a ultrasonografia foi realizada em todos os bebês, a taxa de tratamento aumentou sem alteração significativa na taxa de displasia detectada tardiamente ou cirurgia. A ultrasonografia direcionada para bebês com alto risco de displasia do quadril não aumentou significativamente a taxa de tratamento, mas também não diminuiu significativamente a taxa de displasia ou cirurgia detectada tardiamente^{32,33}.

A partir dos 5 meses de idade, o método para a avaliação do lactente se torna a radiografia

de pelve, pois nesse período inicia o aparecimento do centro de ossificação da cabeça do acetábulo. Inclusive, na revisão da literatura foram revelados artigos que relatam DDQ diagnosticada tardiamente após maturação ultrassonográfica normal do quadril³⁴. Gwynne Jones et al³⁶ relataram cinco bebês nos quais o exame ultrassonográfico mostrou um quadril maduro e no seu exame radiográfico, na idade de quatro a seis meses, foi detectada DDQ.

No decorrer da evolução da doença, outros exames podem ser realizados para o acompanhamento do tratamento, tais como a ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) e a artrografia do quadril.

A TC é reservada para o uso durante planejamento cirúrgico, principalmente no intra-operatório das crianças com mais de 3 anos. Possui desvantagem devido à utilização de radiação ionizante. Enquanto isso, RM é útil para o planejamento e monitorização do tratamento da DDA, com o benefício de permitir a visualização dos músculos, tendões e cartilagem que não estão visíveis por meio de outras técnicas, assim otimizando a técnica cirúrgica e imobilização³⁶.

A artrografia do quadril é mais utilizada durante o acompanhamento do tratamento pois é capaz de permitir a visibilização dos fatores que impedem a redução, como também a adequada centralização da cabeça femoral. O principal inconveniente é ser um método invasivo que requer anestesia geral para sua realização³⁰.

Tratamento

O tratamento da DDQ passou por uma evolução significativa nas últimas décadas dependendo da idade do paciente e da gravidade da condição³⁷. O objetivo do tratamento é obter uma redução concêntrica da cabeça femoral no acetábulo e o correto desenvolvimento de todas as estruturas do quadril. A realização da redução durante a instabilidade do quadril no neonato é simples é importante que ela se mantenha até que o quadril esteja estabilizado e com desenvolvimento normal, evitando, dessa maneira, a necessidade de cirurgia pélvica no restante da vida⁴.

Em pacientes RN aos 6 meses de idade, a primeira opção de tratamento é realizada com o uso do suspensório de Pavlik, que visa a redução em flexão evitando uma abdução forçada da articulação permitindo a manutenção da estabilidade articular³⁷. Pavlik é a tala dinâmica mais popular que promove uma “redução dinâmica”, dessa maneira a criança pode movimentar as pernas dentro da amplitude permitida pela tala, mantendo os quadris em flexão e abdução e restringindo extensão e adução².

A órtese de Pavlik pode apresentar complicações como falha na redução, levando a insuficiência acetabular, luxação inferior, assim como aumenta os riscos de necrose avascular (NAV) e paralisia do nervo femoral. Relata-se também taxas mais altas de NAV nas seguintes situações: (1) após uma redução malsucedida do quadril, (2) a DDQ com apresentação além dos 3 meses de idade, (3) luxação fixa (4) envolvimento bilateral do quadril^{2,4,38}.

A displasia acetabular pode ocorrer mesmo que a redução seja realizada nos primeiros meses de vida. Até 19% dos pacientes tratados com sucesso com um arnês de Pavlik apresentam displasia residual; 22% a 33% dos pacientes com redução fechada ou aberta a apresentam².

A partir dos seis meses, seu uso não é mais recomendado pois o quadril necessita de flexão excessiva para manter a redução ou quando o quadril está muito instável com adução. Normalmente, o primeiro tratamento nessa faixa etária é a redução fechada sob anestesia leve com imobilização em gessado pelvico podálico. Porém, caso haja presença de tecidos entre o acetábulo e a cabeça femoral é necessária a redução aberta para que esses empecilhos sejam retirados por meio da tenotomia³⁷. Outras indicações para a redução aberta são falha na tentativa da redução fechada, redução não concêntrica ou abdução excessiva no gesso. Em ambos casos, após sucesso da redução, são necessários 3 meses em gesso para estabilização do quadril. O uso complementar da artrografia é recomendado no tratamento para avaliar se a redução está concêntrica e que não possuam estruturas intra-articulares que possam dificultar a redução².

A redução aberta também apresenta riscos de NAV em pacientes que ainda não possuem o centro de ossificação da cabeça do fêmur visível na radiografia, segundo algumas literaturas. Além disso, relata-se que com o crescimento da criança também tem se tornado maior a utilização da redução aberta³⁹.

A partir dos 3 anos a capacidade de correção acetabular diminui, e então, a intervenção cirúrgica, por meio da osteotomia pélvica ou femoral, se torna a prioridade de escolha no tratamento. Esse método também é realizado nos casos em que ainda há displasia residual após uma redução do quadril. A maioria dos autores é favorável ao tratamento cirúrgico imediato com a osteotomia de Salter que proporciona cobertura anterolateral da cabeça do fêmur, o que permite que o acetábulo se desenvolva e que a articulação do quadril se estabilize³⁷.

É importante citar que o treinamento dos pais durante o tratamento é essencial para o sucesso terapêutico nas crianças. Além disso, durante a reabilitação deve ser orientado tratamento fisioterapêutico visando a melhora na qualidade de vida do paciente com DDQ, principalmente no fortalecimento da biomecânica da articulação coxofemoral.

CONCLUSÃO

Este trabalho concluiu que o grande desafio para o diagnóstico precoce é o treinamento das equipes pediátricas, para uma realização de qualidade da triagem até o início da deambulação, e nos casos que o rastreamento foi eficaz, a realização dos exames de imagens corretos para cada faixa etária, levando em consideração a radiotransparência pela baixa densidade óssea ainda presente. A escolha do tratamento visando preservar tanto o acetábulo quanto a cabeça do fêmur, como visto, deve ser feita prioritariamente pelas talas dinâmicas, desde que feito na faixa etária correta, não deixando aduzir menos que 30° e não mais que 60°, o suficiente para ocorrer a redução e prover estabilidade, e ao mesmo tempo evitar a principal complicação das órteses que se dá pela necrose avascular. Além disso, se vê uma carência de estudos quanto a triagem, podendo ser percebido a falta de unanimidade sobre esse assunto.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L, Kokavec M, Danisovic L. Developmental Dysplasia of the Hip: A Review of Etiopathogenesis, Risk Factors, and Genetic Aspects. *Medicina* [Internet]. 31 mar 2020 [citado 28 jun 2022];56(4):153. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina56040153>
2. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleta L. Displasia do desenvolvimento do quadril: atualização do manejo. *EFORT Open Rev.* 2019;4(9):548-556. Publicado em 17 de setembro de 2019. doi:10.1302/2058-5241.4.180019
3. Ponseti IV. Crescimento e desenvolvimento do acetábulo na criança normal. Estudos anatômicos, histológicos e radiográficos. *J Bone Joint Surg [Am]* 1978; 60-A(5) :
4. Loh B, Woollett E. Update on the management of infant and toddler developmental dysplasia of the hip. *Australian Journal of General Practice* [Internet]. 1 abr 2021
5. Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, Attia D, Danisovic L. Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(4):59. Published 2019 Apr 11. doi:10.3390/medsci7040059
6. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics.* 2000;105(4 Pt 1):896-905. doi:10.1542/peds.105.4.896
7. Nally AP, Galeano MA. Recomendaciones en la pesquisa y diagnóstico de la displasia del desarrollo de las caderas [Screening and diagnostic recommendations in the developmental dysplasia of the hip]. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):S159-S158. doi:10.5546/aap.2021.S159
8. Moraleta L, Albiñana J, Salcedo M, Gonzalez-Moran G. Displasia del desarrollo de la cadera [Dysplasia in the development of the hip]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2013;57(1):67-77. doi:10.1016/j.recot.2012.10.005
9. Nally AP, Galeano MA. Recomendações na investigação e diagnóstico da displasia do desenvolvimento do quadril. *Arch Argent Pediatra* 2021;119(4):S159-S170.
10. Wedge JH, Wasylenko MJ. A história natural da doença congênita do quadril. *J Bone Joint Surg [Br]* 1979; 61-B(3) : 334-338.
11. Hartofilakidis G, Karachalios T, Stamos KG. Epidemiologia, demografia e história natural da doença congênita do quadril em adultos. *Ortopedia* 2000; 23 (8):823-827.
12. Williams N. Melhorando a detecção precoce da displasia do desenvolvimento do quadril através da avaliação e vigilância do clínico geral. *Aust J Gen Pract* 2018;47(9):619-23. doi: 10.31128/AJGP-03-18-4524.
13. Agarwal A, Gupta N. Fatores de risco e diagnóstico de displasia do desenvolvimento do quadril em crianças. *J Clin Ortop Trauma.* 2012;3(1):10-14. doi:10.1016/j.jcot.2011.11.001
14. Academia Americana de Cirurgias Ortopédicas. Detecção e Manejo Não Operatório da Displasia do Desenvolvimento Pediátrico do Quadril em Lactentes Até Seis Meses de Idade. Rosemont, IL, EUA: AAOS; 2014.
15. Mulpuri K, Schaeffer EK, Andrade J, et al. Quais fatores de risco e características estão

- associados às luxações tardias do quadril em bebês?. *Clin Orthop Relat Res* . 2016;474(5):1131-1137. doi:10.1007/s11999-015-4668-0
16. Shorter D, Hong T, Osborn DA. Cochrane Review: Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2013 Jan;8(1):11–54.
 17. Agostiniani R, Atti G, Bonforte S, et al. Recommendations for early diagnosis of Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): working group intersociety consensus document. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):150. Published 2020 Oct 9. doi:10.1186/s13052-020-00908-2
 18. unn PM, Evans RE, Thearle MJ, Griffiths HED, Whiterow PJ. Congenital dislocation of the hip: early and late diagnosis and management compared. *Arch Dis Child*. 1985;60:407–414. doi: 10.1136/adc.60.5.407.
 19. Schaeffer EK, Mulpuri K. Developmental dysplasia of the hip: addressing evidence gaps with a multicentre prospective international study. *Med J Aust*. 2018;208(8):359-364. doi:10.5694/mja18.00154
 20. Paton RW. Screening in developmental dysplasia of the hip (DDH). *The Surgeon* [Internet]. Out 2017 [citado 25 jun 2022];15(5):290-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2017.05.002>
 21. Husum HC, Møller-Madsen B, Thomsen JL, Maimburg RD, Rahbek O. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(12):V05200371.
 22. Barlow TG. Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *Proc R Soc Med* 1963;56:804806
 23. Olsen SF, Blom HC, Rosendahl K. Introducing universal ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip doubled the treatment rate. *Acta Paediatr* 2018;107:255-61.
 24. Krikler SJ, Dwyer NS. Comparison of results of two approaches to hip screening in infants. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:701-3.
 25. El-Shazly M, Trainor B, Kernohan WG et al. Reliability of the Barlow and Ortolani Tests for Neonatal Hip Instability. *J Med Screen* 1994;1:165-8.
 26. Rosenberg N, Bialik V, Norman D, Blazer S. The importance of combined clinical and sonographic examination of instability of the neonatal hip. *Int Orthop* 1998;22:185-8.
 27. Roposch A, Protopapa E, Malaga-Shaw O, Gelfer Y, Humphries P, Ridout D, Wedge JH. Predicting developmental dysplasia of the hip in at-risk newborns. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jul 7;21(1):442. doi: 10.1186/s12891-020-03454-4. PMID: 32635922; PMCID: PMC7341560.
 28. Roposch A, Stöhr KK, Dobson M. The effect of the femoral head ossification nucleus in the treatment of developmental dysplasia of the hip. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(4):911–18. doi: 10.2106/jbjs.h.00096.
 29. Starr V, Ha BY. Imaging update on developmental dysplasia of the hip with the role of MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(6):1324–35. doi: 10.2214/AJR.13.12449.
 30. Schott M. Displasia do desenvolvimento do quadril e luxação displásica do quadril. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2000;35.

31. Hernandez R.J., Cornell R.G., Hensinger R.N.: Ultrasound diagnosis of neonatal congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 76: 539, 1994.
32. Shorter D, Hong T, Osborn DA. Cochrane Review: Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Evid Based Child Health*. 2013;8:11–54.
33. Kotlarsky P, Haber R, Bialik V, Eidelman M. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years? *World J Orthop*. 2015 Dec 18;6(11):886-901. doi: 10.5312/wjo.v6.i11.886. PMID: 26716085; PMCID: PMC4686436.
34. Motta GG, Chiovatto AR, Chiovatto ED, Duarte ML, Rodrigues NV, Iared W. Prevalência de displasia do desenvolvimento do quadril em uma maternidade de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Ortopedia [Internet]*. Out 2021
35. Atalar H, Arıkan M, Tolunay T, Günay C, Bölükbaşı S. The infants who have mature hip on ultrasonography but have risk factors of developmental dysplasia of the hip are required radiographic examination. *Jt Dis Relat Surg*. 2021;32(3):598-604. doi: 10.52312/jdrs.2021.413. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34842090; PMCID: PMC8650672.
36. Jones DPG, Dunbar JD, Theis JC. Late presenting dislocation of sonographically stable hips. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15:257–261
37. Gonçalves KC, Assis IH, Oliveira EH, Cardoso GP, Spaziani AO, Frota RS, Jacomini RD, Leite MA, Santos MV, Azerêdo L, Santos FH. Principais patologias ortopédicas pediátricas do quadril: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review [Internet]*. 2020 [citado 28 jun 2022];3(2):3218-30.
38. Pavone V, Cristo C, Vescio A, Lucenti L, Sapienza M, Sessa G, Pavone P, Testa G. Dynamic and Static Splinting for Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip: A Systematic Review. *Children [Internet]*. 4 fev 2021;8(2):104.
39. Luhmann SJ, Bassett GS, Gordon JE, Schootman M, Schoenecker PL. Reduction of a dislocation of the hip due to developmental dysplasia. Implications for the need for future surgery. *J Bone Joint Surg [Am]* 2003;85(2):239–243.

REFORMA PSIQUIÁTRICA E EMANCIPAÇÃO DA PESSOA EM SOFRIMENTO MENTAL

PSYCHIATRIC REFORM AND EMANCIPATION OF THE PERSON IN MENTAL SUFFERING

Luis Fernando P. Mendes¹; Danilo B. Ribeiro²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO:

Introdução: A Reforma Psiquiátrica é entendida como um marco histórico, que compreende uma época marcada por denúncias e mudanças de como a saúde mental era praticada com desdobramentos importantes. Assim, diversos modelos de desinstitucionalização foram aplicados no mundo e diferentes dispositivos foram criados a fim de diminuir os leitos dos manicômios até a sua extinção. O objetivo deste trabalho é apresentar o censo psicossocial realizado em um hospital psiquiátrico e identificar o papel que os dispositivos têm no processo de desinstitucionalização dos internos. **Métodos:** Trata-se de um relato de experiência, fundamentando a vivência com a literatura encontrada. **Resultados:** Foram 110 internos entrevistados, sendo a maioria homem, de raça branca, distribuídos por 16 municípios. Diferentes dados indicaram que o motivo da permanência na internação atual é o próprio processo manicomial, por demonstrar a inadequação da clínica em tratar os internos, e o longo período de internação e isolamento que eles estão sujeitos. Diante desse perfil, foi estabelecido estratégias envolvendo os dispositivos da atenção básica, a fim de fornecer acolhimento e adequada assistência psicossocial. Além disso, os dispositivos garantem o direito a moradia, renda e cidadania. **Conclusão:** Diante desses pacientes institucionalizados, os dispositivos desempenharam papel além do tratamento correto, mas como emancipadores desses egressos dos hospitais psiquiátricos. O ambiente pleno desses centros de saúde e suas atividades permitiram o exercício da cidadania e liberdade. **Descritores:** *Reforma Psiquiátrica; Desinstitucionalização; Atenção Psicossocial;*

ABSTRACT:

Introduction: The Psychiatric Reform is understood as a historical landmark, which comprises a time marked by complaints and changes in how mental health was practiced. Thus, different devices were created in order to reduce the beds of asylums until their extinction. The objective of this work is to present the psychosocial census carried out in a psychiatric hospital and to identify the role that the devices have in the process of deinstitutionalization of inmates. **Methods:** This is an experience report, basing the experience with the literature found. **Results:** There were

110 inmates interviewed, most of them male, white, spread across 16 municipalities. Different data indicated that the reason for staying in the current hospitalization is the institutionalization process itself, as it demonstrates the inadequacy of the clinic in treating the inmates, and the long period of hospitalization and isolation that they are subjected to. Given this profile, strategies were established involving primary care devices, in order to provide reception and adequate psychosocial assistance. In addition, the devices guarantee the right to housing, income and citizenship. **Conclusion:** Faced with these institutionalized patients, the devices played a role in addition to the correct treatment, but as emancipators of these former psychiatric hospitals. The full environment of these health centers and their activities allowed the exercise of citizenship and freedom. **Keywords:** *Psychiatric Reform; Deinstitutionalization; Psychosocial care.*

INTRODUÇÃO

A Reforma Psiquiátrica é entendida como um marco histórico, com processos políticos complexos, com participação de diferentes instituições do Estado e da sociedade, deflagrada a partir da crise do modelo manicomial e da reivindicação por movimentos sociais pelos direitos dos pacientes psiquiátricos. O movimento teve início na década de 1970, com a formação do Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental (MTSM), que integravam entre eles, trabalhadores do movimento sanitarista, sindicalistas, familiares e pacientes com história de longas internações (1). A partir do MTSM, inicia-se uma época de denúncias do modelo hospitalocêntrico e sua violência, muito influenciado pelos processos de desinstitucionalização na Itália (2-4). O modelo vigente era baseado no alienismo, que determinava a internação dos pacientes em colônias agrícolas ou hospitais-colônia, que eram espaços afastados dos grandes centros urbanos, com tratamentos fundamentados no isolamento desses indivíduos da perturbação da cidade e no trabalho rural como reorganizador da psique (5). A reforma psiquiátrica daria um passo no campo judiciário e legislativo, com um projeto de lei apresentado pelo deputado Paulo Delgado (PT-MG) ao congresso em 1989, que regulamentaria os direitos dos indivíduos em sofrimento mental e uma progressiva extinção dos manicômios. A lei foi sancionada pelo presidente em 2001, após 12 anos de tramitações entre a Câmara dos Deputados e o Senado Federal, e até então estava em vigor uma Lei de 1934, do governo Vargas, que possibilitava a internação de qualquer indivíduo por um laudo médico que poderia ser solicitado por qualquer pessoa, independente da natureza da relação dela com o paciente a ser internado (1-3).

Durantes os processos de desinstitucionalização no mundo que antecederam a reforma brasileira, diferentes modelos de assistência psiquiátrica foram aplicados de acordo com as condições encontradas. Foi no modelo de saúde mental americano, por exemplo, que surgiu o conceito de “desinstitucionalização”, com a ideia de reduzir o número de pacientes ingressantes aos hospitais psiquiátricos e seu tempo de internação, tornando esses hospitais defasados e superados (1, 5). A proposta era descentralizar a assistência em saúde mental criando outros espaços de ação, como oficinas, abrigos e centros de saúde mental, baseada na prevenção de transtornos mentais, no tratamento precoce das pessoas com essas condições e na reinserção delas à sociedade. Por

esse motivo, o modelo obteve um caráter comunitário, isto é, os profissionais envolvidos no trabalho possuíam um papel de agente social, auxiliando o usuário não só no âmbito pessoal, mas assim também nas crises familiares, de relações sociais e/ou de trabalho. Outra experiência relevante foi a Política de Setor na França, que pela primeira vez determinava uma política mais capilarizada, organizada por setores baseados na regionalização do serviço, que era determinado pela distribuição demográfica territorial. A grande questão envolvida nessas experiências citadas é que mesmo com esses programas implementados, os centros de saúde mental e os outros espaços não descentralizaram o serviço dos hospitais psiquiátricos, pelo contrário, aumentaram a demanda e se transformaram em grandes captadores de pacientes psiquiátricos, responsáveis pelo aumento das internações (2, 4, 6).

A reforma psiquiátrica italiana foi a experiência que de fato mais influenciou a reforma brasileira. O trabalho feito na Itália e o intercâmbio de ideais de Franco Basaglia em suas diversas visitas aos hospitais psiquiátricos no Brasil, desencadearam o movimento de reforma psiquiátrica brasileira, principalmente em Minas Gerais, quando visitou o Hospital Colônia de Barbacena e denunciou mundialmente a situação encontrada, definindo o hospital como “um campo de concentração nazista” (3). O trabalho de Basaglia na Itália foi influenciado pelas experiências da França e EUA, que também era baseado na regionalização de serviço social, mas diferentes delas, os dispositivos italianos, os Centros de Saúde Mental (CSM), ofereciam auxílio nas crises dos usuários até mesmo em condições mais graves. Os CSM não são apenas a continuidade do tratamento dos hospitais, eles possuem condutas próprias que envolviam todos os fatores que cercam o paciente, sendo uma transformação da forma que a sociedade e as instituições lidam com esses indivíduos (2). No Brasil, diferentes estratégias foram adotadas, como a criação do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), que fortalece a assistência extra-hospitalar na saúde mental, as Residências Terapêuticas, que garante acesso a moradia, e o Programa de Volta Para Casa (PVC), o qual garante o acesso a renda.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar o censo realizado na instituição, descrevendo a população da clínica quanto as suas características gerais e, principalmente, no âmbito de suas atividades diárias, sua autonomia e sua internação hospitalar.

Secundário:

Diante do perfil da população, discutir o papel desempenhado pelos dispositivos da rede de atenção a saúde mental dentro do contexto da ressocialização e da garantia de direitos dos pacientes com transtornos mentais.

MÉTODOS

Trata-se de um relato de experiência, fundamentando a vivência em saúde mental na graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) com a literatura

encontrada sobre o tema. O censo psicossocial foi realizado com a população da Clínica de Repouso Santa Lúcia, em Nova Friburgo-RJ, entre os dias 15 de junho e 01 de julho de 2021, e participaram, além dos internos da medicina pela UNIFESO, a Secretaria de Estado de Saúde, representada pela Coordenação de Atenção Psicossocial e pelo Núcleo Estadual de Saúde Mental, e 16 municípios internantes, entre os principais estão Nova Friburgo, sede e maior número de pacientes internados, e Teresópolis. Todo o censo, seus dados e conclusões discutidos neste trabalho, estão disponíveis no site oficial do Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro (MPRJ), publicado em setembro de 2021, de acordo com a Apresentação Preliminar do Censo Psicossocial da Clínica de Repouso Santa Lúcia em Nova Friburgo (RJ) realizada em agosto de 2021 (7).

A metodologia utilizada foi descritiva e analítica, buscando correlacionar o evento com o marco histórico, enfatizando os eventos ocorridos e instituições, organizações e pessoas envolvidas. Para fundamentar a discussão, foram utilizados documentos oficiais de instituições governamentais, artigos pesquisados e livros que abordassem a reforma psiquiátrica, seus antecedentes e seus desdobramentos, e os dispositivos da rede de cuidados, como o CAPS, as Residências Terapêuticas e outras ferramentas que auxiliam o processo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram 110 entrevistados, cujo perfil é majoritariamente do sexo masculino (83; 75%), de raça branca (63; 57%), solteiro (73 do total); com a maioria se concentrando na faixa etária de 39 a 58 anos (61). Do total, 52 pacientes são originários de Nova Friburgo, 27 de Teresópolis, e o restante distribuídos entre Cachoeiras de Macacu (7), Bom Jardim (5), Duas Barras (4), Cordeiro (3), Sta. Maria Madalena (3), Guapimirim (2), São Sebastião do Alto (2), Cabo Frio (1), Cantagalo (1), Rio de Janeiro (1), São José do Vale do Rio Preto (1) e Trajano de Moraes (1). A principal dificuldade encontrada foi a carência de registros pelo hospital, em todos os quesitos do censo, principalmente em relação as internações anteriores e atual, visto que além da coletada de dados na própria entrevista com os internos, houve uma busca nos prontuários encontrados na instituição. Por isso, em quase todos os aspectos divulgados há uma parcela denominada como “sem informação” ou “informação ignorada”, principalmente em relação as datas da primeira internação psiquiátrica na Clínica de Repouso Santa Lúcia, em que se constatou 80 indivíduos “sem resposta”. Em relação à escolaridade e situação laborativa desses pacientes, apenas 11 pessoas possuem 1º grau completo, 46 têm 1º grau incompleto e há 14 analfabetos. Além disso, muitos deles estavam desempregados (30), inativos sem benefícios (13) ou em benefício (16), ou inseridos no mercado de trabalho informal sem carteira assinada (16) na época que foram internados.

Em relação a internação hospitalar atual, evidenciou que são pacientes de longa internação, sendo que 104 do total estão internados há mais de 1 ano, 87 destes estão há mais de 2 anos. Próprio da instituição manicomial, pelo menos metade dessas pessoas tem como motivo de sua permanência o seu transtorno mental, como se a condição psíquica por si só justificaria a continuidade da internação. Ademais, 26 pessoas têm sua internação justificada por precariedade social, 14 por determinação judicial, um paciente por doença clínica, 4 com motivos diversos e 10

pessoas “sem informações”. Ao considerar outros dados, o cenário de isolamento fica ainda mais característico, observando-se que a maioria dos entrevistados não sai de licença (62 do total), e apenas 2 pacientes saem de licença desacompanhado e 24 somente se acompanhado, considerando que nenhum deles têm sua saída do hospital com frequência de pelo menos uma vez por semana. Além disso, apesar da maioria receber visitas de familiares, elas ocorrem de forma eventual pra boa parte desses pacientes (35), e apenas 10 dos entrevistados recebem visitas semanalmente.

A equipe do censo relatou inadequação da clínica no tratamento de qualquer transtorno mental, que, além dos aspectos já citados anteriormente, como as atividades diárias limitadas e o completo isolamento imposto aos pacientes, observou-se uma série de condutas com múltiplos medicamentos (105 internos do total), sendo que a maioria absoluta não estava em crise e muitos apresentavam sinais de impregnação por antipsicóticos. Por isso, é evidente a necessidade de discutir a conduta aplicada nesse caso, pois há o prejuízo que os fármacos podem causar ao desenvolvimento de suas habilidades subjetivas, estas que poderiam ser alcançadas por outras maneiras de tratamento. Esses efeitos adversos podem ser bastante incapacitantes, o que contribui essencialmente para a realidade de exclusão social que o indivíduo se encontra (8). Além disso, a maior parte da população da clínica apresentou dados de autonomia e atividade diária muito restritos a afazeres básicos, com a maior parte realizando higiene pessoal e alimentação de forma independente, porém sem fazer nenhuma outra atividade sistemática durante o dia e apenas caminha pela clínica.

Diante do perfil dessa população e da discussão gerada em torno dela, a equipe do censo elaborou uma série de orientações, que envolvem diferentes dispositivos da rede de atenção psicossocial, além de diferentes ferramentas criadas para possibilitar a alta e consequente processo de recuperação dessas pessoas, com alternativas de abordagem. É importante ressaltar que apesar de já existir essas estratégias, o processo completo de alta e deinsitucionalização é demorado, é necessário meses para a conclusão, e alguns internos têm pendência a ser resolvida, como no caso das internações judiciais, que somam 35 pacientes, e a curatela de 52 pacientes que não são curatelados. Entre esses dispositivos, será discutido o Programa de Volta Para Casa, o Centro de Atenção Psicossocial e o Serviço em Residência Terapêutica, sendo estabelecido o papel que esses dispositivos desempenham na reabilitação dos internos.

Programa de Volta Para Casa (PVC)

O Programa de Volta Para Casa foi estabelecido pelo projeto de lei federal 10.708 encaminhada ao Congresso pelo então presidente Luiz Inácio Lula da Silva em 2001, sendo aprovada e sancionada em 2003, e é tido como uma das estratégias do Ministério da Saúde na Política Nacional de Saúde Mental (9). Trata-se de uma das ferramentas mais eficientes no processo de re inserção do indivíduo egresso de hospitalizações longas, sendo uma forma de garantia de renda a essas pessoas, como na população estudada em que apenas 43 pacientes possuíam algum acesso a renda (39%). Por causa do longo tempo de enclausuramento, os indivíduos podem ter dificuldades para conseguir emprego ou se sustentar, necessitando de subsídios para estabilização financeira. Através de uma espécie de auxílio-reabilitação, um valor mensal de R\$ 500,00 é pago diretamente ao beneficiário, o que estimula a autonomia e liberdade deles, possibilitando o

exercício de cidadania e de direitos civis. Devido ao longo tempo de internação, parte dos possíveis beneficiários não possuem documentos básicos necessários para o cadastramento no Programa, o que dificulta o fortalecimento e evolução da ferramenta.

O Centro de Atenção Psicossocial (CAPS)

Um pouco menos de 1/3 do total de pacientes tiveram recomendação de alta e acompanhamento na atenção básica, tendo o CAPS como referência. Trata-se da principal estratégia contrária ao modelo hospitalocêntrico, a qual fortalece a assistência psiquiátrica extra-hospitalar baseada no cuidado em liberdade, fato fundamental para diminuição de leitos em manicômios **(1, 9)**. O CAPS surge como substituto dos hospitais, por ter papel no acolhimento das pessoas em sofrimento mental, egressos ou não de longas internações, fornecendo atendimento clínico diário e acompanhamento individualizado, capaz de lidar com pacientes em crise, evitando as internações **(10)**. Em saúde mental e atenção psicossocial, a crise é entendida como resultado de diferentes fatores envolvendo terceiros, acarretada por uma situação mais social do que biológica, que não necessariamente reflete um momento de transtorno pela condição psíquica **(2)**. Assim, é importante para o sucesso do controle da crise entender e ouvir as partes envolvidas, com comprometimento em ajudá-las na resolução de seus problemas. Desta forma, é importante a confiança do usuário no CAPS, estabelecendo relações afetivas e reais com os profissionais que lidam com ele. Nesse contexto, o paciente é protagonista de sua história, sendo estimulado a não somente se responsabilizar pelo seu próprio tratamento, como pensar nas suas escolhas, projetos, vontades, laços familiares, relacionamento com amigos e vizinhos. Cada usuário possui um projeto terapêutico (PT) próprio, o que também faz parte do planejamento elaborado pela equipe do censo. A partir desse desenvolvido a partir das características e necessidades individuais. A partir desse projeto terapêutico, o CAPS fornece 3 tipos de atendimento básicos:

Atendimento Intensivo: Como o próprio nome dá a entender, é o atendimento diário, de forma contínua; o paciente se encontra em situação grave, de sério sofrimento mental.

Atendimento Semi-Intensivo: Uma faixa intermediária, em que o paciente ainda precise do acompanhamento direto, porém seu sofrimento e outras dificuldades já se encontram atenuados.

Atendimento Não-Intensivo: É para aqueles que não precisam de acompanhamento contínuo; eventual atendimento.

Outra forma de organização do CAPS é a regionalização do serviço de acordo com a população do município ou região que o centro se encontra e com o tipo de serviço daquele local. Há 3 divisões quanto a capacidade de atendimento, entre CAPS I, II e III, e duas categorias, CAPSad e CAPSi, caracterizados pela demanda dos usuários.

CAPS I: população menor, de até 70.000 habitantes, com funcionamento diário de segunda a sexta.

CAPS II: populações maiores, até 200.000 habitantes, com funcionamento semelhante ao I.

CAPS III: Se diferenciam pelo atendimento diário e noturno, durante os 7 dias da semana.

CAPSi: atendimento diário para a população infantojuvenil.

CAPSad: atendimento diário para a população com problemas relacionados ao uso de

álcool e outras drogas. Possui leitos para tratamento de desintoxicação.

Somado a isso, o CAPS pode possuir uma articulação com a rede de atenção básica, através da Rede de Atenção Psicossocial, criada pela portaria 30.088 de 2011, que estabelece a integração entre os dispositivos. Isto é essencial a fim de melhorar o serviço de cuidado. Além do acolhimento e acompanhamento diário, é importante na identificação, prevenção e tratamento de outras doenças clínicas, como a doença obstrutiva crônica e a hepatite C, que mantém elevada prevalência em pacientes com transtornos mentais, principalmente os egressos de internações associado ao tabagismo ou uso de outras substâncias **(11, 12)**. A rede de atenção psicossocial também possui componentes de atenção de urgência e emergência, que compreende a UPA 24 horas, Unidades Básicas de Saúde e as Salas de Estabilização.

Não somente o atendimento individual é importante, há outras atividades que compõe o trabalho feito no CAPS, como as oficinas terapêuticas em grupo, que se destacam pelas diferentes formas de serem aplicadas. Essas oficinas podem servir como fonte de renda quando envolvida uma atividade específica, como culinária, artesanato e costura, que também têm o efeito terapêutico. Além disso, as oficinas podem ser alfabetizadoras, para os muitos usuários que não tiveram acesso à educação, como na população estudada, que consta com pelo menos 14 analfabetos. Ainda sobre a população, apenas 13 pacientes realizam atividades sistemáticas, e a maioria deles apenas caminha pela clínica durante o dia, característico do próprio processo de institucionalização. Essas oficinas diversas produzem diferentes resultados por trabalharem diferentes aspectos, então podem ser direcionadas de acordo com o objetivo. Vale destacar, por exemplo, as oficinas de artes plásticas, que para muitas condições psíquica serve como uma forma de organização psíquica, principalmente da linguagem, com representações de cotidiano, memória, e até mesmo da situação de exclusão que eles vivem. Somado a isso, o ambiente deve ser acolhedor e o terapeuta se basear na relação de afetividade com o usuário, o que também atribui para o caráter reorganizador da atividade. É interessante como este conceito do trabalho como forma de recuperação do indivíduo em sofrimento mental já estava presente nas ideias de Phillippe Pinel e no alienismo, porém nesse momento foi aplicada de uma outra perspectiva **(13, 14)**.

É necessário ressaltar que a participação familiar auxilia na reabilitação dos usuários, sendo a principal rede de apoio dos pacientes da clínica Santa Lúcia (66 do total). Há espaços para atendimento e orientação da família, visto que muitos dos familiares enfrentam dificuldades em assumir a responsabilidade no tratamento do paciente, pela noção de sobrecarga percebida por eles, como problemas no cotidiano e dificuldades financeiras devido à condição dessas pessoas **(15)**. Existem também as atividades comunitárias, normalmente externas, baseada na troca social, em que promove participação do indivíduo na sociedade e estimula a quebra de estigmas, integrando o CAPS à comunidade. Além disso, é uma forma dessas pessoas ocuparem os espaços urbanos e desenvolver memória e afeto pelo bairro ou cidade em que elas vivem, importante na formação da própria individualidade, entendendo sua relação com o meio em que vive **(16)**.

As Residências Terapêuticas (RT)

É importante ressaltar que um dos principais problemas encontrados nos processos de desinstitucionalização nos hospitais psiquiátricos era um elevado número de pessoas sem local de

moradia. Devido ao longo tempo enclausurado, os pacientes podem se deparar com uma estrutura familiar precária, às vezes a própria família não os aceita, ou até eles mesmo não desejam o retorno familiar (2). No caso da população dessa clínica em Nova Friburgo, mais da metade dos entrevistados eram moradores do hospital sem lugar para morar fora do hospital, então foi recomendado o encaminhamento às Residências Terapêuticas (RT) de 52 pacientes, uma forma de garantia à residência e adequado apoio psicossocial, com auxílio da rede de atenção básica referenciada pelo CAPS (17). As RT's ou Serviço Residencial Terapêutico (SRT) fazem parte das Estratégias de Desinstitucionalização da Rede de Atenção Psicossocial. São casas localizadas nos centros urbanos, com no máximo 8 habitantes e pelo menos um cuidador determinado para apoiar os moradores no seu cotidiano. As RT's são singulares, isto é, cada uma deve ser vista de acordo com as necessidades de cada paciente que ali vivem, respeitando o ritmo de readaptação individual, e são o começo da reinserção do indivíduo à sociedade. Vale ressaltar o risco de institucionalização desses ambientes, com usuários limitados, com cotidiano pobre e/ou padronizado, sem aborgadem efetiva e individual. O ponto principal aqui é que a RT se trata de uma casa, onde o indivíduo tem seus afazeres do dia a dia, e é incentivado a realizar suas atividades diárias de forma independente, não se restringindo a apenas higiene pessoal e alimentação, mas também momentos de lazer como assistir televisão, transitar pelos espaços urbanos e se relacionar com outras pessoas.

CONCLUSÕES

O censo psicossocial realizado na Clínica de Repouso Santa Lúcia apresentou uma população com características marcantes da instituição manicomial, principalmente em relação ao isolamento e condições diversas encontradas. A equipe constatou uma inadequação do hospital em tratamento de transtornos mentais baseada, principalmente, no isolamento e no tratamento associado a atividades diárias limitadas. Por isso, é necessário discutir a conduta aplicada nesse caso, pois na realidade pouco se desenvolve nesses ambientes de institucionalização, por limitarem a capacidade dos internos, destruindo sua individualidade e seu desenvolvimento subjetivo.

De encontro a este quadro e sob o contexto envolvido, os dispositivos de saúde básica se apresentaram como mecanismos não somente de acompanhamento e tratamento das condições psíquicas dos usuários, mas também como fator emancipador dessas pessoas. A garantia à moradia pelas Residências Terapêuticas, o acolhimento e acompanhamento em regime aberto do CAPS e a garantia a renda do Programa de Volta pra Casa são fortes estratégias para a liberdade dos pacientes, através de um ambiente pleno e regime externo desses dispositivos, para que assim os usuários possam exercer sua cidadania, ter seus direitos respeitados, recuperar sua individualidade, inseridos à sociedade, com aumento dos seus valores dentro do campo social, permitindo trocas sociais, subjetivas e afetivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, DAPE, Coordenação Geral de Saúde Mental. Reforma Psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Documento apresentado à

- Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. OPAS, Brasília, 2005. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf
2. Amarante P, Estratégias e dimensões do campo da saúde mental e atenção psicossocial. In: Amarante P. Saúde mental e atenção psicossocial. Editora Fiocruz; 2021. 37-60
 3. Arbex D., Turismo com Foucault. In: Arbex D. Holocausto brasileiro. São Paulo Intrínseca; 2019. 203-32.
 4. Paulin LF, Turato ER. Antecedentes da reforma psiquiátrica no Brasil: as contradições dos anos 1970. História, Ciências, Saúde-Manguinhos. 2004 Aug;11(2):241–58.
 5. Venancio ATA. Da colônia agrícola ao hospital-colônia: configurações para a assistência psiquiátrica no Brasil na primeira metade do século XX. História, Ciências, Saúde-Manguinhos. 2011 Dec;18(suppl 1):35–52.
 6. Desviat M, Os primeiros movimentos de reforma psiquiátrica. In: Desciat M, Ribeiro V. A reforma psiquiátrica. Editora Fiocruz; 2015. 27-54.
 7. Secretaria de Estado de Saúde (RJ), Coordenação de Atenção Psicossocial, Núcleo Estadual de Saúde Mental. Apresentação Preliminar do Censo Psicossocial da Clínica de Repouso Santa Lúcia em Nova Friburgo/RJ. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: http://www.mprj.mp.br/documents/20184/540394/apresentacao_censo_cr_santa_lucia_1.pdf
 8. Felício J, Lacerda J, Pessini F. Bioética da Proteção: vulnerabilidade e autonomia dos pacientes com transtornos mentais [Internet]. 2009. Available from: https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/viewFile/162/167#:~:text=A%20Bio%20%C3%A9tica%20da%20Prote%C3%A7%C3%A3o%20aponta.
 9. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação Geral de Saúde Mental. Saúde Mental no SUS: Acesso ao Tratamento e Mudança do Modelo de Atenção. Relatório de gestão 2003-2006. Ministério da Saúde, Brasília, 2007. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_gestao_saude_mental_2003-2006.pdf
 10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Estratégicas. Saúde Mental no SUS: Os Centros de Atenção Psicossocial. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: [http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/HYPERLINK “http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf”p HYPERLINK “http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf”df/sm_sus.pdf](http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/HYPERLINK%20http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf)
 11. Sampaio ALP, Caetano D. Mortalidade em pacientes psiquiátricos: revisão bibliográfica. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2006;55(3):226–31.
 12. Barbosa IG, Ferreira R de A, Huguet RB, Rocha FL, Salgado JV, Teixeira AL. Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I. Jornal Brasileiro de Psiquiatria [Internet]. 2011;60:271–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/s7jhFqRvfmD4YQGLnVRXRKP/?lang=pt>
 13. Pádua FHP, Morais MLS. Oficinas expressivas: uma inclusão de singularidades. Psicologia USP [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Jul 14];21:457–78. Available from: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/jpVs4HymTkNVMmBQhsp4Dhz/?lang=pt>

14. Oliveira PF, Melo W Júnior, Vieira-Silva M. Afetividade, liberdade e atividade: o tripé terapêutico de Nise da Silveira no Núcleo de Criação e Pesquisa Sapos e Afogados. *Pesquisas e Práticas Psicossociais* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Jul 23];12(1):23–35. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-89082017000100003&lng=pt&nrm=iso
15. Ramminger T, Brito JC. “Cada Caps é um Caps”: uma coanálise dos recursos, meios e normas presentes nas atividades dos trabalhadores de saúde mental. *Psicologia & Sociedade* [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 15];23(spe):150–60. Available from: <https://www.scielo.br/j/psoc/a/YHk38mTzb83XhgvZmGWRqht/?format=pdf&lang=pt>
16. Costa SL, Silva CRC. Afeto, memória, luta, participação e sentidos de comunidade. *Pesquisas e Práticas Psicossociais* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jul 23];10(2):283–91. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-89082015000200006&lng=pt&nrm=iso
17. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Residências Terapêuticas: o que são, para que servem*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/120.pdf>