



XLII
JORNADA
CIENTÍFICA DO
INTERNATO
MÉDICO

ANAIS

ISBN:978-65-87357-51-5

 **unifeso**

ANAIS

XLII JORNADA CIENTÍFICA DO
INTERNATO MÉDICO

Teresópolis – RJ
2023

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 – Cesó

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

C389 Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Anais da XLII Jornada Científica do Internato Médico / Centro Universitário
Serra dos Órgãos. -- Teresópolis: UNIFESO, 2023.
955 f. : il. color.

ISBN: 978-65-87357-51-5

1. Comunicação e Divulgação Científica. 2. Internato. 3. Anais. 4. Unifeso. 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>

XLII 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

REVISÃO FINAL

Carlos Pereira Nunes

SUMÁRIO

ESTRATÉGIAS COMPLEMENTARES À ANTIBIOTICOTERAPIA CONTRA BIOFILMES DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	13
Tatiana C. Speroto ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA: PREVALÊNCIA E PROGNÓSTICO.....	21
Viviane A.S. Costa ¹ ; Marcelo Henrique Ferrari ² ; Mario C. A. Perez ²	
RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE E INFERTILIDADE.....	37
Hielen C. Machado ¹ ; Marcus José A. Vasconcellos ²	
O PAPEL DA ATENÇÃO BÁSICA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE ASMÁTICO.....	51
Caio F. Prates ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
CIRURGIA BARIÁTRICA E SUAS COMPLICAÇÕES.....	58
Jade S. Silva ¹ ; Leandro Vairo ²	
TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PACIENTES HIV+.....	69
MunIQUE Maia ¹ , Marcel Vasconcellos ²	
A REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA: SUAS PRINCIPAIS TÉCNICAS E INDICAÇÕES.....	82
Talitha D. O. de Campos ¹ ; Helena T. C. Fortunato ²	
A RELAÇÃO ENTRE O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E CÂNCER DE MAMA.....	95
Letícia V. de Souza ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
DOENÇA DE CROHN: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE.....	107
Paola B. Vaccari ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS NA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA.....	117
Flana da S. Repani ¹ ; Mário C. A. Perez ²	
DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: O QUE HÁ DE NOVO?.....	130
Marcelo Q. B. Chiesa ¹ , Mario C. A. Perez ² , Renata F. Souza ³	
A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PACIENTES CIRÚRGICOS.....	142
Luiza da S. Gonzaga ¹ ; Carlos P. Nunes ²	
EPIDERMÓLISE BOLHOSA: UM RELATO DE CASO.....	155
Lahiz. C. Escrivães; Ana Christina N.C.Escrivães ²	
A ULTRASSONOGRAFIA À BEIRA LEITO NO CONTEXTO DAS AFECÇÕES PULMONARES.....	164
Mateus F. Souza ¹ ; Mario C. A. Perez ² ; Isabella C. V. Antunes ³	

O PAPEL DO ANESTESIOLOGISTA NA MEDICINA PERIOPERATÓRIA.....	177
Arthur de O. Monteiro ¹ ; Guilherme A. B. C. Alencar ²	
DIAGNÓSTICO E MANEJO DE UROLITÍASE EM PACIENTES PÓS TRANSPLANTE RENAL.....	188
Zaqueu V. S. Duarte ¹ ; Renato G. Barbosa ²	
LOMBALGIA – UMA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA.....	197
João Victor C. de Almeida ¹ ; Walney R. Sousa ²	
O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	206
Maria Eduarda S. Gircys ¹ ; José Eduardo da C. Gircys ²	
CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO: UMA CAUSA NEGLIGENCIADA DE DOR TORÁCICA.....	216
Maria Júlia de S. Gircys ¹ ; José Eduardo da C. Gircys ²	
CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS PÓS COVID-19 EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	225
Giulia G. N. Bastos ¹ ; Mário C. A. Perez ²	
O USO DA EPINEFRINA NA REANIMAÇÃO NEONATAL	233
Catarina L. Lopes ¹ ; Simone Rodrigues ²	
EFEITO NEUROPROTETOR DO CANABIDIOL NA HIPOPERFUSÃO CEREBRAL CRÔNICA ASSOCIADA À DEMÊNCIA.....	242
Ana Carolina G. Lacerda ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NEONATAL PRECOCE	254
Sophia T. Hirata ¹ ; Simone Rodrigues ²	
CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL NA FACE: RELATO DE CASO.....	263
Rodrigo R. Frizzera ¹ ; Leandro de O. Costa ² ; Leonardo L. Lobato ³	
PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA CELÍACA.....	272
Júlia M. S. Thiago ¹ ; Mário C. A. Perez ²	
A INCIDÊNCIA DOS CASOS DE TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO ENTRE OS ESTADOS DO BRASIL: ESTUDO COMPARATIVO.....	284
André Segal ¹ ; José Roberto Bittencourt Costa ²	
MANEJO ANESTÉSICO NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI.....	295
João Pedro de C. Santa Cruz ¹ ; Guilherme A. de B. C. de Alencar ²	
TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	303
Gabriel R. Guasti ¹ ; Renato G. Barbosa ²	

AS BASES TERAPÊUTICAS DIRECIONADAS PARA O TRATAMENTO DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.....	316
Amanda M. C. Stamato ¹ ; Andreia S. S. Moreira ²	
Tratamentos tópicos das Queimaduras – Revisão DE Literatura.....	326
Nathalia Costa ¹ ; Paula Dadalti Granja ²	
ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES IDOSOS COM FRATURA DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÊMUR SUBMETIDOS A CIRURGIA PRECOCE.....	337
Thaís N.de Castro ¹ ; Marco Antônio N. Mibielli ²	
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.....	346
Rodrigo C. Braga Filho ¹ ; Agustin M. R. de Lima ²	
CUIDADOS PALIATIVOS EM IDOSOS COM DEMÊNCIA.....	356
Adhara A. Schmitz ¹ ; Márcio N. Guimarães ²	
TRATAMENTOS INTERVENCIONISTAS NA SÍNDROME FACETÁRIA.....	367
Samara P. de Lima ¹ ; Guilherme A. B. C. de Alencar ²	
INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÕES POR HIPOGLICEMIA NEONATAL NO HCTCO E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS.....	376
Maria Isabel M. Karl ¹ ; Fernanda dos S. Ribeiro ² ; Marcel Vasconcellos ²	
ASSITÊNCIA À SAÚDE NOS PRIMEIROS MIL DIAS E O IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL.....	385
Maria Eduarda C. R. Gonçalves ¹ ; Simone Rodrigues ²	
DEPRESSÃO E O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO.....	394
Isis E. Carpenter ¹ ; Bethania C. C. Silva ²	
HIPERTERMIA MALIGNA: UM MAL OCULTO.....	404
Carlos Alvaro M. V. Tavares ¹ ; Guilherme A. B. C. Alencar ²	
O IMPACTO DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE OS TRANSPLANTES DE CÓR-NEA.....	414
Luana B. Marcolan ¹ ; Luis Roberto B. Melo ²	
CEFALEIA PÓS-RAQUIANESTESIA NA OBSTETRÍCIA: COMO PREVENIR?	424
Priscila da S. Siqueira ¹ ; Guilherme A. de B. C. de Alencar ²	
COMPREENSÃO DA MUDANÇA DO PERFILEPIDEMIOLÓGICO DA ESPOROTRICOSE.....	434
Beatriz O. de Souza ¹ ; Aducto Hissa- Elian ²	
SÍNDROME PSICÓTICA RELACIONADA A INFECÇÃO PELO COVID-19.....	443
Yamê R. Saldanha ¹ ; Mário C. A. Perez ²	
PROFILAXIA DE INFECÇÕES EM PACIENTE SUBMETIDOS À CIRURGIAS ORTOPÉDI-	

CAS.....	453
Renato de O. Afonso ¹ ; Marco A. N. Mibielli ² ; Denise V. Marangoni ²	
A INTEGRAÇÃO DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA.....	462
Alana A. R. M. Pereira ¹ ; Márcio Niemeyer ²	
ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DOS FÁRMACOS NA INDUÇÃO E NA MANUTENÇÃO DA ANESTESIA.....	471
Lucas G. P. Pessoa ¹ ; Mario C. A. Pérez ²	
APLICABILIDADE DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO ADULTO.....	481
Ramonna S.G. da Paixão ¹ ; Márcio N. Guimarães ²	
USO DE INIBIDORES DE SGLT2 EM DIABÉTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA.....	492
João Antônio C. Araújo ¹ ; Luciana da S. N. Barros ²	
DISLEXIA NO ENSINO SUPERIOR: IDENTIFICAÇÃO, IMPACTOS NA APRENDIZAGEM E POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO.....	506
Camila M. Gularte ¹ ; Andreia S. S. Moreira ² ; Julyana G. da Silva ³	
A INFLUÊNCIA DOS CIGARROS ELETRÔNICOS NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO....	517
Gabriela C. C. Azeredo ¹ ; Daniel P. Hernandez ²	
ESPOROTRICOSE HUMANA: MANIFESTAÇÕES E MANEJO CLÍNICO.....	527
Ravinny G. O. Rocha ¹ ; Débora P. S. Jones ²	
A IMPORTÂNCIA DO ENSINO DE LIBRAS NO BACHARELADO EM MEDICINA.....	535
Mariana L. Rosa ¹ ; Taise A. Sena ³	
TRAQUEOSTOMIA NA ATUALIDADE: QUAL O MOMENTO IDEAL?.....	546
Maria Clara P. Rebello ^{1*} ; Carlos P. Nunes ²	
IMPORTÂNCIA DO MANEJO E PREVENÇÃO DA LITÍASE URINÁRIA.....	556
Fernanda M. Louzada ¹ ; Renato G. Barbosa ² ; Isabela da C. Monnerat ³	
ALTERAÇÕES E RISCOS CARDIOVASCULARES EM ATLETAS DE ALTA PERFORMANCE.....	566
Miguel S. Duarte ¹ ; José Roberto. B. Costa ²	
ALTERAÇÕES E RISCOS CARDIOVASCULARES EM ATLETAS DE ALTA PERFORMANCE.....	578
Miguel S. Duarte ¹ ; José Roberto. B. Costa ²	
A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO PALIATIVO NA EDUCAÇÃO MÉDICA.....	590
Laura B. A. Lopes ¹ ; Márcio N. Guimarães ²	
IMPLANTE TRANSCATETER DA VALVA AÓRTICA: RELATO DE CASO.....	599

Jéssica C. B. de Vasconcellos¹; Daniel P. e Silva²

O USO DOS INIBIDORES DE SGLT-2 NO MANEJO AMBULATORIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....608

Lucas Schittino de C. Azevedo¹; Mario Castro Alvarez Perez²

NEOPLASIAS CUTÂNEAS EM PACIENTES COM ALBINISMO.....617

Bárbara F. Martins¹; Paula D. Granja²

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO TRATAMENTO DO TDAH EM ADULTOS COM COMORBIDADES.....628

Thiago C. Fonseca¹; Denise L. M. Monteiro²

RELAÇÃO DA MIOPIA COM UMA SOCIEDADE MAJORITARIAMENTE URBANA E USUÁRIA DE TELAS.....639

Lorenzo R. Nogueira¹; Luis R. B. Melo²

IMPACTO DA PANDEMIA NA SAÚDE MENTAL INFANTIL.....646

¹Gabriela F. Carvalho; ²Thaís D. Ramos

ALTERAÇÕES BIOPSISSOCIAIS DA EPILEPSIA INFANTIL.....658

Stephany B. M. Alho², Andreia S. S. Moreira¹; Gleyce P. de Oliveira¹

MANEJO TERAPÊUTICO ENDOVASCULAR NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.....669

Bernardo V. Nogueira¹; Lucas A. M. do Nascimento²

TROMBOFILIAS E ABORTO RECORRENTE: UMA REVISÃO DA LITERATURA.....680

Maressa D. L. Bomfim³; Gustavo Gama¹; Sâmela D. L. Defáveri²

DROGAS ANTIEPILEPTICAS: HIPOCALCEMIA COMO EFEITO ADVERSO E SUAS COMPLICAÇÕES.....694

William G. da S. Oliveira¹; Lucas A. M. do Nascimento²

DOENÇA DE PARKINSON: NOVOS TRATAMENTOS SOB O OLHAR DA DISBIOSE.....703

Lais P. S. C. Campos¹; Marcelo H. Ferrari²

MORTE SÚBITA EM ATLETAS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA.....717

Fernando G. D. Gonçalves¹; José E. C. Gircys²; Rafael S. Costa³

O IMPACTO DA PRIVAÇÃO DE SONO NO ENCÉFALO DE RATOS.....729

Felipe V. B. Paz¹; Hugo M. Ramos²

IMPACTOS BIOPSISSOCIAIS.....742

Thiago P Fonseca¹, Mário Castro²

ANTIBIOTICOTERAPIA NA PNEUMONIA NOSOCOMIAL.....753

David C. D. Oliveira¹; Walter Tavares²

USO DE CANABINÓIDES NO MANEJO DA DOR ONCOLÓGICA EM CUIDADOS PALIA-

TIVOS.....	766
Marina S. Figueira ¹ ; Márcio N. Guimarães ²	
ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: ÊNFASE EM SEU TRATAMENTO E USO DE IMUNO- BIOLÓGICOS.....	778
Ana Facuri ¹ ; Rodrigo P. Magalhães ²	
SÍFILIS GÁSTRICA: UM RELATO DE CASO.....	789
Lucas Q. Alvarez ¹ ; Guilherme A. de Alencar ²	
RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE OXIDATIVO E ATEROSCLEROSE.....	798
Ludmila V. Ferreira ¹ ; Marcelo Henrique Ferrari ²	
TÉCNICA DE FIGUEIREDO NA CICATRIZAÇÃO DE LESÕES TECIDUAIS.....	807
Ana Clara do A. Soares ¹ ; Sandro S. de Silos ² ; José Victor B. Mello ³	
TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ENDOMETRIOSE.....	816
¹ Fernanda A. P. Resende; ² Renata B. Marques	
RESULTADOS PERINATAIS DA GRAVIDEZ TARDIA.....	827
Quezia Juliana A. Fiorido ¹ ; Denise L. M. Monteiro ²	
RELAÇÃO DO AUTISMO E SINESTESIA: EVIDÊNCIAS ATUAIS.....	834
Beatriz B. Costa ¹ ; Marcel Vasconcellos ²	
USO INDISCRIMINADO DE ESTEROIDES ANDROGÊNICOS ANABÓLICOS E SEUS EFEITOS PSICOPATOLÓGICOS.....	842
Pedro L. Bittencourt ¹ ; José R. Bittencourt ²	
FATORES DE RISCO PARA RE-ESTENOSE APÓS ANGIOPLASTIA CORONÁRIA.....	851
Gabriela M. Vedana ¹ ; Álvaro A. V. Filho ² ; Daniel P. Silva ³ ; Mário C. A. Perez ³	
EDUCAÇÃO EM CUIDADOS PALIATIVOS EM GRADUAÇÕES MÉDICAS NO BRA- SIL.....	861
Annita F. C. dos Reis ¹ ; Márcio N. Guimarães ²	
SAÚDE MENTAL EM TEMPOS DE PANDEMIA: REFLEXÕES DURANTE A FORMAÇÃO MÉDICA.....	871
Jade V. Valadares ¹ ; Danillo Benitez ² ; Carlos P. Nunes ²	
O ETOMIDATO E SUA REPERCUSSÃO NO PÓS-CIRURGIA CARDÍACA.....	882
Gustavo S Câmara ¹ ; Guilherme A de BC de Alencar ²	
DISFUNÇÃO VALVAR MITRAL E COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS AGU- DAS DO MIXOMA ATRIAL.....	890
Gabriela D. B. Teixeira ¹ ; Daniel P. Hernandez ²	
ORIENTAÇÕES E MANEJO NA SEPSE.....	901
Marcelly D. de Siqueira ¹ ; Tarcício de O. Givisiez ² ; Isabella C.V. Antunes ³	

REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS DA COVID 19. UMA REVISÃO.....	911
Raphael G. O. Silva ¹ , Hugo M. Ramos ²	
IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE GLAUCOMA CONGÊNITO.....	924
Rhaysa B. Vitoi ¹ ; João Maria Ferreira ²	
SAÚDE MENTAL: DO ESTIGMA DA LOUCURA AO SÉCULO XXI.....	936
Raísa E S Santos ¹ ; Debora J. da S. Passos ²	
TRANSPOSIÇÃO UTERINA NA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE PÓS RADIOTERAPIA PÉLVICA.....	944
Camila G. Pereira ¹ ; Renata B. Marques ² ; Lúcia C. Guimarães	

ESTRATÉGIAS COMPLEMENTARES À ANTIBIOTICOTERAPIA CONTRA BIOFILMES DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

*COMPLEMENTARY STRATEGIES TO ANTIBIOTIC THERAPY AGAINST
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BIOFILMS*

Tatiana C. Speroto¹; Carlos P. Nunes²

¹ Acadêmica do 10º Período do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

² Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria causadora de infecções nosocomiais associadas a níveis alarmantes de morbimortalidade, uma vez que seja capaz de formar biofilmes¹. Ela apresenta altíssima capacidade de adaptabilidade, tornando-se multirresistente a agentes antimicrobianos, resultado do intenso uso de antibióticos nos ambientes hospitalares². Dessa forma, investiga-se a possível utilização complementar da chamada “fagoterapia”. Estudos sugerem que a infecção por vírus bacteriófagos de biofilmes maduros formados por *P. aeruginosa* favorece o comportamento adaptativo bacteriano, contribuindo para sua virulência *in vivo*³. **Objetivos:** Discutir possíveis estratégias terapêuticas complementares ao tratamento convencional contra infecções causadas por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes a antibióticos, a citar: terapia de inibição de sinalização; “fagoterapia”; vacinas. **Métodos:** Os diversos artigos e diretrizes selecionadas foram buscados nas plataformas GOOGLE, PUBMED, EBSOHOST, com os seguintes descritores “pseudomonas aeruginosa resistência”, “biofilm complex”, “bacteriophage therapy”, “biofilm pseudomonas virulence”, “bacteriophage immunity”. **Discussão:** Os benefícios da associação de métodos com potenciais preventivos e terapêuticos contra distúrbios causados por colonização de *P. aeruginosa* multirresistentes a antibioticoterapias, implicando em avanços no enfrentamento às infecções nosocomiais. **Conclusões:** *P. aeruginosa* é responsável por insultos agudos potencialmente fatais, principalmente, a populações idosas, aos comórbidos, aos imunocomprometidos. A eficácia bacteriana de adaptação limita as opções terapêuticas contra esse agressor, fato que incita o desenvolvimento de tratamentos complementares à antibioticoterapia.

Descritores: *Pseudomonas aeruginosa*; biofilme; inibição de sinalização microbiana; fagoterapia; imunizantes.

ABSTRACT

Introduction: *Pseudomonas aeruginosa* is a bacterium that causes nosocomial infections associated with alarming levels of morbidity and mortality, since it can form biofilms¹. It has a very high adaptability capacity, becoming multi-resistant to antimicrobial agents, because of the

intense use of antibiotics in hospital environments². In this way, the possible complementary use of the “phagetherapy” is investigated. Studies suggest that infection by bacteriophage viruses of mature biofilms formed by *P. aeruginosa* favors its adaptive behavior, contributing to its virulence *in vivo*³. **Aim:** To discuss possible therapeutic strategies that are complementary to conventional treatment against infections caused by *P. aeruginosa* strains that are multi-resistant to antibiotics, such as: signaling inhibition therapy; “phagetherapy”; vaccines. **Methods:** The various articles and guidelines selected were searched on GOOGLE, PUBMED AND EBSOHOST platforms, with the following descriptors “pseudomonas aeruginosa resistance”, “biofilm complex”, “bacteriophage therapy”, “biofilm pseudomonas virulence”, “bacteriophage immunity”. **Discussion:** The benefits of the association of methods with preventive and therapeutic potential against disorders caused by *P. aeruginosa* colonization resistant to a variety of antibiotics, implying advances in the fight against nosocomial infections. **Conclusion:** *P. aeruginosa* is responsible for potentially fatal acute insults, mainly to elderly populations, to those with comorbid conditions, to the immunocompromised. The bacterial efficacy of adaptation limits the therapeutic options against this aggressor, a fact that encourages the development of complementary treatments to antibiotic therapy.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; biofilm; inhibition of microbial signaling; phage therapy; vaccines.

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo Gram-negativo aeróbio, ambientado originalmente ao solo, intrinsecamente adaptado a ambientes considerados hostis. É um patógeno oportunista que raramente causa doenças em um sistema imunológico saudável, se utilizando de eventuais fraquezas do organismo para estabelecer quadros agudos de infecção. Devido à sua alta capacidade de facilmente desenvolver resistência a agentes antimicrobianos, comumente se encontra associado a infecções nosocomiais relacionadas a níveis elevados de morbidade e mortalidade. Tal fato é corroborado por uma habilidade apresentada pela bactéria: formar colônias sésseis multicelulares protegidas do meio externo por uma matriz celular infiltrada por canais de água aberta, conhecidas como biofilmes. Isso permite a construção de um microambiente celular protegido, capaz de promover a manutenção de uma condição ótima de oferta de nutrientes a células especializadas na fisiopatologia da infecção por *P. aeruginosa* ao organismo eucarionte¹. Este organismo apresenta diversos mecanismos de resistência intrínseca e adquirida, o que favorece sua multirresistência, em consequência do intenso uso de antibióticos nos ambientes hospitalares². Investiga-se a possível utilização do ciclo lítico da infecção por vírus bacteriófagos como método alternativo de inibição de formação de biofilmes de *P. aeruginosa*, a chamada “fagoterapia”.

A prática médica caracteriza esta bactéria como abundante patógeno colonizador de úlceras diabéticas e de pressão, de lesões causadas por queimaduras e de pacientes com fibrose cística. Estudos demonstram que a infecção por vírus bacteriófagos de biofilmes maduros formados por *P. aeruginosa* é essencial a vários estágios do ciclo de desenvolvimento bacteriano, uma vez que favorece seu comportamento adaptativo, contribuindo para sua virulência *in vivo*³. Deve-se

considerar a interação existente entre vírus bacteriófagos e a imunidade celular humana: a endocitose do patógeno por células dendríticas e outros leucócitos, favorece a formação de receptores de reconhecimento de padrões virais, suprimindo a resposta imune referente à eliminação de bactérias Gram-negativo, como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. enterica*, *V. cholerae*, *E.coli*⁴.

JUSTIFICATIVA

Ressaltar os benefícios da associação de métodos com potenciais preventivos e terapêuticos contra distúrbios causados por colonização de *P. aeruginosa* multirresistentes a antibioticoterapias, uma vez que a Organização Mundial de Saúde a caracterizou como pertencente ao grupo de patógenos mais perigosos à saúde humana⁵. A possibilidade de utilização desta estratégia implicaria em avanços no enfrentamento às infecções nosocomiais causadas por microrganismos Gram-negativo.

OBJETIVO

Discutir a utilização de possíveis estratégias terapêuticas complementares ao tratamento convencional contra infecções causadas por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes a antibioticoterapias.

MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma revisão bibliográfica, sobre estratégias complementares à antibioticoterapia no combate à formação de biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo baseado em informações obtidas nas diversas Plataformas, dentre elas: GOOGLE, PUBMED, EBSOHOST. Os artigos selecionados foram escritos em língua inglesa, segundo os seguintes descritores: “*Pseudomonas aeruginosa* resistance”, “Biofilm complex”, “Bacteriophage therapy”, “Biofilm *pseudomonas* virulence”, “Bacteriophage immunity”. O período de busca dos artigos foi concentrado entre setembro de 1995 e agosto de 2022. Durante as buscas, foram encontrados aproximadamente 39 mil artigos, compreendidos entre os anos de 1995 e 2022, tendo sido selecionados aqueles com os quais houve identificação de conteúdos e de objetivos deste trabalho, além dos que ofereceram informações complementares. Trabalhos que se afastaram do conteúdo em discussão não foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Formação de Biofilmes

Um dos mais importantes fatores de virulência de *P. aeruginosa* é a formação de biofilme⁶: a superfície do bacilo secreta uma matriz extracelular composta por polímeros formados por sacarídeos, proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos⁷, de modo que suas células ficam embebidas e unidas por uma matriz extracelular, o que promove a formação de uma população sésil de

microrganismos. Biofilmes são, usualmente, mais resistentes a antibióticos, se comparados a células não organizadas em comunidades matriciais⁸.

As bactérias formadoras de biofilme se comportam como que em modo de proteção, estando capacitadas: a sobreviverem em ambientes hostis; a colonizarem hospedeiros, criando condições favoráveis à sua continuidade através de uma barreira protetora contra agentes antimicrobianos e ataques do sistema imune do organismo acometido⁹.

A *P. aeruginosa* se caracteriza por ser uma ávida formadora de biofilmes, associando-se tanto a infecções crônicas particularmente devastadoras quanto a infecções nosocomiais de curso extremamente rápido¹⁰. São prevalentes em: cateteres e tubos ventilatórios; pneumonias associadas a ventilação mecânica; infecções de trato urinário; infecções crônicas em membros inferiores de pacientes diabéticos¹¹.

A propagação e a seleção de mecanismos de resistência antimicrobiana em bactérias, ao longo das últimas décadas, têm se imposto como um considerável fardo à saúde pública, sendo diretamente responsável por mais de um milhão de mortes anuais¹². *P. aeruginosa* está associada a um número expressivo de infecções bacterianas nosocomiais, devido: à sua habilidade de sobreviver em ambientes hospitalares¹³; à sua multirresistência intrínseca a vários agentes antimicrobianos; à sua capacidade de aquisição de resistência à maioria dos antibióticos efetivos¹⁴, utilizando-se de estratégias como supressão de produção enzimática, expressão aumentada de bombas de efluxo e formação de biofilme¹⁵.

Ataques provocados por *P. aeruginosa* dificilmente são debelados mediante o uso de antibióticos rotineiramente prescritos, devido à sua habilidade de desenvolver multirresistência à várias classes de medicações antimicrobianas¹⁶, dentre elas: carbapenêmicos; aminoglicosídeos; penicilinas com ação antipseudomonas; cefalosporinas; quinolonas¹⁷.

Estratégia: Terapia de Inibição de Sinalização

A patogenicidade da *P. aeruginosa* é regulada por múltiplos mecanismos, governados por um fenômeno chamado *quorum sensing*¹⁸, uma engrenagem de comunicações entre membranas bacterianas, mediante produção e difusão de moléculas sinalizadoras.

A síntese de sinais químicos depende da densidade populacional do patógeno, que resulta de alguns aspectos: expressão de fatores de virulência; formação de biofilmes; progressão e severidade da infecção¹⁹.

A consideração de possível estratégia de combate de infecções por *P. aeruginosa* através da impactação do *quorum sensing*¹⁹ é baseada no potencial de prejudicar fatores bacterianos de virulência relacionados à inibição de moléculas sinalizadoras, tanto de elementos de saída, acelerando sua degradação, como de partículas de recepção de informações²⁰. A terapia de inibição de sinalização não provoca efeitos bactericidas ou bacteriostáticos, com intuito de conter a produção de genes responsáveis pelo avanço da injúria, ao mesmo tempo que ameniza a pressão seletiva implicada por uso de antibioticoterapias²¹.

Estratégia: Fagoterapia

Após infectar a bactéria, o vírus bacteriófago pode apresentar comportamento compatível com um dos ciclos: lisogênico ou lítico. O primeiro se define pela incorporação de material

genético viral no genoma bacteriano, permanecendo inativo até que estímulos exógenos iniciem a fase lítica^{22,23}. Vale ressaltar que vírus bacteriófagos são capazes de infectar certas cepas do reino Monera, característica específica positiva para as pesquisas clínicas, uma vez que permite que apenas as linhagens patogênicas sejam acometidas, poupando bactérias benéficas e a flora comensal^{22,24}.

O processo de fagoterapia consiste em infectar biofilmes de *P. aeruginosa* com vírus bacteriófagos, que, durante a etapa lítica, são capazes de matar células hospedeiras de modo rápido e seletivo, ao mesmo tempo que apresentam um aumento exponencial de número, o que caracteriza uma reação autossustentada com alto potencial terapêutico para o tratamento de infecções bacterianas²⁵.

Estudos revelam potenciais realistas: a utilização viral terapêutica que infecta e mata bactérias é passível de controlar infecções relacionadas a biofilmes, sem, aparentemente, provocar efeitos danosos a células eucariontes. Porém, uma vez que as sociedades reguladoras do Código de Ética Médica ainda não validaram a fagoterapia por meio de ensaios clínicos, ela tem sido utilizada apenas em caráter experimental, por pacientes que tenham apresentado falha terapêutica mediante antibioticoterapia convencional²⁶.

Estratégia: Desenvolvimento de Vacinas

A extinção de infecções por *P. aeruginosa* tipicamente requer fagocitose eficaz e produção efetiva de fator de necrose tumoral pelo organismo atacado²⁷. É sabido que a bactéria exibe múltiplas estratégias protetoras contra sua aniquilação²⁸, o que abre precedentes para o estabelecimento de infecções oportunistas²⁹. Em campos infectados, vírus bacteriófagos são capazes de se reproduzir abundantemente, mediante utilização do aparato celular da *P. aeruginosa*³⁰. Diferentemente do ciclo lítico, o ciclo lisogênico de vírus bacteriófagos não costuma provocar a lise de células hospedeiras, de modo que o material genético do vírus se integra aos cromossomos bacterianos, garantindo a hereditariedade viral, mediante divisão celular do organismo gram-negativo³¹.

Contudo, aventa-se a possibilidade de vírus bacteriófagos possuírem uma função patogênica em infecções causadas por *P. aeruginosa*: vírus fagocitados podem desencadear respostas antivirais disfuncionais responsáveis por dificultar a extinção bacteriana³². Deve-se considerar a interação existente entre vírus bacteriófagos e a imunidade celular humana, tópico ainda não totalmente elucidado por evidências científicas. A endocitose do patógeno, por células dendríticas e outros leucócitos, favorece a formação de receptores de reconhecimento de padrões virais, suprimindo a resposta imune referente à eliminação de bactérias Gram-negativo, como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. enterica*, *V. cholerae*, *E.coli*⁴. Ao mesmo tempo que a imunização específica contra vírus bacteriófagos apresenta o potencial de prevenir infecções associadas à formação de biofilmes de *P. aeruginosa*, também pode vir a favorecer o acionamento de respostas imunes errôneas do organismo hospedeiro, relacionadas à valorização de reconhecimento de padrões virais, em detrimento da identificação bacteriana e, conseqüentemente, prejudicando a extinção do bacilo.

Vale ressaltar que, segundo pesquisas recentes, vacinas contendo bactérias atenuadas apresentam potencial preventivo e terapêutico em infecções por *P. aeruginosa*³², sendo sua maior

vantagem a cobertura de amplo espectro de fatores bacterianos de virulência, além da geração de uma resposta mais eficaz e completa: imunidade multifatorial foi induzida, com envolvimento tanto de anticorpos quanto de células-T. Contudo, ainda existem desafios a serem vencidos no campo do desenvolvimento efetivo de vacinas à base de *P. aeruginosa* atenuada, como: insuficiência de evidências científicas sobre o processo de imunidade adquirida contra infecções provocadas por *P. aeruginosa* em humanos; alcance de um equilíbrio entre atenuação bacteriana e capacidade de geração de imunidade. Para que uma proteção efetiva contra infecções produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* seja atingida através de um imunizante, ele deve ser capaz de cobrir uma enorme gama de componentes antigênicos bacterianos, provocando diversos efeitos imunológicos no organismo hospedeiro³³.

CONCLUSÕES

P. aeruginosa é uma bactéria causadora de insultos agudos e potencialmente fatais, principalmente a populações idosas, aos pacientes que possuam comorbidades e aos imunocomprometidos. A capacidade bacteriana de exibir eficazes mecanismos de resistência a antibióticos limita, de forma significativa, as opções terapêuticas contra esse agressor, fato que incita a sociedade científica a desenvolver maneiras alternativas de complementar o tratamento convencional baseado, em terapia com antimicrobianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. Annual review of microbiology [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 10];56:187–209. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=12142477&lang=pt-br&site=ehost-live>
2. Lopes J. Available from: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n1-2-Completa.pdf
3. Rice SA, Chuan Hao Tan, Mikkelsen PJ, Kung V, Woo J, Tay M, et al. The biofilm life cycle and virulence of *Pseudomonas aeruginosa* are dependent on a filamentous prophage. ISME Journal: Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 Jun 12];3(3):271–82. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=36532311&lang=pt-br&site=ehost-live>
4. Sweere JM, Van Belleghem JD, Ishak H, Bach MS, Popescu M, Sunkari V, et al. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. Science (New York, NY) [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2022 Jun 12];363(6434). Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30923196&lang=pt-br&site=ehost-live>
5. PhD PI. Virus that Infects Bacteria Lets *P. aeruginosa* Thrive, Study Finds [Internet]. Available from: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/news/virus-that-infects-bacteria-turns-immune-response-away-from-p-aeruginosa-study-shows/>
6. Coulon C, Vinogradov E, Filloux A, Sadovskaya I. Chemical Analysis of Cellular and

- Extracellular Carbohydrates of a Biofilm-Forming Strain *Pseudomonas aeruginosa* PA14. Bereswill S, editor. PLoS ONE. 2010 Dec 3;5(12):e14220.
7. Wei Q, Ma L. Biofilm Matrix and Its Regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. International Journal of Molecular Sciences. 2013 Oct 18;14(10):20983–1005.
 8. Davey ME, O'toole GA. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. Microbiology and Molecular Biology Reviews [Internet]. 2000 Dec 1;64(4):847–67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99016/>
 9. Yang L, Hu Y, Liu Y, Zhang J, Ulstrup J, Molin S. Distinct roles of extracellular polymeric substances in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. Environmental Microbiology. 2011 May 23;13(7):1705–17.
 10. Billings N, Ramirez Millan M, Caldara M, Rusconi R, Tarasova Y, Stocker R, et al. The Extracellular Matrix Component Psl Provides Fast-Acting Antibiotic Defense in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. Parsek MR, editor. PLoS Pathogens. 2013 Aug 8;9(8):e1003526.
 11. Mulcahy LR, Isabella VM, Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Disease. Microbial Ecology [Internet]. 2013 Oct 6;68(1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977026/>
 12. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022 Jan 19;399(10325):629–55.
 13. Sukhum KV, Newcomer EP, Cass C, Wallace MA, Johnson C, Fine J, et al. Antibiotic-resistant organisms establish reservoirs in new hospital built environments and are related to patient blood infection isolates. Communications Medicine [Internet]. 2022 Jun 1;2(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43856-022-00124-5>
 14. Srifuengfung S, Tiensasitorn C, Yungyuen T, Dhiraputra C. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* mucoid and non-mucoid type. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2022 Nov 2];35(4):893–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916087/>
 15. Gholami A, Barati M, Vahdani M, Vahdani H, Karimi MA. Pattern of Empirical Antibiotic Administration in Emergency Department of an Educational Hospital in Tehran. Razi Journal of Medical Sciences [Internet]. 2011 Apr 10 [cited 2022 Nov 2];18(82):17–23. Available from: https://rjms.iums.ac.ir/browse.php?a_id=1629&slc_lang=en&sid=1&printcase=1&hbnr=1&hmb=1
 16. Al-Charrakh AH, Al-Awadi SJ, Mohammed AS. Detection of Metallo- β -Lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Public and Private Hospitals in Baghdad, Iraq. Acta Medica Iranica [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Nov 2];54(2):107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997597/>
 17. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Medical Microbiology. 2006 Dec 1;55(12):1619–29.
 18. Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. Protein & Cell. 2014 Sep 25;6(1):26–41.
 19. Erickson DL. *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing Systems May Control Virulence Factor Expression in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis. Infection and Immunity. 2002

- Apr 1;70(4):1783–90.
20. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum sensing inhibitors: a bargain of effects. *Microbiology*. 2006 Apr 1;152(4):895–904.
 21. Singh VK, Almpani M, Maura D, Kitao T, Ferrari L, Fontana S, et al. Tackling recalcitrant *Pseudomonas aeruginosa* infections in critical illness via anti-virulence monotherapy. *Nature communications* [Internet]. 2022 Aug 30 [cited 2022 Oct 17];13(1):5103. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=2&sid=1e7901f1-3007-4f09-b722-a905e8c583e9%40redis&bdata=Jmxhbmc9cHQYnImc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#AN=36042245&db=mdc>
 22. Doss J, Culbertson K, Hahn D, Camacho J, Berekzi N. A Review of Phage Therapy against Bacterial Pathogens of Aquatic and Terrestrial Organisms. *Viruses* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Feb 13];9(3):50. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/9/3/50>
 23. Ofir G, Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell*. 2018 Mar;172(6):1260–70.
 24. Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. *Nature Reviews Microbiology*. 2015 Nov 9;13(12):777–86.
 25. Pires DP, Costa AR, Pinto G, Meneses L, Azeredo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020 May 30;44(6).
 26. Borysowski J, Ehni H, Górski A. Ethics codes and use of new and innovative drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019 Jan 4;85(3):501–7.
 27. Gosselin D, DeSanctis J, Boulé M, Skamene E, Matouk C, Radzioch D. Role of tumor necrosis factor alpha in innate resistance to mouse pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and immunity*. 1995;63(9):3272–8.
 28. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*. 2013 Mar 15;67(3):159–73.
 29. Alhede M, Bjarnsholt T, Givskov M, Alhede M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: mechanisms of immune evasion. undefined [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 1]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Pseudomonas-aeruginosa-biofilms%3A-mechanisms-of-Alhede-Bjarnsholt/e4040a116fcc5f0067d6c2bf2a18d1065b9bcc8>
 30. Rice SA, Tan CH, Mikkelsen PJ, Kung V, Woo J, Tay M, et al. The biofilm life cycle and virulence of *Pseudomonas aeruginosa* are dependent on a filamentous prophage. *The ISME Journal*. 2008 Nov 13;3(3):271–82.
 31. Mai-Prochnow A, Hui JGK, Kjelleberg S, Rakonjac J, McDougald D, Rice SA. “Big things in small packages: the genetics of filamentous phage and effects on fitness of their host.” *FEMS microbiology reviews* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Nov 1];39(4):465–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25670735/>
 32. Zaidi TS, Priebe GP, Pier GB. A Live-Attenuated *Pseudomonas aeruginosa* Vaccine Elicits Outer Membrane Protein-Specific Active and Passive Protection against Corneal Infection. *Infection and Immunity*. 2006 Jan 20;74(2):975–83.
 33. Priebe GP, Meluleni GJ, Coleman FT, Goldberg JB, Pier GB. Protection against Fatal *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia in Mice after Nasal Immunization with a Live, Attenuated *aroA* Deletion Mutant. *Infection and Immunity*. 2003 Mar;71(3):1453–61.

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA: PREVALÊNCIA E PROGNÓSTICO

PNEUMONIA ASSOCIATED WITH MECHANICAL VENTILATION: PREVALENCE AND PROGNOSIS

Viviane A.S. Costa¹; Marcelo Henrique Ferrari²; Mario C. A. Perez²

¹ Discente do curso de Medicina, do 10º período, do Centro Universitário Serra dos Órgãos, ² Docente do curso de Medicina, na área de clínica médica, do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é uma condição mórbida com manifestações clínicas variadas, sendo um dos principais agravantes do quadro hospitalar, podendo inclusive levar o paciente ao óbito, em decorrência de uma resposta inflamatória ocasionada a partir da infiltração e proliferação descontrolada de micro-organismos patogênicos. A PAVM é uma patologia bastante prevalente, com uma alta taxa de mortalidade em pacientes intubados internados em UTI. Sendo assim, seu diagnóstico e tratamento devem ser precoces, a fim de reduzir a severidade da doença e melhorar seu prognóstico. **Objetivos:** conhecer a prevalência da PAVM em unidades de terapia intensiva; mostrar como o processo de permanência prolongada no âmbito hospitalar contribui de forma significativa para sua ocorrência; reconhecer os dados clínicos para diagnóstico e tratamento, bem como sua prevenção. **Métodos:** uma revisão narrativa da literatura conduzida através da leitura de artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados eletrônicas relevantes ao tema PAVM. **Resultados:** a prevalência da PAVM foi de 20,5 a 34,4 casos por 1.000 pacientes dias com ventilação mecânica (VM), o que confirma que a condição continua sendo uma das infecções mais adquirida na UTI, além de estar associada com uma taxa de mortalidade em torno de 43%. **Conclusão:** a alta taxa de prevalência da PAVM mostrou a necessidade de uma assistência de mais qualidade, com efetiva aplicação dos pacotes de prevenção, estabelecimento mais preciso do diagnóstico e instituição de tratamento empírico precoce, para redução da ocorrência, do tempo de VM e de internação e da taxa de mortalidade da PAVM.

Descritores: Pneumonia associada à ventilação mecânica; micro-organismos; unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Introduction: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a morbid condition with varied clinical manifestations, being one of the main aggravating factors of the hospital situation, and can even lead the patient to death, due to an inflammatory response caused by infiltration and proliferation. uncontrolled release of pathogenic microorganisms. VAP is a very prevalent pathology, with a high mortality rate in intubated patients admitted to the ICU. Therefore, its diagnosis and treatment

must be early, in order to reduce the severity of the disease and improve its prognosis. **Objectives:** to know the prevalence of VAP in intensive care units; show how the process of prolonged hospital stay contributes significantly to its occurrence; recognize clinical data for diagnosis and treatment, as well as their prevention. **Methods:** a narrative review of the literature conducted through the reading of scientific articles published in journals indexed in electronic databases relevant to the PAVM theme. **Results:** the prevalence of VAP in intensive care units is 20.5 to 34.4 cases per 1,000 days of MV, which confirms that the condition remains one of the most acquired infections in the ICU, in addition to being associated with a higher rate mortality rate around 43%. **Conclusion:** the high prevalence rate of VAP emphasizes the need for better quality care, focused on application of prevention packages, higher accurate diagnosis, and early institution of empirical treatment are crucial to reduce the occurrence of VAP, MV and hospitalization times, and its mortality rates.

Keywords: Pneumonia associated with mechanical ventilation; microorganisms; intensive care unit.

INTRODUÇÃO

Pneumonia é um processo infeccioso que se instala nos pulmões. A condição pode ser classificada em subtipos, de acordo com parâmetros de avaliação. A pneumonia é resultado de vários fatores, os quais comprometem os mecanismos de defesa do trato respiratório, favorecendo a entrada, fixação e multiplicação dos agentes patogênicos. Quanto à extensão do acometimento, pode se apresentar como broncopneumonia (afeta os alvéolos e os brônquios) ou pneumonia lobar (afeta todo um lobo ou seus segmentos); quanto à origem da contaminação infecciosa, as pneumonias podem ser classificadas como: comunitárias – já presentes ou em período de incubação à época da admissão hospitalar; ou seja, o paciente adquiriu a infecção fora do ambiente hospitalar; ou nosocomial – infecção contraída após 48 horas de internação hospitalar; quanto à fisiopatologia, podem ter origem bronco-aspirativa (pneumonia relacionada com agentes presentes na flora bucal e trato gastrointestinal), por disseminação hematogênica ou por inoculação local direta (feridas penetrantes); por fim, quanto à etiologia, as pneumonias podem ser bacterianas, virais ou fúngicas.^{1,2}

A pneumonia associada com a ventilação mecânica (PAVM) é o tipo de pneumonia adquirida em ambiente hospitalar e que ocorre em pacientes sob ventilação mecânica e após 48 da intubação endotraqueal.³ Considera-se precoce, com ≤ 4 dias de internação) e tardia, com ventilação mecânica ≥ 48 horas e internação hospitalar ≥ 5 dias.⁴ A infecção está ligada à epidemiologia local, uso de antimicrobianos anteriores, a gravidade da infecção, duração do tempo de permanência do paciente na ventilação mecânica e de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), por resistência bacteriana, que corrobora com um desmame ventilatório e uma extubação mais difíceis.^{4,5} Além disso, os paciente passam a adquirir fatores de riscos específicos como a presença de biofilme (camada de proteínas e polissacarídeos) no interior do tubo, vazamento ao redor do balonete do tubo orotraqueal, intubações repetidas, formação de condensado nos circuitos, aspiração traqueal inadequada e contaminação do equipamento, que vem propiciar o desenvolvimento e

manutenção da doença pela porta de entrada de microrganismos patogênicos.⁵

Essa infecção é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes gravemente doentes, internados em unidades de terapia intensiva, que passam por ventilação mecânica invasiva via tubo endotraqueal ou traqueostomia.³ O processo de colonização ocasionado pela PAVM ocorre a partir dos fatores de virulência bacterianos em vias aéreas superiores para inferiores (microaspirações) e dos mecanismos de defesa do hospedeiro alterados (mecânicas, humorais e celulares do parênquima pulmonar) podendo complicar em alguns casos para bronquiolite purulenta ou para lesão pulmonar alveolar.^{6,7} Estima-se que de 8 a 28% dos pacientes em ventilação mecânica (VM) desenvolvam pneumonia, sendo o risco entre 3 e 10 vezes maior em relação aos pacientes que não recebem VM.⁵ A prevalência relatada é de 20,5 a 34,4 casos por 1.000 dias de VM, enquanto a prevalência de pneumonia nosocomial é de 3,2 casos por 1.000 dias em pacientes não ventilados.^{7,8}

O processo diagnóstico da PAVM é repleto de controvérsias na literatura, em razão da dificuldade em realizar o diagnóstico diferencial com outras afecções que acometem as vias aéreas.⁵ À beira do leito, o diagnóstico leva em consideração uma combinação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais.⁸ Com o diagnóstico da pneumonia, deve-se iniciar prontamente a antibioticoterapia, pois o tratamento inicial com um regime antimicrobiano adequado está associado com menores taxas de morbimortalidade, redução do tempo de VM e permanência em internação, mesmo não sendo essa consensual na literatura.^{1,6}

A recomendação é que o tratamento antimicrobiano para PAVM não deve exceder 7 (sete) dias de duração na maioria dos pacientes, incluindo aqueles infectados com bacilos Gram-negativos não fermentadores.⁷ Para a prevenção diversos cuidados aplicados em conjunto como a higienização frequente das mãos, manutenção do decúbito, cuidados da dieta e técnica adequada de intubação e aspiração traqueal vem apresentar melhor prognóstico da PAVM.⁹

Considerando que esse processo infeccioso é consequência da falta de equilíbrio entre os mecanismos de defesa do indivíduo e o agente microbiano, é necessário conhecer a prevalência de PAVM nas unidades de terapia intensiva, visando identificar os fatores associados e estabelecer condutas protocoladas para que se possa ter um aumento na taxa de sucesso do prognóstico, com diminuição da taxa de letalidade, evitando piora da doença, uso excessivo de drogas e complicações crônicas.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Conhecer a prevalência da pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM) em unidades de terapia intensiva.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Definir a taxa de mortalidade da PAVM;
- Reconhecer o que deve ser realizado para o diagnóstico da PAVM;
- Descrever a escolha correta de tratamento antimicrobiano empírico segundo os

- tipos de pacientes e patógenos mais provavelmente implicados;
- Traçar as medidas de prevenção indicadas no contexto da VM;

MÉTODOS

O artigo é uma revisão narrativa da literatura sobre PAVM em unidades de terapia intensiva no país. Foi realizado uma busca de artigos nas bases de dados eletrônicas da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis, Ministério da Saúde e Vigilância Sanitária, em que foram aplicados os descritores - Pneumonia associada à ventilação mecânica, micro-organismos e unidade de terapia Intensiva. A busca se restringiu a trabalhos publicados entre os anos de 2004 e 2022, no idioma português e inglês. Foram excluídos artigos que não estavam relacionados diretamente com a temática em questão, como demais patologias do trato respiratório - pneumonia adquirida na comunidade e COVID- 19. Como resultado da busca, foram selecionados 28 artigos científicos originalmente publicados em revistas indexadas.

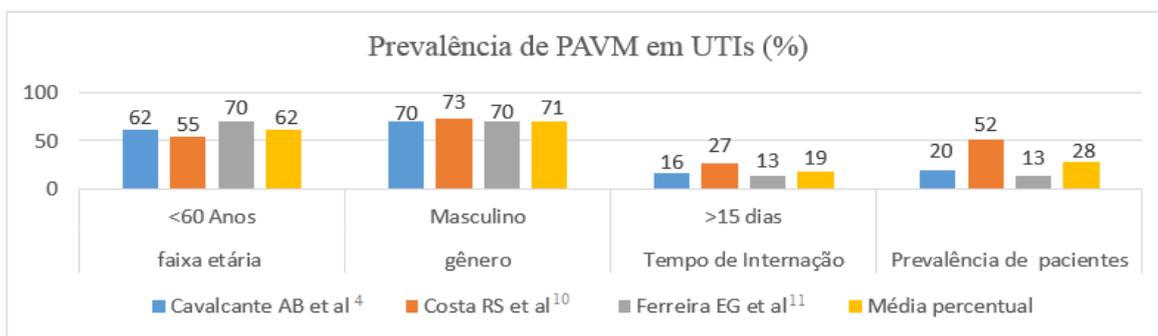
A seleção dos artigos para revisão bibliográfica envolveu a menção a dados quanto á relação da PAVM com a faixa etária, gênero e mortalidade intra-hospitalar. Além disso, foram escolhidos artigos que continham análises de perfil microbiológico e sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos e medidas de prevenção. Os elementos encontrados foram tabulados, de forma documental e apresentados na forma de gráficos e tabelas. Através da tabulação dos dados, foi possível ordená-los, tornando mais simples sua compreensão e análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo analisou dados relativos à epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da PAVM na UTI. Os dados obtidos são apresentados através do método de comparação entre os artigos. As prevalências das variáveis categóricas como gênero, faixa etária e tempo de internação na unidade de terapia intensiva são ilustradas no Gráfico 1.

Acerca da faixa etária, um maior número de pacientes com PAVM possui idade inferior a 60 anos (62% dos pacientes pesquisados). Em um artigo produzido no Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, em 2014, foram encontrados dados parecidos, com um total de 62,5% das PAVM desenvolvidas em pacientes com idade inferior a 60 anos.¹⁰ É importante ressaltar que os pacientes com idade elevada, desnutrição, condições de base graves, incluindo imunossupressão, bem como maior tempo de VM e de internação apresentam maior suscetibilidade de adquirir PAVM na UTI, pois os mecanismos de defesa de seus organismos estão reduzidos.⁴ Também a população da terceira idade apresenta uma significativa carga de comorbidades, causadas principalmente pelo comprometimento neurológico, que provavelmente dificulta o desmame da VM e a necessidade de demais medicações.⁵

Gráfico 1- Prevalência de PAVM em UTIs.



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Com a análise dos artigos, é possível observar uma diferença na prevalência entre os gêneros, sendo 71% dos pacientes do gênero masculino. Esta foi a exata prevalência observada em um trabalho realizado no Hospital Municipal de Maringá PR, 2014, em que 70,76% da amostra foi composta por homens.¹¹

Em relação ao gênero muitos artigos consideraram como fator indiferente quanto ao risco de contrair a doença. Porém, o gênero masculino se torna prevalente em nível nacional de doenças e agravos. Estes são mais susceptíveis às doenças, sobretudo às enfermidades graves e crônicas e morrem mais precocemente que as mulheres, pelo fato de serem resistentes à aplicação de atuações de prevenção e promoção como eixos necessários e fundamentais de intervenção na saúde.¹²

Nos trabalhos consultados, o tempo de internação dos pacientes diagnosticados com PAVM foi em média 19% maior do que o dos pacientes sem essa complicação. A ocorrência de PAVM se associou a um aumento da permanência no suporte ventilatório invasivo, prolongando a estadia na UTI em cerca de 15 dias adicionais.⁹

O tempo de permanência marca a ocorrência de diversos eventos que levam a um maior risco de infecções, ficando o paciente mais propício a ser contaminado por microrganismos através de transmissão cruzada, entre outras causas. Como consequência, esses pacientes podem apresentar maior gravidade e complexidade de suas doenças, recebendo mais procedimentos e dispositivos invasivos.⁴

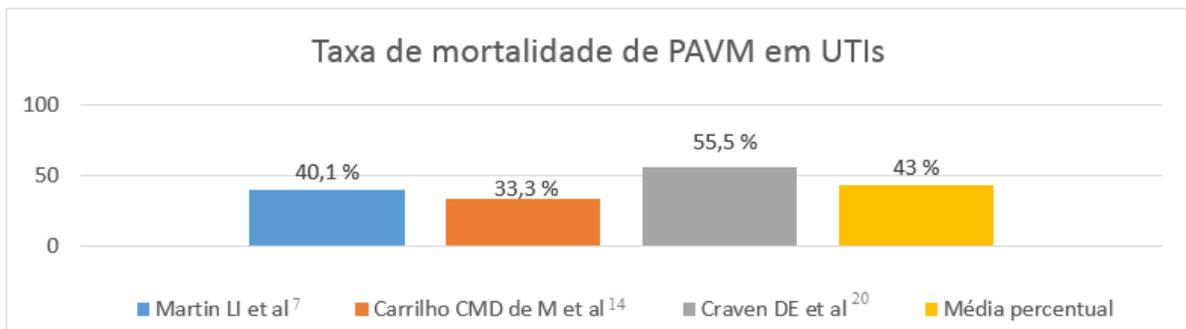
As infecções contraídas durante a instituição de cuidados em um hospital ou unidade de saúde são chamadas *infecções relacionadas à assistência à saúde* (IRAS). Essas condições são consideradas um grande desafio de saúde pública mundial. Entre elas, temos a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAVM), que leva a aumento de desfechos negativos tanto para o paciente internado na unidade de terapia intensiva (UTI), como em outros setores, prolongando as internações hospitalares, aumentando a morbidade e a mortalidade entre os pacientes e elevando os custos hospitalares de forma significativa.^{13,14} Dois estudos estimaram que a situação isolada de duração da VM entre 7,6 e 11,5 dias prolonga o tempo de hospitalização em 11,5 a 13,1 dias a mais, em comparação com pacientes semelhantes sem PAVM.¹³

Além do exposto, a longa permanência em UTI e a VM estão associadas com redução da

atividade funcional e aumento dos custos assistenciais. O custo adicional associado à PAVM foi estimado em aproximadamente US\$ 40.000,00 por paciente por ano.^{15,16} O tempo de permanência encontrar-se interligado quando se tem o envolvimento por microrganismos resistentes e a antibioticoterapia inicial não é adequada.^{9,17}

No que se refere ao desfecho clínico dos pacientes internados com PAVM, foi observada uma taxa de mortalidade em torno de 43% (Gráfico 2). Essa taxa corrobora nos artigos analisados, como no artigo de Cavalcante et al, em que a taxa de mortalidade por PAVM foi de 46,15%, tendo sido constatados 24 óbitos.⁴ Já o artigo de Carrilho et al, contradiz as taxas encontradas, uma vez que, ao analisar 87 pacientes, a taxa de mortalidade hospitalar foi 46% maior quando comparada ao grupo de pacientes com PAVM.¹⁴

Gráfico 2 – Taxa de mortalidade de PAVM em UTIs.



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

Quando comparada às infecções nosocomiais, tais como as do trato urinário e da pele, onde a mortalidade gira entre 1% e 4%, a PAVM torna-se um importante preditor de mortalidade, variando entre 24% e 50%, mas podendo chegar a mais de 70% quando causada por microrganismos multirresistentes.¹

Ao analisar o escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) dos pacientes nas primeiras 24 horas de admissão, um dos estudos analisados observou uma pontuação mínima de 15 e máxima de 42 pontos, sendo a média de 33 pontos, o que significa que estes pacientes apresentavam em média 75,0% de chance de óbito.¹¹⁻

Sendo assim a PAVM é um problema comum e grave nas unidades de terapia intensiva do mundo inteiro, estando associada ao aumento do risco de morte.^{11,14} O aumento da taxa de mortalidade pela PAVM pode ser atribuído ao retardo no diagnóstico e início tardio da terapêutica apropriada. Ainda que o início imediato da terapêutica seja feito de modo empírico, na maior parte dos serviços, a taxa de mortalidade se mantém elevada.¹⁴ Inúmeros fatores de risco – tempo de ventilação mecânica, presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, doença neurológica, trauma, uso de antimicrobiano prévio e transfusão sanguínea – presentes em tais pacientes são indicativos de maior risco de morte nos pacientes acometidos por PAVM.¹⁸

A respeito dos fatores de risco, estudos mostram que oito dos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de PAVM, sendo o mais significativo a intubação para ventilação

mecânica. Além desse fator, idade avançada, doença pulmonar crônica, consciência deprimida (e aspiração), uso de agentes que aumentam o pH gástrico (bloqueadores H₂, antiácidos e/ou inibidores da bomba de prótons [IBPs]), exposição prévia a antibióticos, especialmente de amplo espectro, e reintubação ou intubação prolongada.¹⁹ Entre os estudos dedicados a essa análise, os fatores de risco mais específicos seriam a presença de monitor de pressão intracraniana, tratamento com cimetidina (um bloqueador H₂), hospitalização durante o outono-inverno e trocas do circuito do ventilador mecânico a cada 24 horas, em vez de a cada 48 horas ou quando estiver visivelmente sujo ou com mau funcionamento, permaneceram significativas após a regressão logística.^{17,18,19, 20}

A maioria dos pacientes com PAVM apresenta início gradual ou súbito dos sintomas por 48 horas após a intubação, sendo relatados dispneia, febre, taquipneia, presença de secreção respiratória em quantidade aumentada ou de aspecto purulento, hemoptise, roncos, crepitações, sons respiratórios reduzidos, broncoespasmo, redução do volume corrente e/ou aumento das pressões inspiratórias do ventilador. Além desses parâmetros clínicos, exames complementares podem evidenciar piora da hipoxemia, leucocitose e radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) com infiltrado novo ou progressivo.²⁰

O diagnóstico de PAVM é difícil de ser estabelecido, em parte porque os achados clínicos são inespecíficos, não exatos para a doença. As diretrizes de 2016, da *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* para o manejo de PAVM recomendam um diagnóstico clínico baseado na presença de um novo infiltrado pulmonar, mais evidência clínica de que o infiltrado é de origem infecciosa, o que inclui o novo início de febre, escarro purulento, leucocitose e declínio na oxigenação.^{7,13} Idealmente, um patógeno deve ser identificado na amostra microbiológica respiratória.²¹

É importante, contudo, assinalar que, embora as características clínicas descritas acima suportem o diagnóstico de PAVM, a junção da presença de um infiltrado radiográfico novo ou progressivo e, ao mesmo tempo, duas das três características clínico-laboratoriais descritas (febre > 38°C, leucocitose ou leucopenia e presença de secreção purulenta) tem sensibilidade de 69% e especificidade de 75% para o diagnóstico de PAVM.¹³

Em pacientes com suspeita de PAVM, a maioria dos especialistas concorda que se deve coletar tanto amostra de secreção do trato respiratório inferior (aspiração traqueal), quanto hemoculturas, obtidas **antes** do início da antibioticoterapia.²¹ Uma vez obtidas as amostras respiratórias, deve-se administrar antibioticoterapia empírica.²¹ Os especialistas, no entanto, discordam acerca da forma como a amostra respiratória deve ser obtida (invasiva ou não invasiva) e se as culturas devem ser quantitativas ou não quantitativas. Como preferível foi observado o método de amostragem invasiva, através de minilavagem broncoalveolar (mini-LBA), LBA broncoscópico ou obtenção broncoscópica de amostra por escovado brônquico com cateter protegido, sendo procedidas culturas quantitativas, em vez da realização de amostragem não invasiva (aspiração endotraqueal) com culturas não quantitativas.^{20, 21} Essa preferência é baseada no alto valor que é atribuído à precisão diagnóstica, resultando no potencial de reduzir a exposição inadequada aos antibióticos, promovendo assim uma boa e racional administração dos mesmos.²¹

Contudo, cabe ressaltar que a amostragem não invasiva, usando aspiração endotraqueal,

associada à realização de culturas semiquantitativas, é uma abordagem alternativa aceitável e com menor custo. Porém, sendo menos específica, ela pode conduzir a um diagnóstico errado de PAVM e potencialmente levar ao uso inadequado de antimicrobianos.^{14,21}

As culturas de secreções respiratórias (escarro, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar) também são propensas a resultados falsos positivos e falsos negativos. A diretriz de 2016 aborda que, quando conferidas com a histologia, as culturas quantitativas de aspirado endotraqueal apresentam uma sensibilidade combinada de 48% (intervalo de confiança [IC] 95%: 38-57%) e valor preditivo positivo de 81% (IC 95%: 67-91%); culturas de lavado broncoalveolar quantitativa têm uma sensibilidade de 75% (IC 95%: 58-88%) e valor preditivo positivo de 77% (IC 95%: 66-85%), para identificar a infecção específica.^{7,13}

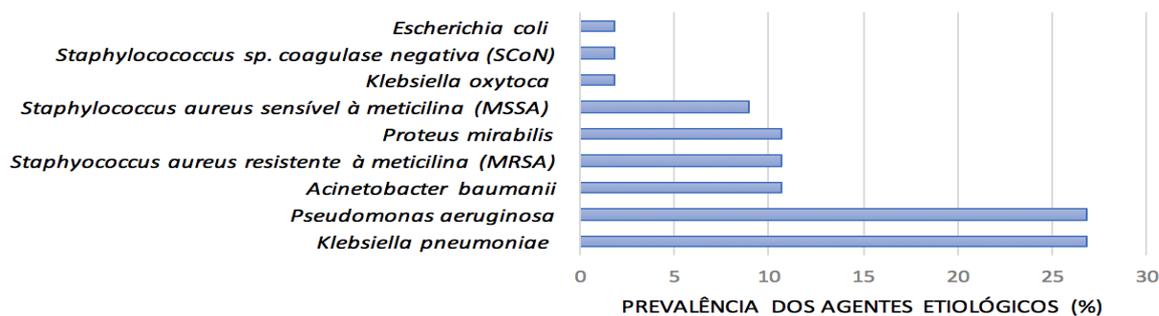
Outros testes diagnósticos adicionais e ainda com pouca definição da real função na avaliação de suspeita de PAVM foram pesquisados. Nesse sentido, a dosagem de procalcitonina pode ser útil em pacientes com PAVM confirmada ao permitir tomar a decisão de descontinuar a antibioticoterapia, além de poder ser um marcador prognóstico útil.^{7,20} Dosagens da proteína C reativa (PCR) e do receptor desencadeante solúvel (sTREM-1) já foram também consideradas marcadores promissores para melhorar as estratégias diagnósticas da PAVM;¹³¹ A biópsia pulmonar, contudo, **não** é realizada rotineiramente, devendo ser reservada para pacientes nos quais os infiltrados são progressivos apesar da antibioticoterapia^{21, 22}

As PAVM podem ser causadas por uma ampla variedade de microrganismos patogênicos, incluindo infecções polimicrobianas. Os patógenos mais comuns incluem bacilos gram-negativos aeróbicos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, e cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* (incluindo *S. aureus* resistente à meticilina [MRSA]) e *Streptococcus* spp.¹²

Essa diversidade de microrganismos presentes na PAVM deve-se, muitas vezes, ao padrão de colonização local de cada unidade e alterações dos mecanismos de defesa dos pacientes. A unidade de terapia intensiva, por ser uma área crítica, é um setor bastante propenso ao cultivo de vários patógenos infecciosos (Gráfico 3).

Os tipos de microrganismos identificados nas culturas procedidas nos artigos anteriormente mencionados corroboram com os dados de um outro estudo realizado no ambiente hospitalar, nos Estados Unidos, em 2013, em que *Klebsiella pneumoniae* foi isolada em 40,4% dos casos, sendo *Pseudomonas aeruginosa* encontrada em 17,2% e o *Staphylococcus aureus*, em 17,2% dos casos de PAVM.¹¹

Gráfico 3 - Prevalência dos agentes etiológicos da PAVM em uma UTI localizada na região nordeste do estado de São Paulo em 2014.



Legenda: microrganismos *Klebsiella pneumoniae* (26,8%) e *Pseudomonas aeruginosa* (26,8%).

Fonte: Adaptado de: Brentini et al.²³

Nos artigos revistos, *Enterobacter spp.* como agente da PAVM apareceu em 10% dos casos. Em um estudo realizado em Porto Alegre (RS), o microrganismo *Enterobacter* apareceu em 4 pacientes (4,6% dos casos).¹⁰ O gênero *Enterobacter spp.* é um dos membros da família *Enterobacteriaceae*, sendo bactérias isoladas com frequência em amostras biológicas; elas estão normalmente distribuídas no solo, água, plantas e no trato gastrointestinal.¹¹

A literatura assinala que o *Acinetobacter baumannii* aparece em aproximadamente 15% dos casos de PAVM, o que foi reproduzido em uma pesquisa realizada numa UTI de Montes Claros, Minas Gerais, quando esta bactéria foi responsável por 13% dos casos.¹¹ Como essa espécie é capaz de sobreviver por longos períodos no ambiente nosocomial, há um favorecimento natural para sua propagação hospitalar, se tornando presente em máquinas de diálise, nos ventiladores mecânicos, nos monitores de pressão arterial, nos sistemas de ventilação, nas fontes de água, na pele e mucosas dos profissionais de saúde e dos doentes, e nas preparações dos medicamentos. Esse patógeno tem como alvos principais pacientes hospitalizados críticos, com integridade da pele e proteção das vias aéreas violadas, fatores estes que podem predispor também ao desenvolvimento de multirresistência antimicrobiana rápida.^{10, 11}

Outro patógeno comumente encontrado em 22% dos casos foi o *Staphylococcus aureus*. Por ser um patógeno versátil, ele infecta vários tecidos e invade uma variedade de tipos de células, algumas das quais são pouco penetráveis pelos antibióticos.²⁴ Em um dado estudo, a alta resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina levou à conclusão de que, ao se escolher um tratamento empírico, toda infecção por esse agente deve ser encarada como infecção por patógeno resistente à oxacilina.²⁸ Todavia, isso pode resultar no uso desnecessário de vancomicina ou linezolida, que altera a flora do hospedeiro e o expõe a risco de toxicidade.²⁵

O microrganismo que apareceu em segundo lugar em nossa análise de frequência de patógenos causais de PAVM foi a *Pseudomonas aeruginosa*, sendo responsável por 30% dos casos. O resultado se torna similar ao encontrado em pesquisa realizada em um hospital de Teresópolis, em 2018, em que a prevalência do germe foi de 27,58% das PAVM.⁴ Essa bactéria encontra-se entre os agentes mais isolados em hemoculturas e amostras do trato respiratório em grandes hospitais, por colonizarem e ocasionarem infecções oportunistas em pacientes submetidos a procedimentos

invasivos.⁴

Nos artigos pesquisados, a prevalência de *Klebsiella pneumoniae* ficou em cerca de 45% dos casos. Em um artigo, esse agente foi o microrganismo mais prevalente entre as infecções do tipo PAVM nos pacientes onde a cultura foi realizada, representando 37,96% do total de casos.¹¹ Este patógeno é responsável por diversas infecções, principalmente infecções nosocomiais; por ser uma bactéria Gram-negativa, ela normalmente coloniza as superfícies da mucosa humana da orofaringe e do trato gastrointestinal. Uma vez no interior do corpo, pode apresentar altos graus de virulência e resistência a antibióticos.^{11,24}

Resultados de cultura negativos em pacientes que não melhoraram com o tratamento antibiótico indicam que os casos suspeitos podem ou não ter PAVM, de forma que o manejo adicional deve ser individualizado, observando se as culturas foram obtidas em vigência de terapia e se a mesma deve ser continuada ou alterada.⁸ Se a suspeita de PAVM for baixa, outros diagnósticos alternativos e complicações para o quadro pulmonar, sítios de infecção ou infecção por outros microrganismos (vírus - COVID-19 ou fungos) devem ser procurados e a decisão de continuar a antibioticoterapia individualizada.⁹ As principais complicações exibidas para PAVM foram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pneumotórax, atelectasia, traqueobronquite e sinusite postula-se que os seios da face servem como reservatórios de patógenos nosocomiais, contribuindo para a colonização da orofaringe.⁹

A escolha do esquema de tratamento antibiótico empírico para PAVM deve considerar a flora residente local e as taxas de resistência a antibióticos, de preferência usando um antibiograma específico da unidade do hospital. Além disso, deve-se considerar a presença de doenças subjacentes, a gravidade do quadro e a presença de fatores de risco adicionais para infecção por patógenos multirresistentes (MDR).^{7,18,19} Entre esses fatores de risco, temos o uso de antibiótico intravenoso nos últimos 90 dias, a presença de choque séptico no momento da PAVM, a existência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) precedendo a pneumonia, tempo de internação maior ou igual a 5 dias antes da ocorrência da PAVM, realização de terapia de substituição renal aguda antes do início da infecção, uso de antibioticoterapia recente e presença de doenças subjacentes, além, obviamente, de dados de microbiológicos disponíveis. Nesse sentido, os resultados das culturas colhidas antes da antibioticoterapia irão auxiliar no padrão de suscetibilidade dos patógenos identificados e nas toxicidades potenciais dos regimes possíveis.²²

Recomenda-se que o regime antibiótico empírico para pacientes com suspeita de PAVM inclua cobertura contra *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A cobertura contra MRSA deve ser feita apenas em pacientes com a presença de um dos seguintes dados: existência de pelo menos um fator de risco para resistência antimicrobiana e internação em unidade com taxas superiores a 10%–20% de *S. aureus* resistentes à meticilina ou em que a prevalência de MRSA não seja conhecida.⁷ Em pacientes com suspeita de PAVM sem quaisquer desses fatores de risco, é sugerida a introdução de um agente ativo contra *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) e não MRSA.^{7,18}

Se for indicada cobertura empírica contra MRSA, a adição de vancomicina ou linezolida é recomendada. Por outro lado, quando for indicada cobertura contra MSSA, um regime com piperacilina-tazobactam, cefepime, levofloxacina, imipenem ou meropenem é adequado. Embora

os agentes preferidos em tal contexto sejam a oxacilina, nafcilina ou cefazolina, esses agentes não são necessários se um dos esquemas acima for utilizado.⁷ Em verdade, em um estudo a sensibilidade de bactérias Gram-negativas à piperacilina-tazobactam e cefepima foi de 80% e 81%, respectivamente, em 111 pacientes.²⁵

A prescrição de 2 antibióticos com atividade antipseudomonas, de diferentes classes, é recomendada apenas para o tratamento empírico de pacientes com PAVM que apresentam as seguintes características: presença de fator de risco para resistência antimicrobiana; pacientes internados em unidades onde mais de 10% dos isolados de gram-negativos são resistentes a um agente que está sendo considerado para monoterapia; e em pacientes admitidos em unidades cujas taxas de sensibilidade antimicrobiana local não estão disponíveis.^{7,18} Na ausência desses fatores, a monoterapia com um antibiótico ativo contra *P. aeruginosa* deve ser utilizada.^{7,18} Importante assinalar, contudo, que na PAVM, se houver disponibilidade de agentes alternativos com atividade contra gram-negativos adequada, devem-se evitar aminoglicosídeos e colistina.⁷

A redução da terapia, descalonamento do esquema antibiótico é essencial para diminuir o uso excessivo de antimicrobianos e seus potenciais efeitos adversos. Como já assinalado, os níveis circulantes de procalcitonina podem fornecer evidências que facilitam a redução da antibioticoterapia.^{7,20,22} O descalonamento deve ser considerado após 48 a 72 horas de terapia empírica, devendo ser baseado nos resultados das culturas e na resposta clínica do paciente ao tratamento. A maioria dos pacientes com PAVM deve receber antibióticos por sete dias, mas uma duração diferente (menor ou maior) pode ser indicada, dependendo da taxa de melhora dos parâmetros clínicos, radiológicos e laboratoriais.^{7,22}

Para prevenção de PAVM, alguns pacotes abrangem a implementação integrada de um conjunto de medidas que visam reduzir sua incidência e prevalência em pacientes de risco.⁵ Os componentes típicos de um pacote incluem programas educacionais, atuação multidisciplinar, medidas técnicas e vigilância. O impacto dos pacotes de prevenção da PAVM se tornou uma tarefa diária nas UTIs, com ação multidisciplinar e fiscalização pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).^{15,17}

O desenvolvimento desses pacotes de prevenção é uma maneira prática de melhorar o atendimento local.²⁶ O conjunto de medidas preventivas consiste em um *bundle* (pacote), com eficácia comprovada, que garante uma prevenção mais eficiente da doença, em comparação com a soma de sua implementação individual.²⁶ Desenvolvido pelo *Institute for Healthcare Improvement*, esse *bundle* é composto por: elevação da cabeceira do leito entre 30° e 45°, interrupção diária da sedação, avaliação da prontidão para extubar, higiene oral diária com clorexidina, profilaxia de úlcera péptica e profilaxia de trombose venosa profunda.^{7,26} Além desses cuidados, vale ressaltar a importância da higienização frequente das mãos, cuidados com a dieta e utilização de técnica adequada de intubação e aspiração traqueal.⁹

O impulso gerado por essa pequena alteração na assistência (com a aplicação do *bundle*) resulta numa diminuição das taxas de PAVM.²⁷ Uma revisão de literatura que incluiu vários estudos que implementaram *bundles* para prevenção de PAVM concluiu que eles diminuem a incidência de PAVM, duração da VM, tempo de permanência na UTI, mortalidade e custos associados.²⁶

O uso destas recomendações teve como meta reduzir a variabilidade de práticas, com aplicação de intervenções com evidências científicas, auxiliando na melhoria dos cuidados prestados, e consequentemente, propiciando um melhor prognóstico ao paciente crítico.¹⁸ Esse processo foi observado, nos 13 estudos analisados, avaliando o efeito dos pacotes na mortalidade da PAVM, com redução de 10% na mortalidade após a implementação dos mesmos.^{9,19,28}

As medidas básicas para prevenção de PAVM incluem evitar a intubação quando possível, minimizar a sedação, preservar e melhorar o condicionamento físico, minimizar o acúmulo de secreções acima do balonete do tubo endotraqueal, reduzir o tempo no ventilador (mediante implementação de protocolo precoce de despertar diário), diminuir a frequência de trocas rotineiras ou programadas do circuito do ventilador e elevar a cabeceira da cama idealmente a 45° – *há indicativos de que pacientes com cabeceira* nessa angulação possuem incidência menor de PAVM quando comparados àqueles com cabeceira posicionada a 30° ou menos. Ainda, as evidências demonstram que as portas de sucção subglótica reduzem a incidência de PAVM, de forma que a inserção de um tubo com drenagem subglótica é recomendada caso o paciente precise permanecer intubado por mais de 72 horas.^{7,18}

Como mostraram os estudos que utilizaram os *bundles*, as medidas preconizadas pelas diretrizes mais recentes, quando implementadas em conjunto, levam a um efeito sinérgico nos desfechos clínicos, como a redução da incidência de PAVM. Apesar de tudo, a higienização antes, durante e depois de manipulação e contato com pacientes, ainda se revela a melhor medida de prevenção de doenças.²⁸

Os pacientes com PAVM devem ser ventilados utilizando-se a estratégia ventilatória protetora. Assim que possível, deve-se passar a modos assistidos ou espontâneos, com o objetivo de adiantar a retirada da VM.¹⁷ Detectada PAVM, está indicado um suporte ventilatório com volumes correntes de 6mL/Kg de peso predito, com delta entre a pressão de platô e a pressão expiratória final positiva (PEEP) de no máximo 15cmH₂O, sendo os níveis dessa última suficientes para garantir uma troca gasosa satisfatória.^{7,17} Pode ser necessário o posicionamento dos pacientes em posição prona, nos casos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave, ou aplicação de técnicas de suporte avançado, como a *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO), nos casos de SDRA refrataria.^{17,18}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foi possível constatar uma maior prevalência da PAVM em pacientes do gênero masculino e com idade inferior a 60 anos. Foi possível também constatar que a condição resulta num tempo de permanência mais prolongado, uma vez que os pacientes acometidos persistem geralmente por um período prolongado expostos à VM, o que resulta ainda num tempo de internação mais longo. Um maior tempo de exposição à VM e a diminuição das defesas do organismo, assim como maior exposição a fatores de risco e doenças crônicas, levam a um aumento do risco de contrair PAVM.

Um ponto de destaque desta pesquisa foi a constatação de uma taxa de mortalidade de

cerca de 43%, o que revela a necessidade de melhora na qualidade da assistência. O processo diagnóstico da PAVM se apresentou repleto de controvérsias na literatura, com uma combinação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. Quanto ao tratamento empírico, ele deve ser precoce, sendo composto por um regime antimicrobiano adequado, o que se associa com menores taxas de morbimortalidade e redução dos tempos de VM e de internação, mesmo não sendo esses ganhos um consenso na literatura.

Por fim, foi possível constatar que a aplicação dos pacotes de prevenção, quando as medidas são implementadas em conjunto, permite reduzir a ocorrência da PAVM, diminuir a sua taxa de mortalidade e melhorar os desfechos clínicos associados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao professor Carlos Pereira Nunes pelo auxílio e disposição para finalização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Parisotto G, Martins CCC, Madureira EP, Sousa KJO. Prevalência de pacientes adultos com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM): uma revisão integrativa. Revista Novafisio. [Internet]. 2021 DOI: 10.5281/ZENODO.5727641 [Acesso em 22 junho 2022]. Disponível em: <https://www.novafisio.com.br/prevalenciadepacientesadultoscompneumoniaassociadaa ventilacao-mecanica-pavm-uma-revisao-integrativa>
2. Corrêa RA, Costa ANB, Lundgren. F, Michelim L. Recomendações de 2018 para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade. Jornal Brasileiro de Pneumologia. [Internet]. 2018. 44(5):405–23. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000130> [Acesso em 22 junho 2022]. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/how-to-cite/2853/en-US>
3. Mille F, Nirajan N, Copplestone S. Pneumonia associada à Ventilação Mecânica. World Federation of Societies of Anesthesiologists. [Internet] 2018 [Acesso em 22 junho 2022]. Disponível em <https://resources.wfsahq.org/atotw/pneumonia-associada-a-ventilacao-mecanica/>
4. Cavalcante ABL, Vendrusculo JP, Tavares LC, Valente OS, Lima EKV, Silva RR, et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica: consequências e mortalidade em uma unidade de terapia intensiva. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020 Mar 26; DOI:10.25248/reas.e2385.2020 [Acesso em 2 junho 2022]. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/3886f4b2-be81-335f-b297-b19ffeece48e/>
5. Núñez SA, Roveda G, Zárate MS, Emmerich M, Verón MT. Ventilator-associated pneumonia in patients on prolonged mechanical ventilation: description, risk factors for mortality, and performance of the SOFA score. J Bras Pneumol. 2021;47(3): e20200569 [Acesso em 23 junho 2022]. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/how-to-cite/3529/pt-BR>
6. Alves AE, Pereira JM. Terapêutica antibiótica na traqueobronquite associada à ventilação

- mecânica: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2018, v. 30, n.1. [Acesso em 22 junho 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180014>
7. Martin-Loeches I, Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Manejo de Adultos com Pneumonia Adquirida em Hospital e Associada à Ventilação: Diretrizes de Prática Clínica de 2016 pela Infectious Diseases Society of America e pela American Thoracic Society. Clin Infect Dis. [Internet] 2016; 63(5): e61-e111. PubMed PMID:27418577. [Acesso em 22 junho 2022]. Disponível em: https://news.unboundmedicine.com/medline/citation/27418577/Management_of_Adults_With_Hospital_acquired_and_Ventilator_associated_Pneumonia:_2016_Clinical_Practice_Guidelines_by_the_Infectious_Diseases_Society_of_America_and_the_American_Thoracic_Society
 8. Póvoa P, Rodriguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP. Estudo TAVEM. Incidência e prognóstico da traqueobronquite associada à ventilação mecânica (TAVM): um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional. Lancet Respir Med. [Internet] 2015 [3(11):859-68]. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00326-4. Acesso em 22 junho 2022]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472037/>
 9. Leal RS, Nunes CP. Pneumonia associada à ventilação mecânica nas unidades de terapia intensiva. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental Vol. 1. No 1 (2019). [Acesso em 10 setembro 2022]. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/1587>
 10. Costa RS, Motta LCIS, Alfradique M D. O perfil epidemiológico do paciente com pneumonia associada à ventilação mecânica. Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis – Vol. 2 | N. 02 (2018). [Acesso em 15 setembro 2022]. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/faculdademedicinadeteresopolis/article/view/1020>
 11. Ferreira EG, Kimura A, Ramos DF de, Albuquerque PL de, Antunes MD, Oliveira DV de. Prevalence of ventilator-associated pneumonia through analysis of tracheobronchial secretions. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste. 2017 Jun 12;18(1):114. DOI: 10.15253/2175-6783.2017000100016 [Acesso em 11 setembro 2022]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/313886491_Prevalence_of_ventilator-associated_pneumonia_through_analysis_of_tracheobronchial_secretions
 12. Ministério da saúde. Política nacional de atenção Integral à saúde do homem, 2008. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de ações programáticas estratégicas, 2008. [Acesso em 28 setembro 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-do-homem>.
 13. Klompas M. Epidemiologia, patogênese, microbiologia e diagnóstico de pneumonia adquirida no hospital e associada à ventilação mecânica em adultos. [Reimpressão oficial do UpToDate.] Setembro de 2021. [Acesso em 27 setembro 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=pneumonia%20associada%20a%20ventila%C3%A7%C3%A3o%20mecanica&source=search>

- [result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9](#)
14. Carrilho, CC de M, Magalhães CCG, Magalhães CC, Santos AG et al. Pneumonia associada à ventilação mecânica em Unidade de Terapia Intensiva cirúrgica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. 2006, v. 18, n. 1 pp. 38-44. [Acesso em 1 outubro 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2006000100008>
 15. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1: S120-5. DOI: 10.1086/653060. PMID: 20597661. [Acessado 1 Outubro 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20597661/>
 16. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Mar;33(3):250-6. DOI: 10.1086/664049. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22314062. [Acesso em 14 Outubro 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314062/>
 17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017. [Acesso em 1 outubro 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/caderno-4-medidas-de-prevencao-de-infeccao-relacionada-a-assistencia-a-saude.pdf/view>
 18. Costa, F de AV, Silva HLL, Bezerra AMF de A, Coelho ASC, Lucena, DTS, Silva, J. dos S et al. Measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e21911427175, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27175. [Acesso em 26 outubro 2022]. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27175>
 19. Klompas M, Arquivo TM, Bogorodskaya M. Fatores de risco e prevenção de pneumonia adquirida no hospital e associada à ventilação mecânica em adultos. [Reimpressão oficial do UpToDate]. Setembro de 2021. [Acesso em 1 outubro 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/entionofhospitalacquiredandventilatorassociatedpneumoniainadults?search=pneumonia%20associada%20a%20ventila%C3%A7%C3%A3o%20mecanica&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8
 20. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986 May;133(5):792-6. PMID: 3706887. [Acesso em 14 outubro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3706887/>
 21. Kollef MH, Manaker SC, Finlay G. Apresentação clínica e avaliação diagnóstica da pneumonia associada à ventilação mecânica. [Reimpressão oficial do UpToDate] Setembro de 2021. [Acesso em 15 outubro 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-resentationanddiagnosticevaluationofventilatorassociatedpneumonia?search=pneumonia%20associada%20a%20ventila%C3%A7%C3%A3o%20mecanica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 22. Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M et al. Procalcitonin

- for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1364-75. DOI: 10.1183/09031936.00053209. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19797133. [Acesso em 19 outubro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797133/>
23. Brentini LC, César ESA, Haddad TS et al. Incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica e os agentes etiológicos mais prevalentes. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 3, out. 2019. ISSN 2238-3360. [Acesso em 1 outubro 2022]. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/12869>
24. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51 Suppl 1: S81-7. doi: 10.1086/653053. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 1;51(9):1114. PMID: 20597676. [Acesso em 20 outubro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20597676/>
25. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, Lizza BD, Donnelly HK et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2019 May;155(5):999-1007. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.007. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776365; PMCID: PMC6533464. [Acesso em 19 Outubro 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776365/>
26. J. Oliveira, C. Zagalo, P. Cavaco-Silva. Prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, Volume 20, Issue 3, May–June 2014, Pages 152-161 [Acesso em 19 outubro 2022]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0873215914000051?via%3Dihub>
27. Tawfiq JA Al, MS Abed Diminuição da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva de adultos usando o pacote Institute for Healthcare Improvement *Am J Infect Control*, 38 (2010), pp. 552-556 [Acesso em 21 outubro 2022]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196655310001744>
28. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018 Jul;46(7):1167-1174. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003136. PMID: 29629985 [Acesso em 21 outubro 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629985/>

RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE E INFERTILIDADE

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOMETRITIS AND INFERTILITY

Hielen C. Machado¹; Marcus José 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.

RESUMO

Introdução - o endométrio desempenha um papel fundamental papel no apoio à implantação de embriões e gravidez. As infecções endometriais prévias são as causas mais comuns de infertilidade. Um método implementado principalmente para o diagnóstico é o exame histológico da biópsia endometrial, que é considerada a ferramenta diagnóstica padrão-ouro. **Objetivos** - Realizar uma revisão sobre as complicações na fertilidade natural ou assistida, decorrentes da presença de endometrite crônica. Propor condutas preventivas para sucesso da fertilização através pesquisas endometriais e seu consequente tratamento. **Métodos** - revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, com descritores: endometrite crônica, fertilização assistida, infertilidade, fecundação, pré-natal. Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos em português, inglês e francês, com preferência por conceitos e condutas diagnósticas e terapêuticas. **Resultados** – existe uma microbiota especial na endometrite, que pode ser reconhecida por cultura ou PCR. O tratamento antimicrobiano melhora nos sintomas e na histologia. A droga mais utilizada é a doxiciclina na dosagem de 100 mg por via oral (VO) duas vezes ao dia, por 10 a 14 dias. Outra possibilidade é infusão intrauterina de antibiótico. A modernidade trouxe algumas novas formas de lidar com a endometrite como o ozônio. **Conclusões** - a endometrite aguda ou crônica é causa importante das falhas dos processos de fertilização in vitro. Seu tratamento com antibióticos sistêmicos ou intracavitários são fundamentais. O método diagnóstico atual é a histeroscopia com biópsia da secreção endometrial, mas métodos moleculares e de imagem vêm ganhando espaço na propedêutica ginecológica.

Descritores: endometrite crônica, fertilização assistida, infertilidade, fecundação, pré-natal.

ABSTRACT

Introduction - The endometrium plays a key role in supporting the implantation of embryos and pregnancy. Previous endometrial infections are the most common causes of infertility. One method implemented mainly for diagnosis is histological examination of endometrial biopsy, which is considered the gold standard diagnostic tool. **Aims** - Conduct a review on complications in natural or assisted fertility, resulting from the presence of chronic endometritis. Propose preventive conducts for successful fertilization through endometrial research and its consequent treatment. **Methods** - bibliographic review, for the last ten years of publications in the main research sources, with descriptors: chronic endometritis, assisted fertilization, infertility,

fertilization, prenatal care. The criteria used were articles from the last 10 years in Portuguese, English and French, with preference for diagnostic and therapeutic concepts and procedures. **Results** – there is a special microbiota in endometritis, which can be recognized by hi-PCR culture. Antimicrobial treatment improves symptoms and histology. The most commonly used drug is doxycycline at a dosage of 100 mg orally (VO) twice a day for 10 to 14 days. Another possibility is intrauterine infusion of antibiotics. Modernity brought some new ways to deal with endometritis like ozone. **Conclusions** - Acute or chronic endometritis is an important cause of in vitro fertilization process failures. Its treatment with systemic or intracavitary antibiotics is essential. The current diagnostic method is hysteroscopy with biopsy of endometrial secretion, but molecular and imaging methods are gaining ground in gynecological propaedeutics.

Keywords: chronic endometritis, assisted fertilization, infertility, fertilization, prenatal care.

INTRODUÇÃO

O útero humano tem fascinado pesquisadores, dado seu papel fundamental na reprodução de nossa espécie. O endométrio sofre transformações para se tornar o leito embrionário; no entanto, essa interação simbiótica pode ser interrompida se o endométrio não estiver receptivo. Doenças associadas a ele interferem no processo reprodutivo. Com o avanço das tecnologias e novos *insights* sobre a biologia do endométrio, muito tem sido descoberto sobre as mudanças dinâmicas e essenciais que precisam ocorrer para a função endometrial apresentar desempenho normal. ¹ Ainda não existem critérios amplamente aceitos para avaliar receptividade endometrial. Novas abordagens metodológicas incluem meios clássicos como luz e elétron microscopia, cultura de células e tecidos, e bioquímica e análise físico-química daquela camada celular. No entanto, os mais promissores meios estão disponíveis usando biologia molecular e tecnologia gênica, para resolver a fisiologia celular, incluindo a ativação e desativação de genes específicos.² A confirmação final da receptividade será indicada pelo blastocisto em si e não pelos resultados, por exemplo, de qualquer investigação de reação em cadeia da polimerase (PCR). É fenômeno crucial da receptividade e questão decisiva para qualquer investigação clínica sobre fertilidade a “contracepção endometrial”, que é baseada no conceito estratégico de inibir ou impedir uma fase receptiva do endométrio. Este, por sua vez, deve prevenir o estabelecimento precoce da gravidez e atuar como mecanismo anticoncepcional localmente restrito. ^{1,2}

O endométrio é um tecido complexo e a expressão gênica dos diferentes tipos de células endometriais é regulada por esteróides ovarianos e moléculas secretadas parácrinas das células vizinhas. O endométrio passa por modificações cíclicas que podem ser divididas simplesmente em fase proliferativa, a fase secretora e a fase menstrual.³ Como esperado, o quanto mais se descobre, mais se evidencia a complexidade do endométrio. Existem três áreas de avanço científico que juntas têm o potencial para espelhar essa complexidade e permitir a compreensão. Estudos sobre células-tronco pluripotentes induzidas, mimetizadores tridimensionais de tecidos e plataformas de cultura microfluidica.⁴ O endométrio é a camada mais interna do útero e é altamente regenerativa, desempenhando um papel fundamental no apoio à implantação de embriões e gravidez.

Distúrbios que afetam o endométrio normalmente resultam em infertilidade.⁵ Estes distúrbios incluem a endometriose, que é o crescimento do tecido endometrial fora da cavidade uterina; adenomiose (glândulas endometriais e estroma dentro do miométrio); síndrome de Asherman (aderências intrauterinas e/ou intracervicais); atrofia endometrial (endométrio não proliferante e infecções endometriais prévias). Essas condições são as mais comuns de infertilidade.⁵

Modelos bem estabelecidos de endométrio em condições são necessárias. Cultura bidimensional (2D) de células endometriais humanas (ou seja, linhagens estabelecidas ou derivadas de culturas primárias) não modela muitos aspectos do microambiente endometrial nativo, como secreções, in- interações e conformação tridimensional (3D). Cultura 2D in vitro apresentam desvantagens, incluindo dificuldade em manter culturas de longo prazo e perda de fenótipo celular. Os sistemas de cultura 3D são alternativas emergentes no estudo de tecidos e órgãos saudáveis e patológicos.⁵ A implantação depende de três fatores: qualidade do embrião, estado de receptividade e um diálogo entre o tecido materno e o blastocisto. Há necessidade de caracterizar o estado de receptividade do endométrio na prevenção da falha reprodutiva.³ As células bacterianas no corpo humano representam 1 e 3% do peso corporal total e são pelo menos iguais em número às células humanas. A microbiota do trato reprodutivo foi inferida a partir das comunidades bacterianas vaginais, e o útero tem sido classicamente considerado uma cavidade estéril. A microbiota vaginal sempre foi investigada em profundidade, mas há uma escassez de dados consistentes sobre a sua existência no endométrio e seu possível impacto na função reprodutiva.⁶

O processo de implantação é complexo e está diretamente relacionado a dois fatores principais: o fator embrionário e a receptividade endometrial. Diferentes estágios estão envolvidos na implantação: decidualização endometrial, aposição embrionária, adesão, penetração e invasão trofoblástica, sendo regulados por células imunocompetentes e citocinas. Esse processo ocorre durante a janela de implantação e qualquer condição que interrompa ou modifique algum dos fatores pode interferir negativamente na fertilidade. Quando embriões de boa qualidade falham na implantação, patologias endometriais estão frequentemente presentes.⁷

Em relação aos agentes etiológicos mais comuns na endometrite a Tabela 1, publicada por Cicinelli et al. em 2014, serve como bom exemplo para ilustrar a questão.

TABELA 1 – Agentes infecciosos mais prevalentes na endometrite após pesquisa de esterilidade em amostra de 48 pacientes.

Agente Infeccioso	Nº - %
Enterococcus faecalis	16 – 33
Mycoplasma/Ureaplasma	14 – 30
Escherichia coli	11 – 23
Streptococcus agalactiae	05 – 10
Chlamydia	04 – 8
Streptococcus bovis	02 – 4
Candida	01 – 2
Klebsiella Pneumoniae	01 – 2

Staphylococcus epidermidis	01 – 2
Staphylococcus aureus	01 – 2
Streptococcus milleri	01 – 2

A natureza complexa relacionada ao seu diagnóstico e tratamento torna a endometrite crônica (EC) um processo demorado. Um método implementado principalmente para o diagnóstico é o exame histológico da biópsia endometrial, que é considerada a ferramenta diagnóstica padrão-ouro.⁸ No entanto, devido à presença de células inflamatórias no endométrio, o diagnóstico de EC torna-se um desafio. O emprego de histeroscopia de fluido pode ajudar ainda mais através da revelação de micro pólipos, estroma edema e hiperemia focal ou difusa. A associação da EC com a presença de eosinófilos no endométrio juntamente com o emprego do anticorpo CD138 para o plasma células surgiram com a promessa de um diagnóstico mais eficaz.⁸

Liu et al.⁹ propuseram um sistema de pontuação morfológica histeroscópica para diagnosticar endometrite crônica. No total, 320 pacientes foram submetidas à histeroscopia, dilatação e curetagem e biópsias endometriais de fevereiro de 2017 a junho de 2018 para reprodução assistida ou semiologia de infertilidade. Os autores apresentaram um novo sistema de pontuação histeroscópica para o diagnóstico de doenças crônicas. Pela semiótica convencional, entre as 320 pacientes, 164 receberam diagnóstico de EC por histologia (grupo A), enquanto 156 pacientes foram negativas para EC (grupo B). Quando usada à metodologia proposta, 116 pacientes foram diagnosticados com EC, e 204 pacientes sem EC. O sistema de pontuação apresentou sensibilidade e especificidade de 62,8% e 91,7%, respectivamente. O preditivo positivo valores preditivos negativos foram 88,8% e 70,1%, respectivamente.⁹

Uma aspecto importante da relação do EC com a infertilidade, foi proposta por Pinto et al.¹⁰ quando avaliaram as alterações nas ondas endometriais (EW) provenientes da contração do músculo subendométrio miometrial nas fases periovulatória e lútea média em mulheres diagnosticadas com endometrite crônica (EC).

Desenhando um estudo de caso-controle, utilizaram quarenta e cinco mulheres encaminhadas para histeroscopia e diagnosticadas com EC. Gravaram três minutos da ultrassonografia transvaginal, no plano sagital, no período periovulatório (entre os 11º e 14º dias do ciclo) e fase lútea intermediária (entre os dias 19 e 22).

A direção e frequência de EW foram analisadas e comparadas com 45 mulheres ciclistas sem EC. O padrão EW foi significativamente diferente. Durante a fase periovulatória, observamos contrações retrógradas em 26,7% versus 88%, anterógradas em 24% versus 0, opostas em 22,7% versus 12%, não propagaram em 13,3% versus 0, e ausentes em 13,3% versus 0, respectivamente, entre pacientes com EC e o grupo controle.

Os autores concluíram que mulheres com EC apresentam padrões de EW alterados tanto na fase periovulatória quanto na fase lútea média. Contratilidade uterina alterada pode ajudar a explicar os sintomas relacionados à EC, como dor, sangramento uterino anormal, infertilidade e possivelmente endometriose.¹⁰

OBJETIVOS

Primário

Realizar uma revisão na literatura sobre as principais complicações na fertilidade natural ou assistida, decorrentes da presença de endometrite crônica.

Secundário

Propor condutas preventivas para sucesso da fertilização através pesquisas endometriais e seu consequente tratamento.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, para os últimos dez anos de publicações nas principais fontes de pesquisa, usando os seguintes descritores: endometrite crônica, fertilização assistida, infertilidade, fecundação, pré-natal.

Os critérios utilizados foram artigos dos últimos 10 anos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, com preferência por conceitos e condutas diagnósticas e terapêuticas.

Foram excluídos artigos que se afastavam da premissa básica do trabalho, envolvendo somente relato de caso ou grupo de casos. As principais fontes de pesquisa foram o PUBMed, LILACS, MedLine, Biblioteca Cochrane em seus sítios específicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiopatogenia e diagnóstico

Morena et al. ⁶ buscaram a existência de uma microbiota endometrial que difere daquela da vagina, avaliando sua regulação hormonal e analisando o impacto da comunidade microbiana no resultado reprodutivo em pacientes inférteis submetidas à fertilização in vitro. Para identificar a existência desta microbiota, amostras pareadas de fluido endometrial e aspirados vaginais foram obtidos, simultaneamente, de 13 mulheres férteis e tentando gestação (total de 52 amostras). O impacto reprodutivo da uma microbiota endometrial alterada foi avaliada em relação à implantação, gravidez em curso e taxas de nascidos vivos em 35 inférteis pacientes submetidos à fertilização in vitro (amostras totais n = 41). Com base em sua composição, a microbiota no fluido endometrial, compreendendo até 191 unidades taxonômicas operacionais, foi definida como uma microbiota dominada por *Lactobacillus* (>90% *Lactobacillus* spp.) ou uma microbiota não dominada por *Lactobacillus* (<90% *Lactobacillus* spp. com >10% de outras bactérias). ⁶

Embora o endométrio não tenha sido regulado hormonalmente durante a aquisição da receptividade endométrica, a presença de uma microbiota em um endométrio receptivo foi associada com diminuição na implantação [60,7% vs 23,1% (P = 0,02)], gravidez [70,6% vs 33,3% (P = 0,03)], gravidez em curso [58,8% vs 13,3% (P = 0,02)], e taxas de nascidos vivos [58,8% vs 6,7% (P = 0,002)].

Os autores demonstraram a existência de uma microbiota endométrica altamente estável durante a receptividade endométrica. No entanto, a modificação patológica de seu perfil é associada a resultados reprodutivos ruins para fertilização in vitro. Esta descoberta acrescenta uma nova

dimensão microbiológica ao processo reprodutivo.⁶

A microbiota vaginal de pacientes para fertilização assistida pode ser caracterizada com testes de qPCR que podem ser ferramentas promissoras para o seu diagnóstico anormal e para a previsão de sucesso na fertilização. A vaginose bacteriana (VB) é um distúrbio genital comum com prevalência de aproximadamente 19% na população infértil, sendo frequentemente subclínica com uma alteração da microbiota vaginal de *Lactobacillus* spp. dominado por ambiente mais heterogêneo com bactérias anaeróbicas, como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*.¹¹

Uma coorte de 130 pacientes inférteis, 90% caucasianos, em duas clínicas de fertilidade dinamarquesas de abril de 2014 a dezembro de 2014 foram estudadas por Haahr et al.¹¹ Todas as pacientes foram submetidas a swabs vaginais no fórnice posterior. Os PCRs foram específicos para quatro *Lactobacillus* spp. comuns, *G. vaginalis* e *A. vaginae*. A foi de 28% (36/130) definida por qPCR com altas concentrações de *Gardnerella vaginalis* e/ou *Atopobium vaginae*. A abordagem diagnóstica qPCR teve uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 93% e 93%.¹²

Como a EC geralmente é assintomática, ou apresenta apenas sintomas sutis, como sangramento uterino anormal, dispareunia, leucorréia e dor pélvica, não tem recebido muito atenção, uma vez que se pensava que o diagnóstico era de pouca importância. No entanto, estudos recentes têm focado sua associação com a infertilidade, falha de implantação e abortamentos.¹³ A EC é diagnosticada usando tecido endometrial, através decidualização prematura, diferenças de desenvolvimento entre a glândula e o estroma e a infiltração de células plasmáticas que não aparecem na área estromal endometrial normal. Importante a presença de plasmócitos no estroma endometrial, que é considerado um símbolo de inflamação crônica.

No entanto, o mecanismo de implantação prejudicada relacionado à endometrite crônica ainda não foi completamente esclarecida, embora a distribuição anormal de células imunocompetentes e a modificação da decidualização foram relatadas no endométrio com EC.¹³ Moreno et al.¹² confirmaram que o diagnóstico da EC é baseado na histeroscopia, com biópsia endometrial com identificação histológica de plasmócitos, enquanto o tratamento específico é determinado com base na cultura microbiana. No entanto, nem todos os microrganismos implicados são prontamente cultiváveis, precisando de um tempo de resposta de até 1 semana.

Estes autores buscaram desenvolver uma ferramenta de diagnóstico molecular para endometrite crônica com base na reação em cadeia da polimerase em tempo real, correspondendo a usar os 3 métodos clássicos juntos, superando o viés que aparece quando qualquer um deles seja utilizado isoladamente.

As amostras endometriais de pacientes com EC (n = 113) que haviam utilizado pelo menos 1 método de diagnóstico (histologia, histeroscopia e/ou cultura), foram avaliados, em análise duplo cega, com a reação em cadeia da polimerase em tempo real para a presença de 9 patógenos da endometrite crônica: *Chlamydia trachomatis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus*, e *Streptococcus*. A sensibilidade e especificidade da análise molecular vs as técnicas clássicas de diagnóstico foram comparadas nas 65 pacientes que utilizaram avaliados por todos os 3 métodos clássicos reconhecidos.

O método molecular mostrou resultados concordantes com diagnóstico histológico em 30 amostras (14 duplo positivo e 16 duplo negativo) com uma precisão de correspondência de 46,15%. Concordância de molecular e diagnóstico histeroscópico foi observado em 38 amostras (37 duplo positivo e 1 duplo negativo), com uma precisão de 58,46%.

Quando o método molecular foi comparado com a cultura microbiana, a concordância foi presente em 37 amostras (22 duplas positivas e 15 duplas negativas), uma taxa de correspondência de 56,92%. Quando casos de contaminação potencial e/ou bactérias não cultiváveis foram consideradas, a precisão aumentou para 66,15%. Destes 65 pacientes, apenas 27 pacientes tiveram diagnóstico histológico \neq histeroscópico, revelando 58,64% de resultados não concordantes. Apenas 13 de 65 pacientes (20%) tiveram histologia \neq histeroscopia \neq resultados de cultura microbiana. Nestes casos, o a microbiologia molecular comparou-se em 10 casos mostrando uma precisão diagnóstica de 76,92%.

Curiosamente, a microbiologia molecular confirmou mais da metade dos patógenos isolados e forneceu detecção adicional de microrganismos não cultiváveis. Esses resultados foram confirmados pelo microbioma avaliado por sequenciamento de próxima geração. no endométrio amostras com histologia concordante \neq histeroscopia \neq cultura microbiana resultados, o diagnóstico de microbiologia molecular demonstra 75% de sensibilidade, 100% de especificidade, 100% positivo e 25% preditivo negativo e 0% de falso-positivo e 25% de falso-negativo.

O método de microbiologia molecular descreve aqui é uma ferramenta de diagnóstico rápida e barata que permite a identificação de patógenos endometriais cultiváveis e não cultiváveis associados à endometrite crônica. Os resultados obtidos foram semelhantes a todos os 3 métodos clássicos de diagnóstico, juntamente com um grau de concordância de 76,92% proporcionando uma oportunidade de melhorar o manejo clínico de pacientes inférteis com risco de este patologista endometrial.¹²

Muitos estudos têm demonstrado alta prevalência de endometrite crônica (EC) em mulheres inférteis (2,8%-56,8%), em mulheres com falhas recorrentes de implantação (14%-67,5%) e em mulheres com perdas gestacionais recorrentes (9,3%-67,6%); seu diagnóstico deve ser considerado, principalmente, nas pacientes sem causa definida e sem alteração estrutural intrauterina. Considerando sua alta prevalência, a EC não deve ser ignorada durante o tratamento para fertilidade.⁷

Em nosso país não podemos deixar de tocar na possibilidade da endometrite causada pela tuberculose extra-pulmonar. A localização genito-urinária é uma das mais comuns, acometendo um número significativo de nossas mulheres.

Para exemplificar citamos artigo de Carvalho et al. 14 que afirma que a tuberculose geniturinária é a quarta causa mais comum de tuberculose extrapulmonar em Portugal, embora muitas vezes subestimado pelos médicos devido à seus sintomas raros e inespecíficos. Uma das complicações da doença é a infertilidade.

Moreno et al. ¹⁵ publicaram estudo utilizando polymerase chain reaction (RT-PCR) para a pesquisa de nove patógenos associados à EC: Chlamydia trachomatis, Enterococcus, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae,

Staphylococcus e Streptococcus. Os resultados da pesquisa dos patógenos por biologia molecular foram comparados com os três clássicos métodos diagnósticos para EC: histologia, histeroscopia e cultura microbiana. O diagnóstico por biologia molecular demonstrou 75% de sensibilidade, 100% de especificidade, valor preditivo positivo de 100% e negativo de 25%, 0% de falso-positivo e 25% de falso-negativo. Os resultados obtidos foram similares ao dos três métodos juntos, com um grau de concordância de 76,92%, demonstrando que o método pode oferecer informações adicionais para melhorar o diagnóstico e o manejo clínico da EC nas pacientes inférteis.

A taxa de gravidez após um ciclo de fertilização in vitro e transferência de embriões pode chegar a 60%. No entanto, mesmo nas unidades de sucesso, alguns casais falham repetidamente. A falha pode ser causada por muitos fatores diferentes, como estimulação ovariana inadequada, condições de cultura de laboratório abaixo do ideal e falhas na técnica de transferência de embriões. A falha de implantação está relacionada a fatores maternos ou embrionários.¹⁶

Os fatores maternos incluem anormalidades na anatomia uterina, trombofilia, endométrio não receptivo e fatores imunológicos. Embora as anormalidades uterinas tenham impacto relevante nas chances de conceber por meio de fertilização in vitro, em investigações de fertilidade, com base em ultrassom e histerossalpingografia, pode perder sutis lesões intrauterinas¹⁷. Na histeroscopia antes da FIV, a prevalência de anormalidades intrauterinas insuspeitas foi demonstrada variar entre 11 e 45%. Uma das anormalidades, que não pode ser detectada com ultrassom e histerossalpingografia, é endometrite crônica que é uma sutil patologia muitas vezes assintomática ou acompanhada apenas de distúrbios leves.¹⁷

A identificação histológica de células plasmáticas no endométrio é considerada o padrão ouro para o diagnóstico¹⁸, mas devido à presença normal de leucócitos no endométrio especialmente antes da menstruação, mesmo a histologia pode perder o diagnóstico. Estes autores demonstraram que a histeroscopia de fluido diagnostica a endometrite crônica com base na demonstração de sinais específicos, como micropólipos, edema estromal e hiperemia focal ou difusa.

A endometrite crônica pode dificultar a receptividade endometrial e pode causar infertilidade porque o endométrio é caracterizado por um padrão anormal de subconjuntos de linfócitos e, conseqüentemente, um microambiente endométrico aberrante¹⁹.

Em contraste, Kasius et al.¹⁸ relataram que a implicação clínica da endometrite parece ser mínima, uma vez que diagnosticaram essa condição em 2% das pacientes inférteis assintomáticas. Os autores relataram que o resultado reprodutivo nos ciclos de fertilização in vitro não foi afetado negativamente pela endometrite e que a baixa prevalência e o significado clínico da endometrite merecem mais estudos.

Com esse estudo, os autores avaliaram a prevalência de tuberculose genital, seus sintomas de apresentação e resultados da gravidez em mulheres inférteis acompanhadas em um hospital terciário português. Através estudo retrospectivo e descritivo, analisaram mulheres inférteis entre 2000 e 2019, que foram submetidas a biópsia/curetagem endometrial no contexto de sua investigação etiológica. Sendo que o diagnóstico de tuberculose genital foi baseado em critérios histológicos.

Nestes 19 anos, 2653 espécimes endometriais foram analisados. A avaliação patológica

foi positiva para tuberculose em 19 casos (0,72%). Havia uma diminuição de novos diagnósticos em todo o período de observação. Os autores concluem que mesmo para países com baixas taxas de tuberculose em geral, sua pesquisa não deve ser esquecida na semiótica da infertilidade. E sugerem que em países onde esta prevalência é considerável deveria ser rotineira sua pesquisa em lavados endometriais.¹⁴

Saxthorp et al.²⁰, em estudo de coorte prospectivo controlado, e utilizaram 86 mulheres com história de fertilização assistida e 37 mulheres iniciando seu primeiro tratamento de fertilidade. O perfil endometrial e sanguíneo foram realizados em um ciclo hormonal artificial com estradiol e progesterona. Realizados também biópsias endometriais com análise histológica, perfil de células imunes e matriz de receptividade endometrial. O microbioma vaginal foi analisado usando uma tecnologia microbacteriana. Os exames de sangue incluíram estradiol, progesterona, prolactina, hormônio estimulante da tireoide, vitamina D e anticorpo antifosfolípide.

As pacientes com história de fertilização com insucesso, quando comparadas com controles, tiveram maior prevalência de endometrite crônica (24% versus 6%), um nível mais baixo de vitamina D e um nível limítrofe mais baixo de progesterona. Os resultados permitiram os autores concluir que mulheres que experimentaram falha, demonstraram que um único teste ou tratamento para o fator endometrial na fertilização assistida é improvável de ser clinicamente eficaz. Deficiência relativa de vitamina D, progesterona baixa e endometrite crônica são alvos prontos para tratamento.²⁰

Tratamento e Prognóstico

No tratamento, a taxa geral de gravidez clínica foi de 35% (29/84). Curiosamente, apenas 9% (2/22) com qPCR que definia microbiota vaginal anormal obteve uma gravidez clínica (P = 0,004). A microbiota vaginal anormal pode afetar negativamente a taxa de gravidez clínica em pacientes de fertilização in vitro.¹¹

O tratamento antimicrobiano empírico tem sido utilizado, com melhora nos sintomas e na histologia. A droga mais utilizada é a doxiciclina na dosagem de 100 mg por via oral (VO) duas vezes ao dia, por 10 a 14 dias (grau de evidência 2C). O uso da droga de forma empírica se mostrou eficaz na cura da EC. Alternativa à doxiciclina tem sido a associação de ciprofloxacino e metronidazol na dosagem de 500 mg VO de cada droga por dia, durante 14 dias. Outra alternativa é a combinação de ciprofloxacino (400 mg/dia VO, por 14 dias) e metronidazol (500 mg/dia VO, por 14 dias).

A taxa de cura descrita por Kitaya et al.²¹ para um único curso de doxiciclina foi de 92,3%, e após dois cursos usando como segunda alternativa a associação de ciprofloxacino e metronidazol, foi de 99,1%. Culturas negativas, na presença de sintomas ou achados histeroscópicos positivos, podem representar teste falso-negativo ou indicar a presença de Chlamydia. Nesses casos, a recomendação dos guidelines do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) é o tratamento com ceftriaxona 250 mg intramuscular em dose única, associado à doxiciclina 100 mg VO e metronidazol 500 mg VO, ambos duas vezes ao dia, por 14 dias.^{15 21}

Em um artigo recente, mulheres com abortos repetidos, a endometrite crônica foi achada e as mulheres receberam tratamento antibiótico adequado, com taxa significativamente maior de

gestações bem sucedidas em comparação com mulheres não tratadas ou com doença persistente ²².

Partindo de achados que a endometrite crônica foi identificada em 30,3% dos pacientes com falha repetida de implantação na fertilização (11,5%) após os ciclos in vitro, os autores Cicinelli et al ^P realizaram estudo retrospectivo realizado de janeiro de 2009 a junho de 2012 em 106 mulheres com infertilidade inexplicada e uma história de fertilização assistida. Todas as pacientes foram submetidas a histeroscopia e amostragem endometrial para histologia e investigações microbiológicas. As mulheres diagnosticadas com endometrite crônica foram submetidas a tratamento antibiótico e o efeito do tratamento foi confirmado por histeroscopia com biópsia.

Dentro de 6 meses após o tratamento, todas as mulheres tiveram uma nova tentativa de fertilização in vitro (FIV). Os resultados da FIV foram comparados em mulheres sem sinais da infecção (Grupo 1) e alteração persistente (Grupo 2) após tratamento com antibiótico. Taxa de gravidez clínica (PR) e taxa de nascidos vivos (LBR) foram comparados na tentativa de fertilização in vitro pós-tratamento. Setenta (66,0%) mulheres foram diagnosticadas com endometrite na histeroscopia. Em 61 (57,5%) ela foi confirmado por histologia e 48 (45,0%) por culturas. Bactérias comuns e micoplasmas foram os agentes mais prevalentes. Em 46 (75,4%) das 61 mulheres, com diagnóstico confirmado na histeroscopia e histologia, os exames foram normais após tratamento antibiótico (Grupo 1), enquanto em 15 (24,6%) casos ainda havia sinais da infecção (Grupo 2). Na tentativa de fertilização in vitro após o tratamento, um PR e LBR foram relatados em mulheres do Grupo 1 em comparação com mulheres do Grupo 2 (65,2 versus 33,0% P = 0,039; 60,8 versus 13,3%, P = 0,02, respectivamente)²²

Em um artigo recente, mulheres com abortos repetidos, a endometrite crônica foi achada e as mulheres receberam tratamento antibiótico adequado, com taxa significativamente maior de gestações bem sucedidas em comparação com mulheres não tratadas ou com doença persistente ²².

Partindo de achados que a endometrite crônica foi identificada em 30,3% dos pacientes com falha repetida de implantação na fertilização (11,5%) após os ciclos in vitro, os autores Cicinelli et al ²² realizaram estudo retrospectivo realizado de 0 janeiro de 2009 a junho de 2012 em 106 mulheres com infertilidade inexplicada e uma história de fertilização assistida. Todas as pacientes foram submetidas a histeroscopia e amostragem endometrial para histologia e investigações microbiológicas. As mulheres diagnosticadas com endometrite crônica foram submetidas a tratamento antibiótico e o efeito do tratamento foi confirmado por histeroscopia com biópsia.

Dentro de 6 meses após o tratamento, todas as mulheres tiveram uma nova tentativa de fertilização in vitro (FIV). Os resultados da FIV foram comparados em mulheres sem sinais da infecção (Grupo 1) e alteração persistente (Grupo 2) após tratamento com antibiótico. Taxa de gravidez clínica (PR) e taxa de nascidos vivos (LBR) foram comparados na tentativa de fertilização in vitro pós-tratamento. Setenta (66,0%) mulheres foram diagnosticadas com endometrite na histeroscopia. Em 61 (57,5%) ela foi confirmado por histologia e 48 (45,0%) por culturas. Bactérias comuns e micoplasmas foram os agentes mais prevalentes. Em 46 (75,4%) das 61 mulheres, com diagnóstico confirmado na histeroscopia e histologia, os exames foram normais após tratamento antibiótico (Grupo 1), enquanto em 15 (24,6%) casos ainda havia sinais da infecção (Grupo 2).

Na tentativa de fertilização in vitro após o tratamento, um PR e LBR foram relatados em mulheres do Grupo 1 em comparação com mulheres do Grupo 2 (65,2 versus 33,0% $P = 0,039$; 60,8 versus 13,3%, $P = 0,02$, respectivamente)²²

Sfakianoudis et al⁸ fizeram primeiro relato sobre o emprego efetivo de infusão intrauterina de antibiótico no tratamento da EC e contribuir para o enfrentamento da infertilidade relacionada a ela. Apresentaram 3 pacientes relatando inúmeras tentativas anteriores de fertilização in vitro sem sucesso, acompanhados de EC diagnosticada que não foi devidamente tratada no passado. Seguindo inicial avaliação verificação dos achados de EC, um regime de antibiótico oral foi administrado com base no agente infeccioso detectado.

A reavaliação dos autores reafirma que o antibiótico intrauterino é uma prática alternativa. Todos os nossos pacientes obtiveram gravidez logo após o tratamento intrauterino com uma paciente relatando um nascimento vivo de bebês gêmeos e duas pacientes relatando atualmente uma gravidez em andamento. As implicações desta série de casos contribuem para o conhecimento médico e se estendem tanto para efeitos tratamento activo da EC e gestão subsequente da infertilidade relacionada. A atual linha de tratamento da EC por meio de regimes de antibióticos orais destaca a necessidade de explorar novas opções e pede maiores estudos sobre a implicação clínica de seu uso.⁸

A modernidade trouxe algumas novas formas de lidar com a endometrite como causa de infertilidade. O ozônio está emergindo como um novo agente terapêutico adjunto para esta complicação feminina. Merhi et al.²³ apresentaram uma revisão da literatura, referente ao efeito da terapia com ozônio nas trompas, ovários, fatores endometriais e vaginais que podem afetar a fertilidade feminina. A maioria dos dados foram realizados em animais e muito poucos estudos humanos existiam na literatura. Resultados sugeridos que a terapia com ozônio poderia ter efeito benéfico na oclusão tubária, poderia proteger endometrite e vaginite, poderia proteger os ovários de isquemia e perda de oócitos e, finalmente, pode levar a uma menor formação de aderências pélvicas. Há uma necessidade crítica de estudos em humanos relativos à terapia com ozônio, especialmente usando métodos seguros de administração, como transdérmico ou intracavitário.

Avanços da propedêutica

A falha na implantação embrionária é um fator limitante importante no início da gravidez e na reprodução assistida. Os determinantes da implantação incluem a viabilidade do embrião, a recepção endometrial (entre elas a já discutida presença de infecção) e as interações embrio-maternas. Modernamente múltiplas moléculas estão envolvidas na regulação de implantação, mas seus mecanismos regulatórios específicos permanecem obscuros. MicroRNA (miRNA), funcionando como o regulador transcricional da expressão gênica, tem sido amplamente envolvido na implantação do embrião. Estudos recentes revelam que os miRNAs não atuam apenas dentro das células, mas também pode ser liberado pelas células no ambiente extracelular através de múltiplas formas de embalagem, facilitando a comunicação intercelular e fornecendo informações indicativas associadas a condições fisiológicas e patológicas. A descoberta do miR extracelular lança uma nova luz sobre os estudos de implantação.²⁴

Os miRNAs fornecem novos mecanismos para comunicação interna. Além disso, podem

servir como biomarcadores não invasivos para seleção de embriões e avaliação da receptividade endometrial na reprodução assistida, o que melhora a precisão da avaliação, reduzindo o dano mecânico ao tecido. Nesta revisão, cabe esta citação, pois o envolvimento de miRNAs na implantação embrionária, sob vários aspectos, ajudam na promoção da eficiência da fertilidade.²⁴

Apoiado no trabalho de Garner et al.²⁵ Estes autores a endometrite crônica é observada em 3% a 10% das mulheres submetidas biópsia endometrial para sangramento uterino anormal. O diagnóstico de endometrite crônica baseia-se na identificação das células plasmáticas. Sua identificação pode ser obscurecida por um infiltrado de células mononucleares, células estromais plasmocitoides, mitoses estromais abundantes, uma reação pré-decidual pronunciada no final endométrio secretor, características menstruais ou alterações secundárias devido à progesterona exógena tratamento antes da biópsia.

Estes autores sugerem que o syndecan-1 é um proteoglicano encontrado na superfície celular do plasma células e queratinócitos, seja um marcador de excelência para o diagnóstico da endometrite crônica. As colorações imuno-histoquímicas para este anticorpo podem facilitar o diagnóstico de endometrite crônica.

As colorações imuno-histoquímicas para syndecan-1 foram realizadas em 3 níveis de 47 biópsias de pacientes com sangramento uterino anormal. Nenhuma das pacientes apresentou hiperplasia de endométrio ou uma malignidade subjacente. As células plasmáticas foram identificadas em 20 casos, 7 dos quais foram diagnosticados inicialmente como endometrite. Os restantes 13 casos positivos foram diagnosticados como metaplasia tubária (1), endométrio (4), endométrio proliferativo (4), endométrio menstrual (1), pólipos endometrial (1), endométrio secretor com pólipo endometrial (1) e pólipo endometrial com hormônio exógeno efeito (1) baseado na seção original de hematoxilina-eosina.

Os autores concluíram que o syndecan-1 pode ser um adjuvante útil no diagnóstico de endometrite crônica. Aproximadamente metade dos casos de endometrite crônica respondeu a um regime antibiótico; assim, este diagnóstico é importante e pode potencialmente evitar a necessidade de intervenção cirúrgica.

Outro avanço com a finalidade de facilitar o diagnóstico da EC, sem a necessidade de métodos invasivos (curetagem, histeroscopia). É a detecção e o tratamento da endometrite crônica pela utilização do probe $\alpha 2$ -microg de fertilidade (FAMG) como marcador de alto risco.²⁶

Taranovska et al.²⁵ pesquisaram 70 mulheres com EC que estavam planejando a gravidez, e foram testadas para FAMG na menstruação. 40 deles receberam tratamento de EC. As outras 30 mulheres recusaram o tratamento proposto. O controle envolveu 30 mulheres que não tinham a infecção. Os resultados mostraram a diminuição da FAMG em 2,4 vezes em pacientes com EC ($16,3 \pm 3,9 \mu\text{g/ml}$ contra $39,8 \pm 8,3 \mu$ os controles). Após o tratamento, o nível de FAMG foi aumentando gradativamente.

Os autores se permitiram concluir que a diminuição da quantidade de FAMG no sangue menstrual é específica para mulheres com EC, servindo perfeitamente para o diagnóstico não invasivo da EC quanto para a avaliação posterior do tratamento a patologia.²⁶

CONCLUSÕES

A endometrite aguda ou crônica é causa importante das falhas dos processos de fertilização in vitro. Seu tratamento com antibióticos sistêmicos ou intracavitários são fundamentais.

O método diagnóstico atual é a histeroscopia com biópsia da secreção endometrial, mas métodos moleculares e de imagem vêm ganhando espaço na propedêutica ginecológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grando LB. Endometrite crônica e infertilidade. *Femina*.2021;49(2):109-14.
2. Beier HM, Beier-Hellwig K. Molecular and cellular aspects of endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*.1998;4(5):448–458.
3. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simon C. The genomics of the human endometrium. *Biochimica Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*.2012;1822(12):1931-1942.
4. Campo H, Murphy A, Yildiz S, Woodruff T, Cervello I, Kim JJ. Micro physiological Modeling of the Human Endometrium. *Tissue Engineering*. 2020;26 (Part A - 13 and 14).
5. Liang J, Wang S, Wang Z. Role of microRNAs in embryo implantation. *Reprod Biol Endocrinol*.2017;15: 90.
6. Francés-Herrero E, Juárez-Barber E, Campo H, López-Martínez S, Miguel-Gómez L, Faus A, Pellicer A, Ferrero H, Cervelló I. Improved Models of Human Endometrial Organoids Based on Hydrogels from Decellularized Endometrium. *J Pers Med*. 2021;11(6): 504.
7. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*.2016.684-701.
8. Grando LB. Endometrite crônica e infertilidade. *Femina* 2021;49(2):109-14.
9. H - Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*.2018;218(6):602.e1-e16.
10. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, Rapani A, Nitsos N, Pierouli K et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*.2018;18:197.
11. Liu H, Song J, Zhang F, Lv S, Zhang L, Yan L. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.2020;27(5):1127-1132.
12. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, Ziegler R, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015;103:1049–52.
13. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients. *Hum Reprod*.2016;31: 795-803
14. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*.2018; 602.e1-16.

15. Ishida M, Takebayashi A, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al.
16. Induction of the epithelial mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients. *PLoS ONE*.2021;16(4):e0249775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249775>.
17. Carvalho CR, Monteiro J, Jorge CC. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. *Arch Gynecol Obstet*.2021;304:809–814.
18. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *how more Reprod Biomed Online*.2018;218(6):602.e1-602.e16.
19. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*.2013;27:530–538.
20. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*.2010;25:1959–1965.
21. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*.2011;96:1451–1456.
22. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*.2009;61:322–329.
23. Saxtorph MH, Hallager T, Persson G, Larsen GL, Hviid V, Macklon N. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod BioMed Online*.2020;41(6):971-1160.
24. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*.2018;110(3):344- 50.
25. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*. 2015;30(2):323–330.
26. Merhi Z, Garg B, Moseley-LaRue R, Moseley AR, Smith AH, Zhang J. Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Med Gas Res*. 2019;9(2):101–105.
27. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;93(2):437-41.
28. Taranovska OO, Likhachov VK, Dobrovolska LM, Makarov OG, Shymanska YV. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Europe PMC*.2019;72(1):64-67.
29. Garner IBB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(9):1000-3.
30. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Sardo AS, Saccone G, Cicinelli E et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility*. 2018;110(1):103-12.

O PAPEL DA ATENÇÃO BÁSICA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE ASMÁTICO

THE ROLE OF PRIMARY CARE IN ASTHMATIC PATIENT ASSISTANCE.

Caio F. Prates¹; Carlos P. Nunes²

¹Estudante 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: Asma é uma doença de caráter inflamatório crônico, justificada pelas interações entre células inflamatórias, mediadores químicos e células que compõe as estruturas das vias aéreas o que torna a mucosa brônquica hiper-reativa a diversos estímulos inespecíficos, acompanhada de uma relação entre os fatores genéticos e ambientais para desenvolvimento dos sintomas. **Objetivos:** Reconhecer o papel da atenção primária nos cuidados ao paciente asmático, sob a ótica assistencial com apoio multidisciplinar. **Métodos:** Diversos artigos e diretrizes nacionais e internacionais foram buscados nas plataformas digitais PubMed, Medscape e Ministério da Saúde do Brasil com os seguintes descritores: Asma; Atenção básica; Epidemiologia; Etiologia; Fisiopatologia; Protocolo clínico; Plano de cuidados; Terapia não farmacológica; Equipe multidisciplinar. **Resultados:** Verificou-se a existência de um programa nacional de distribuição de medicações gratuitas para controle da asma, sem a garantia de um acompanhamento e um plano de cuidados com a finalidade de melhora da qualidade de vida. **Conclusões:** Considerando à asma uma doença crônica de baixo controle e elevada morbidade, em que 12,3% dos asmáticos estão controlados e apenas 32% aderem ao tratamento, acompanhado de alto impacto social, possuindo elevados custos para as famílias e para o sistema de saúde quando não controlada, além da ausência de um plano nacional de controle da asma e baixa capacitação das equipes de saúde da família, torna-se assim, necessária intervenções a nível de saúde primária, afim de reduzir as exacerbações e hospitalizações, com base no processo de promoção de saúde, bem estar e redução de danos.

Descritores: Asma; Atenção básica; Epidemiologia; Etiologia; Fisiopatologia; Protocolo clínico; Plano de cuidados; Terapia não farmacológica; Equipe multidisciplinar.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory disease, associated by the interactions of inflammatory cells, chemical mediators and cells that are part of the structures of the airways, that makes the bronchial mucosa hyperreactive to several nonspecific stimuli, associated by a relationship between genetic and environmental factors for the development of symptoms. **Objectives:** To recognize the role of multidisciplinary support in primary care of asthmatic patients. **Methods:** Several national and international articles and guidelines were searched on digital platforms PubMed, Medscape and Brazilian Ministry of Health site with the descriptors: Asthma; Basic care;

Epidemiology; Etiology; Pathophysiology; Clinical protocol; Care plan; non-pharmacological therapy; Multidisciplinary team. **Results:** There is a national program for the distribution of free medications to control asthma, without the guarantee of follow-up and a care plan with the aim of improving the quality of life. **Conclusions:** Considering asthma as a chronic disease with low control and high morbidity, that only 12.3% of asthmatics are under control and 32% adhere to treatment, is associated with a high social impact, high costs for families and health system when uncontrolled, in addition to the absence of a national asthma control plan and low training of family health teams, interventions at the primary health level become necessary in order to reduce exacerbations and hospitalizations, based on in the process of promoting health, well-being and harm reduction.

Keywords: Asthma; Basic care; Epidemiology; Etiology; Pathophysiology; Clinical protocol; Care plan; non-pharmacological therapy; Multidisciplinary team.

INTRODUÇÃO

Asma é uma doença de caráter inflamatório crônico, justificada pelas interações entre as células inflamatórias, mediadores químicos e celular que compõe as estruturas das vias aéreas, tornando a mucosa brônquica hiper-reativa a estímulos inespecíficos. Sua etiologia tem relação entre os fatores individuais e ambientais para origem da sintomatologia. Os fatores individuais também são chamados de predisponentes são os causadores do desenvolvimento da doença e são influenciados por questões genéticas, obesidade e gênero. Os fatores ambientais, são aqueles que possuem relações com o meio ambiente, dentre eles estão os alérgenos, como ácaros, pelos de animais, pólenes, fungos. Ambos os grupos de fatores possuem interação, produzindo a susceptibilidade com a expressão da doença, além de sofrerem influência de fatores contributivos, como a poluição atmosférica, tabaco, dieta e condições sociais e econômicas.^{1,2}

A patogênese da asma é definida pela inflamação brônquica, que resulta de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas, isso ocorre em todos os pacientes asmáticos. A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação entre os alérgenos e as células que apresentam ao sistema imunológico, que são linfócitos Th2, que atuam produzindo citocinas, que tem o papel de iniciar e manter o processo inflamatório. Vários mediadores químicos serão liberados pelos mastócitos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, neutrófilos, e células epiteliais. Por meio dos mediadores as células causam lesões e alteram a integridade epitelial, além do controle neuronal autonômico e no tônus da via aérea, alterando a permeabilidade vascular e as funções mucociliar e aumentando a secreção de muco e a reatividade do músculo liso da via aérea.³

A prevalência da asma no mundo pode alcançar 18% da população, sendo que, no Brasil possui uma média de 20%, o que o torna o 8º país do mundo com a prevalência dos sintomas. Considerando, dados do DATASUS entre os anos de 2008 e 2013, o número de óbitos e hospitalização por asma diminuiu 10% e 36%, respectivamente. Conforme dados de 2008 do DATASUS, a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações, em 2013 foram 129.728 mil internações e em 2018 foram 87 mil internações. No Brasil, a hospitalização e mortalidade estão diminuindo com maior acesso ao tratamento, apesar de apenas 32% aderirem.⁴

Ao considerarmos a asma uma doença crônica de baixo controle e elevada morbidade, na qual 12,3% dos asmáticos estão controlados e apenas 32% aderem ao tratamento, existe grande parcela da população asmática que não recebe ou adere ao cuidados necessários. Por se tratar de uma doença de alto impacto social, elevados custos para as famílias e para o sistema de saúde, atrelada a ausência de uma plano nacional de controle e cuidados ao asmático, além de baixa capacitação das equipes de saúde da família, o que torna importante e necessária as políticas de prevenção de doenças crônicas.^{2,4}

OBJETIVOS

Reconhecer o papel da atenção primária em saúde, dentro do contexto do sistema único de saúde (SUS), acerca dos cuidados ao paciente asmático, sob a ótica assistencial com apoio de equipes multidisciplinares.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica sobre o papel da atenção primária em saúde no cuidado ao paciente portador de asma. Esta revisão, foi realizada com base em informações obtidas nas diversas bases de dados, entre elas MEDLINE, PUBMED, MEDSCAPE e Plataformas de Informações do Ministério da Saúde do Brasil. Os artigos selecionados, foram escritos em língua portuguesa e em língua inglesa, com os seguintes descritores: Asma; Atenção básica; Epidemiologia; Etiologia; Fisiopatologia; Protocolo clínico; Plano de cuidados; Terapia não farmacológica; Equipe multidisciplinar. O período de busca dos artigos foi de abril de 2022 à outubro de 2022, durante as buscas foram encontrados aproximadamente 40 mil artigos, compreendendo entre os anos de 2002 e 2022, sendo selecionados aqueles com os quais o conteúdo se identificava com o objetivo deste trabalho, além dos artigos que apresentava informações complementares. Os artigos não selecionados foram aqueles que se afastaram do conteúdo alvo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A asma é uma doença crônica, o que a torna um importante problema de saúde pública. A base para o desenvolvimento de doenças crônicas, como a citada acima, são fatores de risco modificáveis: dieta, ausência da atividade física, uso de drogas, álcool e tabaco. Eles são importantes para explicar os óbitos decorrentes de complicações delas nas variadas idades e gêneros. De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde, doenças crônicas tendem a prevalecer em países pobres. Nesse contexto, observam-se consequências sociais importantes, dentre elas: pior qualidade de vida, mortes prematuras, além de efeitos econômicos que podem afetar a família e a sociedade. Logo, faz-se importante a atuação de forma precoce nos fatores de risco modificáveis, ainda antes do desenvolvimento de tais patologias.^{5,6}

O Brasil é o 8º país no mundo do ranking de prevalência dos sintomas da asma. Apesar disso, nos últimos anos o número de hospitalização e mortes diminuíram, a partir do maior acesso ao

tratamento. A asma possui alto impacto social, fazendo com que os custos da asma não controlada seja muito elevado. Nos casos de asma grave, os custos de tratamento podem comprometer até um quarto da renda familiar de pacientes atendidos no SUS, o que pode ser reduzido com o controle da doença.⁴

A construção de uma política pública voltada ao paciente asmático, torna-se ainda mais importante quando se trata da asma grave não controlada, pois esses procuram 15 vezes mais as unidades de emergência e são 20 vezes mais hospitalizados, quando se compara com pacientes com asma moderada.⁴

Nessa conjuntura, torna-se evidente o importante papel da atenção primária em saúde, especificamente as Unidades Básicas de Saúde, na atuação de maneira efetiva em ações de prevenção e promoção a saúde para pacientes que apresentam fatores de risco e o diagnóstico dessa patologia. Tal fato pode ser feito por meio de um atendimento especializado, com objetivo de estabelecer um tratamento precoce, seguido do acompanhamento longitudinal do paciente, para que exacerbações e hospitalizações sejam evitadas.⁷

O papel da Estratégia de Saúde da Família, foi reorganizar a Atenção Básica no Brasil, baseados nas definições do Sistema Único de Saúde (SUS) de universalidade, integralidade e equidade. As Unidades Básicas de Saúde (UBS), atuam mantendo os princípios do SUS, associado a construção de equipes multidisciplinares de saúde, que envolva os profissionais da rede de atenção básica de saúde, equipe técnica, representantes da sociedade científica e universidade, para que dessa maneira consiga atender ao máximo das demandas dos pacientes que precisam desses cuidados.⁷

As UBS tem o papel de acolher os pacientes asmáticos, pois o objetivo da unidade básica de saúde é a prevenção de doenças e promoção de saúde, para isso fatores como o alcance a população que não frequenta a unidade, acessibilidade, integralidade de serviços e a manutenção são determinantes na busca. Além disso, instalações adequadas, insumos e profissionais preparados, que serão responsáveis pela captação, diagnóstico e segmento da população, buscando atingir a universalidade garantida pelos princípios do SUS.^{7,8}

O atendimento ao paciente asmático, deve obedecer uma diretriz, para que ocorra de forma universal, respeitando o consenso dentre os especialistas, que tem como finalidade: controlar os sintomas, prevenir exacerbações, limitações crônicas ao fluxo da via aérea, permitindo atividades da rotina e preservando a função pulmonar, evitando internações, além de reduzir o uso de medicamentos broncodilatadores e minimizar efeitos adversos das medicações.^{9,10}

Com a finalidade de obter um controle do quadro clínico de todos os pacientes, sem que ocorra exacerbações, existem no Brasil, programas de distribuição de medicamentos gratuitos para controle da asma, por meio do SUS, como o Farmácia Popular, que tem na sua lista de distribuição os seguintes medicamentos: brometo de ipratrópio, dipropionato de beclometasona e sulfato de salbutamol. Contudo, a existência desses programas de aquisição de medicamentos, atrelados a ausência de políticas de atenção ao paciente asmático, por meio de atividades coordenadas, não são suficientes para redução da hospitalização.^{9,11}

As recomendações mais atuais, tem como objetivo alívio rápido dos sintomas e controle de

longo prazo. Para viabilizar o tratamento recomendado pelos consensos, os recursos do município devem incluir orçamento específico que são garantidos pelos acordos com o ministério da saúde e pactuado junto aos estados e municípios.²

O Ministério da Saúde, transmite aos municípios autonomia para tratar suas prioridades através de iniciativas locais. Deve-se partir da sociedade científica, das universidades, os estímulos necessários para implantação de programas específicos para doenças crônicas, como nesse caso à asma, com intuito de prestar uma atenção continuada, baseando-se nos conceitos fundamentais do sistema único de saúde. A organização da atenção básica de saúde, tem por finalidade atuar de forma estratégica baseando-se em estudos epidemiológicos, afim de executar ações da atenção primária de saúde, com foco em prevenção de doenças e promoção à saúde.^{7,9}

Um dos caminhos sugeridos através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para asma do Ministério da saúde é o conceito de controle da asma, sob duas visões, uma é a ideia de limitar clinicamente as manifestações da doença e a outra é a redução de riscos futuros. O primeiro busca minimizar os sintomas, com baixa necessidade de uso de medicamentos e ausência de limitação a prática de atividades físicas. O segundo tem foco nas exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e os possíveis efeitos adversos das medicações.⁴

Na maioria dos municípios brasileiros a rede municipal não dispõem de um programa específico para cuidados do paciente com asma, como existem para a hipertensão arterial e diabetes. Com isso, os pacientes com asma leve intermitente ficam excluídos de acompanhamento, sendo normalmente tratados com broncodilatadores para alívio de sintomas, e geralmente não recebem tratamento efetivo com acompanhamento para reduzir uso das medicações e proporcionar qualidade de vida.^{9,12}

Por outro lado, os pacientes com asma leve persistente ou moderada, acabam sendo encaminhados para ambulatórios de especialidades, pois as UBS não possuem um programa para proporcionar acolhimento e cuidados terapêuticos a esses pacientes, o que aumenta os custos do tratamento, prejudicando a gestão dos recursos para manutenção dos serviços.^{9,12,13}

As medicações no controle e tratamento da asma, atuam como parte do processo de atenção à saúde, por meio do acesso garantido pelo SUS, o que não torna suficiente para o processo saúde-doença. Pois, a medicação é um insumo importante mas, ao mesmo tempo que é um fator de risco importante, devido a possibilidade de efeitos colaterais. Portanto, deve-se garantir uma prescrição segura em conformidade com as diretrizes e consensos atualizados que estabeleça critérios diagnósticos e terapêuticos, que as medicações sejam garantidas em doses corretas e que tenha acompanhamento e verificação de resultados.^{14,15}

Um estudo realizado em municípios no leste do estado de Minas Gerais, avaliou o impacto de um programa de assistência a pacientes asmáticos entre os anos de 1998 a 2017, apresentando resultados positivos com redução das taxas de hospitalização, com significativo destaque para os períodos entre 2010 e 2017, quando se atingiu a redução da prevalência de hospitalização de asmáticos em todas as faixas etárias, este trabalho demonstrou que a organização de um programa de atendimento necessita de tempo para consolidação das práticas e diretrizes, para que os índices de saúde sejam observados, caracterizando como uma política de saúde de longo prazo com

resultados sociais e econômicos.¹⁶

CONCLUSÕES

A asma é uma condição crônica, inflamatória, que pode se apresentar de forma leve, moderada e grave. Por se tratar de uma doença crônica de alta prevalência, verificou-se que existem programas de distribuição de remédios gratuitos para controle da doença, mas não existe um plano de cuidados integral do doente asmático, que perpassa o processo saúde-doença. Com isso, fica evidente uma lacuna sob o aspecto de prevenção de exacerbações, além do uso das medicações que devem ocorrer com acompanhamento, prescrições e doses corretas.

Portanto, a inserção de um projeto de cuidados ao asmático na atenção primária com foco em prevenção de exacerbação e promoção de melhoria da qualidade de vida, traria resultados principalmente para o paciente, mas também para o sistema de saúde, com menor número de internações e hospitalizações, além de reduzir a demanda por tratamento ambulatorial, que possui custos mais elevados quando comparados aos custos da atenção primária, com uma equipe multidisciplinar, que compreende o paciente na sua integralidade.

REFERENCIAS

1. Leal RC de AC, Braile DM, Souza DRS, Batigália F. Modelo assistencial para pacientes com asma na atenção primária. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011 Nov;57(6):697–701.
2. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Caçado JED, Rubin, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2020;46(1). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S180637132020000100400&script=sci_arttext&tlng=pt#B12
3. Rodrigues AS, Sobrinho LA, Ferreira BD, Mota SM, Cardoso IC, Rahal MR, et al. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*. 2021 Nov 5;1(2):e9129.
4. Ministério Da Saúde Secretaria De Atenção Especializada À Saúde Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos Em Saúde Portaria Conjunta No 14, De 24 De Agosto De 2021 [Internet]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210830_PCDT_Aasma_PT14.pdf
5. Asma Rinite [Internet]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ASMA_RINITE.pdf
6. Francisco PMSB, Assumpção D de, Bacurau AG de M, Neri AL, Malta DC, Borim FSA. Prevalência de doenças crônicas em octogenários: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2022 Jun 17 [cited 2022 Nov 12];27:2655–65. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6pN8zZYJcY34dcRL5pmxW6j/?lang=pt>
7. Pereira MJB, Abrahão-Curvo P, Fortuna CM, Coutinho S da S, Queluz MC, Campos LV de O, et al. Avaliação das características organizacionais e de desempenho de uma unidade de Atenção Básica à Saúde. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2011 Mar;32(1):48–55.
8. Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Childhood Asthma and Increased

- Airway Responsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009 Jan 15;179(2):98–104.
9. A Pocket Guide for Health Professionals Updated 2022 based on the global strategy for asthma management and prevention pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years) (for adults and children older than 5 years) pocket guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Older than 5 Years) [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-2022-Pocket-Guide-WMS.pdf>
 10. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. Saude.gov.br. 2013. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
 11. Ministério da Saúde [Internet]. bvsms.saude.gov.br. [cited 2022 Oct 19]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt2898_04_11_2021.html
 12. Chatkin J, Cavalet-Blanco D, Scaglia N, Guidotti Tonietto R, Wagner M, Fritscher C. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE)* Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). *J Bras Pneumol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Oct 18];32(4):277–83. Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2006_32_4_4_portugues.pdf
 13. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2006 Nov 1;32:S447–74. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006001100002
 14. Figueiredo TMRM de, Villa TCS, Scatena LM, Cardozo Gonzales RI, Ruffino-Netto A, Nogueira J de A, et al. Desempenho da atenção básica no controle da tuberculose. *Revista de Saúde Pública*. 2009 Oct;43(5):825–31.
 15. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):415–9.
 16. Gaspar LR, Gaspar GR, Cajaíba LL, Oliveira NF de, Oliveira P dos R, Lara SO. Análise do impacto de programa de atendimento a pacientes asmáticos, 15 anos após sua implementação, em município no leste mineiro. *Revista Médica de Minas Gerais* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 20];32. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/1372846/e32104.pdf>

CIRURGIA BARIÁTRICA E SUAS COMPLICAÇÕES

BARIATRIC SURGERY AND ITS COMPLICATIONS

Jade S. Silva¹; Leandro Vairo²

¹Aluna do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

²Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Segundo dados do IBGE, o percentual de pessoas obesas em idade adulta no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. **Objetivo:** Estabelecer uma relação entre as técnicas de cirurgia bariátrica mais utilizadas (Bypass Gástrico e a Gastrectomia Vertical) à incidência das complicações pós-operatórias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada através de uma ampla pesquisa na literatura médica, utilizando as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PUBMED e SciELO. **Discussão:** Por se tratar de um procedimento cirúrgico de grande porte em pacientes que exibem riscos aumentados de complicações, é obrigatório que a indicação do procedimento e seleção dos pacientes seja rigorosa e embasada em aspectos que avaliem os riscos e benefícios da intervenção cirúrgica. A Gastrectomia Vertical, também conhecida como cirurgia de Sleeve ou gastrectomia em manga de camisa, é um procedimento e considerado restritivo e metabólico e nele o estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 ml. O Bypass Gástrico foi inicialmente estudado na década de 60, sendo a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia. A escolha da técnica é baseada na preferência do paciente, no histórico do paciente, no comportamento alimentar e na anatomia. **Conclusão:** A obesidade é uma doença limitante, de proporções mundiais, considerada como uma epidemia, trazendo consigo doenças graves.

Descritores: Cirurgia Bariátrica, Complicações, Obesidade, Técnicas.

ABSTRACT

Introduction: According to IBGE data, the percentage of obese people in adulthood in the country more than doubled in 17 years, going from 12.2%, between 2002 and 2003, to 26.8%, in 2019. **Objective:** To establish a relation between the most used bariatric surgery techniques (Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy) and the incidence of postoperative complications. **Methods:** This is a literature review carried out through an extensive search in the medical literature, using the MEDLINE/PUBMED and SciELO electronic databases. **Discussion:** As this is a major surgical procedure in patients who are at increased risk of complications, it is mandatory that the indication of the procedure and the selection of patients be rigorous and based on aspects that assess the risks and benefits of the surgical intervention. The Vertical Gastrectomy, also known as Sleeve surgery or sleeve gastrectomy, is a procedure considered restrictive and metabolic and in it the stomach is

transformed into a tube, with a capacity of 80 to 100 ml. The Gastric Bypass was initially studied in the 60's, being the most practiced bariatric technique in Brazil, corresponding to 75% of the surgeries performed, due to its safety and, mainly, its effectiveness. Choice of technique is based on patient preference, patient history, eating behavior, and anatomy. **Conclusion:** Obesity is a limiting disease of worldwide proportions, considered as an epidemic, bringing with it serious diseases.

Keywords: *Bariatric Surgery, Complications, Obesity, Techniques.*

INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade são definidos pela *World Health Organization* como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde. Essa problemática vem crescendo para proporções epidêmicas, com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano como resultado de sobrepeso ou obesidade em 2017, de acordo com a carga global de doenças.¹ Além de ser uma doença universal, de prevalência crescente, complexa e com consequências sociais e psicológicas graves, afeta todas as idades e grupos sociais, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna². Sendo assim, a epidemia de obesidade tem sido dirigida por mudanças da sociedade e dos hábitos alimentares, acarretados pelo crescimento econômico, modernização, urbanização e globalização³.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o percentual de pessoas obesas em idade adulta no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. No mesmo período, a proporção da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços dos brasileiros⁴.

O termo bariátrica originou-se no século XX e possui sua derivação na palavra grega barys ou baras – que quer dizer “pesado” ou “pesadez” e, no vocabulário latino, iatria, do grego iatrikos, que significa “relativo ao tratamento médico”. A palavra cirurgia bariátrica foi exposta pelo Dr. Edward Manson, pai da cirurgia bariátrica em 1977, anos após a cirurgia ária causar perda de peso⁵.

A cirurgia bariátrica (CB) provou ser o tratamento mais eficaz a longo prazo para redução de peso e obesidade mórbida⁶. O procedimento é indicado para indivíduos maiores de 18 anos com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 40 kg/m² ou acima de 35 kg/m², na presença de comorbidades, doenças crônicas agravadas pela obesidade e com insucesso nos tratamentos anteriores⁷; o padrão de sucesso pós cirurgia é, além da perda do excesso de peso, o controle das comorbidades oriundas da obesidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes⁸.

No entanto, a CB pode estar associada a novos problemas clínicos, complicações e efeitos colaterais, incluindo a necessidade de modular o manejo das doenças associadas à obesidade de acordo com a perda de peso, alterações na farmacocinética dos medicamentos, problemas na mulher durante a gravidez, dificuldades psicológicas na adaptação às profundas mudanças no comportamento alimentar e na imagem corporal e na recuperação do peso⁹. Por esse motivo, o acompanhamento multidisciplinar de longo prazo é recomendado após a CB e o fornecimento de um programa de acompanhamento adequado é obrigatório para os centros bariátricos¹⁰.

JUSTIFICATIVA

Este artigo busca apresentar através da literatura verificada, complicações que podem ocorrer após a realização de cirurgias bariátricas, e que não são muito discutidas como por exemplo as complicações neurológicas e ginecológicas, até complicações gastrointestinais mais comumente encontradas, como a Síndrome de Dumping. Diante de exposto, faz-se necessário que mais estudos sejam realizados com a temática proposta.

OBJETIVO

Estabelecer uma relação entre as técnicas de cirurgia bariátrica mais utilizadas (Bypass Gástrico e a Gastrectomia Vertical) à incidência das complicações pós-operatórias.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura realizada através de uma ampla pesquisa na literatura médica, utilizando as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PUBMED e SciELO. A pesquisa foi finalizada em novembro de 2022, e inclui trabalhos publicados a partir do ano 2000. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2000 e 2021 nos idiomas português e inglês; artigos que se relacionavam com a cirurgia bariátrica e suas complicações. Foram utilizados como critérios de exclusão publicações que não condiziam com os descritores e que tratavam de temas fora do foco do estudo.

No total, foram selecionados 68 artigos, dos quais utilizaram-se 34 para a construção desta revisão de literatura. Utilizaram-se os descritores, “Bariatric Surgery”, “Complications”, “Obesity”, “Techniques” e empregando o operador booleano AND na formação da chave de pesquisa.

DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica é uma intervenção cirúrgica que possibilita a limitação alimentar através de alterações estruturais no trato gastrointestinal. Esta classe de procedimentos foi criada com objetivo inicial de intervenção exclusiva na obesidade mas ao longo de sua história tem ganhado pertinência no combate aos fatores de risco cardiovasculares refratários ao seu tratamento clínico.¹¹

A primeira designação de cirurgia metabólica foi realizada por Buchwald e Varco, em 1978, que apresentam como a manipulação cirúrgica de um órgão ou sistema sem doença com o intuito de alcançar um resultado biológico que leve a uma potencial melhora na saúde. A consciência atual é que a maioria das cirurgias tem elementos associados com a perda de peso por restrição ou disabsorção e ações hormonais, que, conjuntamente, levam à resolução das comorbidades associadas.¹²

A cirurgia como tratamento da obesidade deve ser estabelecida em pacientes que já realizaram durante um certo período o tratamento convencional para perda de peso e que, no entanto,

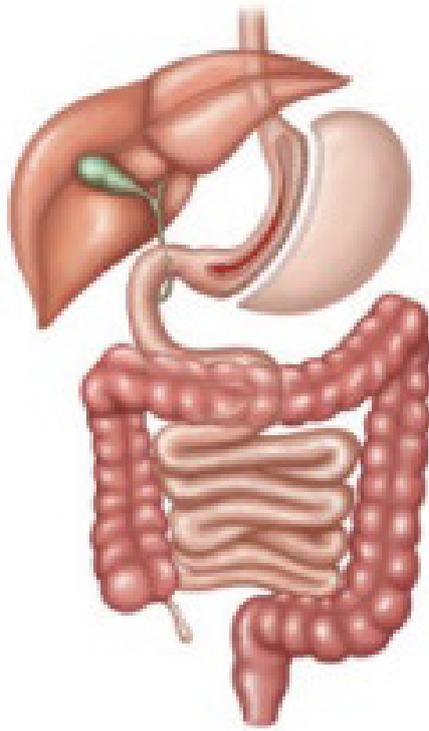
não alcançaram uma redução preconizada e sustentada de peso. Por se tratar de um procedimento cirúrgico de grande porte em pacientes que exibem riscos aumentados de complicações, é obrigatório que a indicação do procedimento e seleção dos pacientes seja rigorosa e embasada em aspectos que avaliem os riscos e benefícios da intervenção cirúrgica.¹³

Atualmente, existem dois tipos principais de procedimentos cirúrgicos validados pelo HAS (*French National Health Authority*): procedimentos restritivos (gastrectomia vertical) e procedimentos disabsortivos (bypass gástrico).¹⁴

A Gastrectomia Vertical, também conhecida como cirurgia de Sleeve ou gastrectomia em manga de camisa, é um procedimento e considerado restritivo e metabólico e nele o estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 ml (Figura 1). Essa intervenção também provoca uma boa perda de peso, comparável à do bypass gástrico e maior que a proporcionada pela banda gástrica ajustável. É um procedimento que já é feito há mais de 20 anos, tem boa eficácia sobre o controle da hipertensão e de doenças dos lipídeos (colesterol e triglicérides). Atualmente vem crescendo muito o número de cirurgiões que acreditam nos resultados desta técnica, inclusive para controle do diabetes. Estima-se que em pouco tempo será a cirurgia mais feita no Brasil e no mundo.¹⁵

O Bypass Gástrico foi inicialmente estudado na década de 60, sendo a técnica bariátrica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia. O paciente submetido à cirurgia perde de 70% a 80% do excesso de peso inicial. Nesse procedimento misto, é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove o aumento de hormônios que dão saciedade e diminuem a fome (Figura 2). Essa somatória entre menor ingestão de alimentos e aumento da saciedade é o que leva ao emagrecimento, além de controlar o diabetes e outras doenças, como a hipertensão arterial.¹⁵

A escolha da técnica é baseada na preferência do paciente e no histórico do mesmo, no comportamento alimentar e na anatomia. A média de permanência hospitalar após a cirurgia é atualmente de uma semana, aproximadamente 9% dos pacientes desenvolvem complicações respiratórias, 4% desenvolvem problemas com fístula anastomótica e 6% requerem cirurgia de revisão. A mortalidade perioperatória é inferior a 1%.¹⁴

Figura 1. Gastrectomia Vertical

Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Disponível em: <https://www.scbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>

Figura 2. Bypass Gástrico

Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Disponível em: <https://www.scbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>

Taquicardia

A taquicardia no pós operatório bariátrico em pacientes obesos deve ser levada a sério, pois é um sinal de alerta. A causa mais comum é a desidratação, no entanto, a embolia pulmonar e a fistula anastomótica, devem ser sempre consideradas.¹⁶ Por esta razão já é convencional dizer que “uma taquicardia superior a 120 batimentos por minuto é indicação de exploração cirúrgica salvo prova em contrário”.¹⁷

Complicações cirúrgicas

A complicação mais comum após a cirurgia é a peritonite devido à formação de fistula anastomótica. Isso ocorre tipicamente como uma complicação precoce nos primeiros 10 dias de pós-operatório e tem uma incidência de 1-6% após bypass gástrico e 3-7% após gastrectomia vertical.^{18,19} A característica específica no paciente obeso é que os sinais clássicos de irritação peritoneal nunca estão presentes, pois não há parede abdominal e, portanto, não há proteção ou rigidez. É importante examinar os sinais inespecíficos que, no entanto, devem alertar: pico de febre, peso abdominal, soluços, taquicardia e retenção urinária aguda. Uma consulta cirúrgica é necessária se a menor suspeita estiver presente. Não diagnosticada, a fistula resulta em sepse, que por si só pode causar insuficiência renal e respiratória aguda.¹⁴

A fistula após gastrectomia vertical pode se desenvolver até 3 meses após a cirurgia e em 90% dos casos está localizada no nível superior do grampeamento (cárdia). Os sintomas podem envolver disfagia e hipocondrial esquerdo ou dor no ombro e possivelmente soluços.²⁰ O sangramento pode ocorrer nas linhas de grampeamento do trato gastrointestinal ou nas anastomoses (estômago, intestino delgado) em aproximadamente 2% dos pacientes submetidos à cirurgia. Essa complicação geralmente ocorre durante o período de internação e na maioria dos casos se resolve espontaneamente.²¹

O diagnóstico clínico de herniação cirúrgica através da abertura do trocarte pode não ser evidente em um indivíduo obeso. Nessas situações, a tomografia computadorizada (TC) é a melhor investigação para revelar essas hérnias. Se a hérnia se torna estrangulada, os pacientes desenvolvem sinais de obstrução. Hérnia interna ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes após bypass gástrico ou shunt pancreático biliar e se desenvolve nas janelas mesentéricas entre as alças elevadas. Estes são promovidos pela perda maciça de peso do paciente.²² Essa complicação ocorre tardiamente após o procedimento (mais de 2 anos). Essas hérnias são muito difíceis de revelar na investigação clínica e nas investigações radiológicas. O paciente pode apresentar apenas uma dor abdominal não intensa, mas repetitiva, semelhante à síndrome de Koenig. A tomografia computadorizada pode mostrar sinais indiretos de herniação interna com desaparecimento do diâmetro do intestino delgado. Se houver a menor dúvida, a investigação cirúrgica deve ser considerada, pois o risco dessa herniação é a necrose maciça do intestino delgado.

As obstruções intestinais do intestino delgado podem se desenvolver precocemente ou muito tardiamente após a cirurgia. Estes ocorrem em aproximadamente 5% dos casos após bypass gástrico e são devidos a aderências ou herniação interna ou intussuscepção do intestino delgado. A obstrução aguda é diagnosticada por tomografia computadorizada.¹⁴

Complicações pulmonares

A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar são a segunda principal causa de morte pós-operatória após a cirurgia gástrica, com incidência calculada de 2% e taxa de mortalidade de 20 a 30%.²³ Eles podem se desenvolver alguns dias após a cirurgia, embora o risco persista por vários meses após a cirurgia. O diagnóstico clínico não é direto: uma taquicardia ou taquipneia isolada em um paciente obeso deve sugerir embolia pulmonar e uma tomografia computadorizada urgente deve ser realizada. O manejo é o mesmo que em pacientes não obesos. Este risco é aumentado em pacientes com histórico de trombose venosa.¹⁴

A pneumonia pós-operatória é rara, podendo ocorrer em menos de 1% dos casos, pois os pacientes são mobilizados precocemente e a laparoscopia causa menos distúrbios respiratórios. A pneumonia pós-operatória precoce deve sugerir uma complicação cirúrgica e ser investigada por tomografia computadorizada.²⁴

Complicações nutricionais

A desnutrição pós-operatória é extremamente rara após cirurgia restritiva (gastrectomia vertical), embora possa ocorrer após cirurgia absorptiva (by-pass gástrico)²⁵, devido à restrição e mudança na absorção. A primeira ingestão dietética pós-operatória deve ser apenas na forma líquida com aproximadamente 600 calorias por dia tornando-se sólida com aproximadamente 800-1200 calorias, incluindo 60 g de proteína. Além disso, a exclusão da parte inicial do intestino delgado causa má absorção de minerais, oligoelementos, vitaminas hidrossolúveis e lipídicas, cálcio, magnésio, ferro, fator intrínseco e vitamina B12. Ferro e cálcio são absorvidos no duodeno, explicando o risco de anemia pós-operatória após bypass, que ocorre em 20-50% dos casos. Se a alça Y for longa, pode ocorrer deficiência de vitamina D.²⁶

O risco a longo prazo é o de osteoporose e osteomalacia. Casos de hiperparatireoidismo secundário após bypass gástrico também foram descritos. A deficiência de folato de vitamina B12 (Vitamina B9) e tiamina (Vitamina B1) pode ocorrer em 26-66% dos casos e, por esse motivo, a maioria dos pacientes submetidos à cirurgia de má absorção recebe complexos multivitamínicos, ferro, cálcio, vitamina D e vitamina B12 para vida após cirurgia malabsortiva pós-operatória.²⁷

Complicações hepatobiliares

Os cálculos biliares são mais comuns em pessoas obesas e parecem ser acentuados após a cirurgia bariátrica (3-30%). Por esse motivo, o ácido ursodesoxicólico é frequentemente prescrito no pós-operatório (por 6 meses) para tentar evitar essa complicação. A colecistectomia profilática não é rotineiramente realizada durante o mesmo procedimento que o bypass. É possível, portanto, que os pacientes desenvolvam cólica hepática ou colecistite no pós-operatório de cirurgia bariátrica. A vesícula biliar dos pacientes é diagnosticada por ultrassom ou TC se o paciente não for ecogênico ou pouco ecogênico. Essas condições são tratadas da mesma forma que em pacientes não obesos.²⁸

Complicações gastrointestinais

Úlceras gástricas podem ocorrer em aproximadamente 15% dos pacientes submetidos à cirurgia de bypass. A causa disso ainda não foi claramente estabelecida. Tipicamente, desenvolvem-se durante os primeiros 90 dias após a cirurgia e são caracterizados por dispepsia grave, disfagia, dor retroesternal e/ou vômitos. A ulceração é diagnosticada por endoscopia e o tratamento médico

é para uma úlcera (com um inibidor da bomba de prótons) por 3 meses^{29,30}.

A síndrome de dumping é observada particularmente após bypass gástrico, mas também pode ocorrer após gastrectomia vertical como em todas as outras indicações de gastrectomia (câncer, úlcera). É descrita em aproximadamente 75% dos pacientes e o sintoma é caracterizado por dor abdominal, náuseas, problemas vasomotores (afrontamentos, sudorese, palpitações e diarreia), recusa alimentar e sonolência. Pode desenvolver-se 30 a 60 min após uma refeição, ou de maneira mais tardia (90 a 240 min). Devido à chegada repentina de uma solução nutritiva excessivamente concentrada no intestino delgado, causando a entrada de água na cavidade intestinal. Um aumento na circulação sanguínea intestinal e, como resultado, redução do volume sanguíneo na circulação geral. Geralmente é suficiente fornecer aconselhamento sobre estilo de vida e dieta para evitar esse problema.³¹

Complicações neurológicas

Estas ocorrem em aproximadamente 4% dos pacientes após a cirurgia bariátrica e podem se desenvolver de 3 a 20 meses após a cirurgia. Parecem estar aumentados em pacientes com vômitos repetitivos e se caracterizam por neuropatia, miopatia e encefalopatia.³² A vitamina B1 (deficiência de tiamina) é geralmente a causa desses problemas neurológicos. A encefalopatia de Wernicke, caracterizada pela tríade de desatenção, ataxia e oftalmoplegia, pode se desenvolver tardiamente após a cirurgia, além de ser uma emergência médica.³³ Tiamina parenteral deve ser administrada evitando soluções de glicose que possam causar lise de células neuronais e, portanto, piora do quadro. A neuropatia periférica ocorre em aproximadamente 16% dos casos (mononeuropatia múltipla). Nestas situações, o diagnóstico raramente é feito em caráter de emergência e uma biópsia neuronal mostra degeneração axonal e inflamação perivascular. A síndrome APGARS (cirurgia de redução pós-gástrica aguda) já foi descrita e decorre da desnutrição. Isso é caracterizado por vômitos, hiporreflexia e fraqueza muscular.³²

Complicações ginecológicas

A obesidade é uma causa de infertilidade e por esta razão muitas mulheres obesas já não tomam métodos contraceptivos. A contracepção oral não deve ser considerada eficaz em cirurgias disabsortivas (bypass) e as pacientes são sempre recomendadas a evitar engravidar dentro de dois anos (período de perda máxima de peso) após a cirurgia de obesidade para evitar uma complicação neurológica como resultado de deficiências (espinha bífida).

Qualquer gravidez após bypass é uma gravidez de risco, embora não apresente risco maior do que a gravidez em uma paciente obesa. É essencial, antes de qualquer paciente engravidar, garantir que o perfil vitamínico esteja normal (folato, mas também vitamina B1 se o vômito for comum), a fim de evitar consequências adversas no progresso da gravidez e no desenvolvimento da criança.³⁴

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença limitante, de proporções mundiais, considerada como uma epidemia, trazendo consigo doenças graves. Das formas encontradas de tratamento para

a obesidade, a cirurgia bariátrica é a de maior eficácia para a obesidade grau III; no entanto, acarreta riscos substanciais, incluindo complicações relacionadas ao procedimento, má absorção e distúrbios hormonais.

Além disso, os pacientes devem estar cientes dos múltiplos riscos e da necessidade de avaliação e acompanhamento periódicos por médicos especializados. Instruções dietéticas e suplementos vitamínicos e minerais devem ser iniciados precocemente para evitar maiores consequências. A avaliação pré-operatória e o acompanhamento regular no pós-operatório por um endocrinologista ou internista especializado em obesidade são cruciais.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Health Topics; 2022 [citado 26 maio 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.
2. Loss AB, Souza AA, Pitombo CA, Milcent M, Madureira FA. Avaliação da síndrome de dumping em pacientes obesos mórbidos submetidos à operação de bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Out 2009; 36(5): 413-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-69912009000500009>.
3. [Costa AC, Ivo ML, Cantero WD, Tognini JR. Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica. Acta Paulista de Enfermagem. Fevereiro 2009; 22\(1\):55-9. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s0103-21002009000100009.](#)
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada; 21 out 2020. Disponível em: <https://censos.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019.html>.
5. Chaves YS, Destefani AC. Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento da Síndrome de Dumping e sua relação com a Cirurgia Bariátrica. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) [online]. 2016, v. 29, n. Suppl 1 [citado 6 Novembro 2022], p. 116-119. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600S10028>.
6. van Furth AM, de Heide LJM, Emous M, Veeger N, van Beek AP. Dumping Syndrome and Postbariatric Hypoglycemia: Supporting Evidence for a Common Etiology. Surgery for Obesity and Related Diseases [Internet]. 2021 [citado 26 maio 2022]; 17(11):1912-1918. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.05.020>.
7. de Carvalho LV, Nogueira GMB, Neto J de O, Limaverde PT. Intolerância alimentar no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica em um hospital público de Fortaleza - CE. Varia Scientia – Ciências da Saúde [Internet]. 2018 [citado 26 maio 2022]; 4(1): 29-3. Disponível em: <https://doi.org/10.48075/vscs.v4il.19541>.
8. Faria SL, Faria OP, Cardeal M de A. Comparação da perda de peso, alimentar e frequência de vômitos e vômitos entre pacientes do bypass em Y-de-Roux com e sem colocação de contenção. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [Internet]. 2014 [citado 26 maio 2022]; 27 (Supl. 1): 43-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201400s100011>.
9. [Bettini S, Belligoli A, Fabris R, Busetto L. Diet approach before and after bariatric surgery. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders \[Internet\]. 31 jul 2020; 21\(3\):297-306.](#)

- Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09571-8>.
10. [Hainer V, Tsigos C, Toplak H, Micic D. Comment on the Paper by Uerlich et al: Obesity Management in Europe: Current Status and Objectives for the Future. Obesity Facts \[Internet\]. 1 jan 2017; 9\(6\):273-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000452249>.](#)
 11. Barros, LM *et al.* Qualidade de vida entre obesos mórbidos e pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 312-21, 2015. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/index.php/fen/article/view/27367>.
 12. Alves Carvalho D, Borges de Oliveira S, Rodrigues Suriani T, Delevedove M, Alves de Meneses Delevedove A. Cirurgia bariátrica: aspectos gerais, técnicas e condutas do pré ao pós-operatório. Goiânia: SBCSaúde; 2021. História da Cirurgia Bariátrica e Técnicas Cirúrgicas; p. 4-12.
 13. Gregorio, VD *et al.* The alcohol consumption is amended after bariatric surgery? An integrative review. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2016, v. 29, nº 1, p. 111-115. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600S10027>.
 14. Kassir R *et al.* Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. International journal of surgery (London, England) vol. 27 (2016): 77-81. Disponível em: doi:10.1016/j.ijssu.2016.01.067.
 15. SBCBM [Internet]. Cirurgia Bariátrica - Técnicas Cirúrgicas - SBCBM; 5 out 2017 [citado 14 jul 2022]. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>.
 16. Burgos, AM, Braghetto, I., Csendes, A. *et al.* Vazamento gástrico após gastrectomia vertical laparoscópica para obesidade. OBES SURG, vol. 19, p. 1672–1677 (2009). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9884-9>.
 17. Carneiro J.R.I, Macedo R.G.A, Da Silveira V.G. Thyrotoxicosis after Gastric Bypass. Obesity Surgery, vol 14, p. 699–701 (2004). Disponível em: <https://doi.org/10.1381/096089204323093525>.
 18. Westling, A., Gustavsson, S. Bypass gástrico laparoscópico vs aberto Roux-en-Y: um estudo randomizado prospectivo. OBES SURG, vol. 11, p. 284-292 (2001). Disponível em: <https://doi.org/10.1381/096089201321336610>.
 19. Luján JA, Hernandez Q, Frutos MD, Valero G, Cuenca JR, Parrilla P. Laparoscopic gastric bypass in the treatment of morbid obesity. Preliminary results of a new technique. *Surg Endosc.* 2002; 16 (12): 1658-1662. Disponível em: doi.org/10.1007/s00464-002-9035-z.
 20. Hamilton, EC *et al.* Clinical predictors of leak after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc.* 2003; 17(5):679-684. Disponível em: doi.org/10.1007/s00464-002-8819-5.
 21. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Annals of Surgery.* 2000; 232(4):515-529. Disponível em: doi:10.1097/00000658-200010000-00007.
 22. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, *et al.* Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Annals of Surgery.* 2001;234(3):279-291. Disponível em: doi:10.1097/00000658-200109000-00002.
 23. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg.* 2000; 10(3): 233-239. Disponível em: doi:

- 10.1381/096089200321643511.
24. Sakran N, Assalia A, Keidar A, Goitein D. Gastrobronchial Fistula as a Complication of Bariatric Surgery: A Series of 6 Cases. *Obesity Facts*. 2012; 5(4):538-45. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000342012>.
 25. van Rutte PW, Aarts EO, Smulders JF, Nienhuijs SW. Nutrient Deficiencies Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 7 abr 2014;24(10):1639-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1225-y>.
 26. Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Julho 2014; 10(4):589-97. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.12.005>.
 27. Obinwanne KM, Fredrickson KA, Mathiason MA, Kallies KJ, Farnen JP, Kothari SN. Incidence, Treatment, and Outcomes of Iron Deficiency after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: A 10-Year Analysis. *Journal of the American College of Surgeons* [Internet]. Fev 2014; 218(2):246-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.023>.
 28. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of Gallstone Formation in Morbidly Obese Patients Undergoing Rapid Weight Loss: Results of a Randomized Controlled Pilot Study. *Journal of Surgical Research*. Jan 2002; 102(1):50-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6322>.
 29. Rasmussen JJ, Fuller W, Ali MR. Marginal ulceration after laparoscopic gastric bypass: an analysis of predisposing factors in 260 patients. *Surgical Endoscopy*. 19 maio 2007; 21(7):1090-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9285-x>.
 30. Sacks BC, Mattar SG, Qureshi FG, Eid GM, Collins JL, Barinas-Mitchell EJ, Schauer PR, Ramanathan RC. Incidence of marginal ulcers and the use of absorbable anastomotic sutures in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Jan 2006; 2(1):11-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2005.10.013>.
 31. Zurita MV LC, Tabari M, Hong D. Laparoscopic conversion of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass to laparoscopic sleeve gastrectomy for intractable dumping syndrome and excessive weight loss. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Mar 2013; 9(2):e34-e37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.11.003>.
 32. Podnos YD. Complications After Laparoscopic Gastric Bypass. *Archives of Surgery* [Internet]. 1 set 2003; 138(9):957. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.9.957>.
 33. Saab RO, El Khoury MI, Jabbour RA. Wernicke encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass and hyperemesis gravidarum. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Nov 2013; 9(6):e105-e107. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.05.002>.
 34. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Krieg EF, Rogers AM, Haluck RS, Cooney RN. Effects of Gastric Bypass Surgery on Female Reproductive Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 dez 2012; 97(12):4540-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2205>.

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE EM PACIENTES HIV+

MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV+ PATIENT

Munique Maia¹, Marcel Vasconcellos²

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO; ²Professor da Faculdade de Medicina do UNIFESO.
Correspondência: tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A tuberculose (TB) é uma das dez principais causas de morte no mundo e a maior causa de mortalidade entre as doenças infecciosas, sendo frequente em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ambas as doenças apresentam um difícil controle e adesão, haja vista a complexidade do tratamento e dos efeitos colaterais, causando não raramente, a drogaresistência. **Objetivos:** Realizar uma atualização sobre a Tuberculose Multirresistente em pacientes HIV+. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio da busca de artigos nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, sem restrição de data ou idioma, e com texto completo disponível. **Resultados:** A busca resultou em 528 artigos. A partir da leitura dos títulos e resumos foram excluídas 503 publicações (95,26%), por não apresentarem conteúdo compatível com o tema, ou por serem duplicadas. Ao final, selecionou-se 26 artigos (4,73%). **Conclusões:** A terapia antirretroviral (TARV) mostra-se crucial para o controle de ambas as infecções, devendo-se ter como meta um pronto diagnóstico e tratamento precoce, objetivando assim, a redução da mortalidade.

Descritores: Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Multirresistente, Epidemiologia, HIV.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is one of the ten leading causes of death in the world and the leading cause of mortality among infectious diseases, being frequent in carriers of the human immunodeficiency virus (HIV). Both diseases are difficult to control and adhere to, given the complexity of the treatment and the side effects, not infrequently causing drug resistance. **Aims:** To carry out an update on Multidrug-resistant Tuberculosis in HIV+ patients. **Methods:** This is an integrative review carried out by searching for articles in the databases of MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), BVS (Virtual Health Library), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literature Latin America and the Caribbean in Health Sciences) and Google Scholar, without date or language restriction, and with full text available. **Results:** The search resulted in 528 articles. After reading the titles and abstracts,

503 publications (95.26%) were excluded because they did not present content compatible with the theme, or because they were duplicates. In the end, 25 articles (4.73%) were selected.

Conclusions: Antiretroviral therapy (ART) is crucial for the control of both infections, and prompt diagnosis and early treatment should be aimed at, thus aiming at reducing mortality.

Keywords: *Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Multidrug-resistant, Epidemiology, HIV.*

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença de caráter mundial, que acomete milhares de pessoas todos os anos. É uma das doenças mais antigas do mundo. Segundo a Fundação Oswaldo Cruz, estima-se em 5.000 a.C. a data do esqueleto mais antigo já encontrado com lesões ósseas compatíveis com a doença¹.

De acordo com o Boletim Epidemiológico, no ano de 2020 foram notificados cerca de 9,9 milhões de casos de tuberculose no mundo, sendo responsável por 1,3 milhões de óbitos². Embora a taxa de mortalidade seja elevada, a doença possui tratamento, por meio de medicamentos administrados pelo período de 6 meses a 1 ano. No entanto, a adesão ao tratamento é baixa, tendo em vista a falta de compreensão do paciente e de seus familiares sobre a doença, alcoolismo, resposta demorada ao tratamento, efeitos colaterais dos medicamentos, entre outros. Como resultado, a doença evolui para a tuberculose multirresistente³.

Devido à sua gravidade e ao número de pessoas acometidas, a tuberculose é considerada um problema de saúde pública, devido a sua associação com problemas estruturais da sociedade, como a condição socioeconômica. A doença pode se agravar em pacientes acometidos pelo HIV. Numa pesquisa realizada no Estado de Alagoas, entre o ano de 2001 e 2016, a maioria dos pacientes com coinfeção TB-HIV no estado, eram do sexo masculino, em idade economicamente produtiva, com baixa escolaridade e de cor negra⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2016), cerca de 1,8 milhão de pessoas, entre homens, mulheres e crianças, vieram a óbito em decorrência da tuberculose no ano de 2015, sendo que destas, 400 mil pessoas eram HIV+.

Segundo Oliveira *et al.* (2004)⁵:

“Na maioria dos países desenvolvidos, o ressurgimento da tuberculose tem sido atribuído à infecção pelo HIV, ao aumento da pobreza da imigração, à desestruturação dos programas de controle e à baixa aderência ao tratamento. Esse reaparecimento, acompanhado da ascensão da resistência às drogas, agrava a situação.

Ainda segundo dados do Boletim Epidemiológico de 2022, o tratamento em pessoas com coinfeção de tuberculose e HIV, requer uma estratégia para manter o paciente vinculado à rede de atenção, assim como a adesão à Terapia Antirretroviral (TARV), tendo por objetivo diminuir o número de óbitos nesta população².

Nesse contexto, é de extrema importância reconhecer a associação entre a Tuberculose e o

HIV, para que se possa chegar a um diagnóstico correto, iniciando o tratamento mais rapidamente e de forma eficaz.

OBJETIVOS

Objetivo primário:

Realizar uma revisão de literatura sobre a Tuberculose Multirresistente em pacientes HIV+.

Objetivos secundários:

Descrever os principais aspectos da Tuberculose e o que causa sua multirresistência;

Apresentar as principais características do HIV;

MÉTODOS

O presente trabalho utilizou metodologia descritiva, de abordagem qualitativa, cuja base foi a revisão de literatura. O estudo visou dissecar a complexidade de procedimentos, normas, análise de riscos & benefícios e as inúmeras contribuições ao tema, através da busca por publicações indexadas nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis em texto completo, utilizando critérios de inclusão baseados em combinações de palavras-chave, com o intuito de especificar a pesquisa por meio dos descritores: “Tuberculose”, “*Mycobacterium tuberculosis*”, HIV”, “Multirresistente”, “Epidemiologia”.

Foram obtidos 26 artigos, sendo 20 no idioma português, cinco em inglês (sendo quatro deles americanos e um europeu) e um em espanhol. Dez fontes foram utilizadas para descrever a revisão sobre Tuberculose, doze para descrever os aspectos gerais da AIDS e nove para a coinfeção da TB/HIV relacionada a multirresistência dos fármacos. No total, a busca resultou em 528 artigos. A partir da leitura dos títulos e resumos foram excluídas 502 publicações (95,07%), por não apresentarem conteúdo compatível com o tema, ou por serem duplicadas. Ao final, selecionou-se 26 artigos (4,93%).

Definiu-se revisão da literatura, como o processo de busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento em busca de resposta a uma pergunta específica, e “Literatura” como todo o material relevante que é escrito sobre um tema, incluindo livros, artigos de periódicos, artigos de jornais, registros históricos, relatórios governamentais, teses e dissertações e outros tipos.

REVISÃO DE LITERATURA

Tuberculose (Agente etiológico e prevenção)

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa transmitida pelas vias aéreas, através de gotículas de aerossóis, tendo como seu principal agente etiológico o microorganismo *Mycobacterium Tuberculosis*⁶. A doença afeta mais agressivamente os pulmões, porém também pode atingir outros

órgãos, como rins, meninges e ossos². Seus principais sintomas são emagrecimento acentuado, tosse com ou sem secreção por mais de 3 semanas, febre, cansaço, falta de apetite, palidez e rouquidão³.

Mycobacterium Tuberculosis, muitas vezes conhecido como bacilo de Koch, é o agente causador da tuberculose, uma doença infecciosa que se espalha de pessoa para pessoa por gotículas de aerossol, sendo responsável por 98,5% dos casos⁷. No entanto, também pode ser causada, embora com menos frequência, por outras seis variedades de agentes: *M. bovis*, *M. Africanum* e *M. Microti*, *M. Canettii*, *M. Pinnipedi* e *M. Caprae*^{3,7}.

As espécies *M. Tuberculosis*, *M. Africanum* e *M. Canettii* são patógenos humanos, enquanto *M. Microti* é patógeno de roedores, *M Pinnipedi* infecta focas e leões marinhos, *M. Caprae* infecta ovinos e caprinos e *M. Bovis* possui um espectro maior de espécies hospedeiras, incluindo bovinos e humanos⁷.

Como um patógeno estreptocócico aeróbio intracelular, o bacilo da tuberculose requer oxigênio para se desenvolver e se espalhar. É considerado um parasita intracelular facultativo com virulência variável, pois pode sobreviver e se reproduzir no interior de células fagocitárias⁹. O gênero *Mycobacterium* é o único da família *Mycobacteriaceae*, que compreende mais de 100 espécies e são assim chamadas pois possuem ácidos micólicos em sua parede celular¹⁰, a sua baixa permeabilidade reduz a eficácia da maioria dos antibióticos e facilita a sua sobrevivência nos macrófagos⁷.

Na primo-infecção, ocorre a ativação dos neutrófilos, que são atraídos e substituídos por macrófagos em até uma semana, que buscam erradicar os microrganismos, os quais permanecem íntegros e viáveis como resultado de seu revestimento seroso. As células T atraem e mantêm a população de macrófagos para o foco de infecção pela liberação de linfocinas⁶. Aproximadamente 5 a 10% das vezes, o sistema imunológico falha logo após a primeira infecção por tuberculose¹⁰.

Embora não impeça a infecção e o desenvolvimento da TB pulmonar⁷, a vacina BCG é administrada pelo Programa Nacional de Imunizações, prevenindo a meningoencefalite e disseminações hematogênicas, duas manifestações graves da primeira infecção por *Mycobacterium Tuberculosis*⁶. De acordo com a REBRAM, mais de 90% dos recém-nascidos de todo o globo são vacinados, o manual de ações para o Controle da Tuberculose (2018) informa que a proteção BCG é universal e a recomendação é usualmente realizada nos primeiros dias⁷.

Quando as defesas imunológicas são eficazes e interrompem a infecção inicial, a doença pode se espalhar posteriormente a partir de um foco latente, que é quando começa a reinfeção endógena. Já a reinfeção exógena, surge como resultado de uma nova infecção, quando os mecanismos de defesa do organismo não conseguiram impedir sua progressão⁹.

O método mais eficaz para impedir a propagação da TB é a detecção precoce e o tratamento adequado dos casos existentes, o que destaca a importância de procurar ativamente novos casos por meio da avaliação do contato⁷. A propagação da infecção também pode ser evitada através de melhorias nas condições de vida da população em geral, pois a doença está fortemente ligada à pobreza e à distribuição desigual de renda³.

Tuberculose Multirresistente

Embora a taxa de mortalidade da tuberculose seja elevada, a doença possui tratamento, por meio de medicamentos administrados pelo período de 6 meses a 1 ano tendo como seus medicamentos de primeira linha: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB)⁷. No entanto, a adesão ao tratamento é baixa, tendo em vista fatores como a falta de compreensão do paciente e de seus familiares sobre a doença, alcoolismo, resposta demorada ao tratamento, efeitos colaterais dos medicamentos, entre outros³.

(Tabela 1) Evolução do esquema terapêutico para TB ativa

Ano	Esquemas terapêuticos	Duração (meses)
1944	Estreptomicina	24
1952	Estreptomicina + isoniazida	18
1964	Estreptomicina + isoniazida + ácido paraminossalicílico	18
1965	Estreptomicina + isoniazida + ácido paraminossalicílico 3 meses: isoniazida + ácido paraminossalicílico 6 meses: isoniazida	12
1971	3 meses: estreptomicina + isoniazida + tiacetazona / isoniazida + tiacetazona	12
1979	2 meses: isoniazida + rifampicina + pirazinamida 4 meses: isoniazida + rifampicina	6
2009	2 meses: isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol 4: meses: isoniazida + rifampicina	6

Fonte: Fiocruz, 2008.

O primeiro tratamento eficaz feito com uso de drogas foi desenvolvido na década de 1940, com o uso da estreptomicina e do ácido paraminossalicílico, na década seguinte, o Brasil optou por utilizar isoniazida e estreptomicina, duas vezes por semana. A partir de 1960, diante da resistência bacteriana e do aumento de casos de óbitos por TB, o esquema terapêutico foi padronizado, até chegar ao atual tratamento⁷, como mostra a tabela 1.

A maioria das mortes por tuberculose pode ser evitada com diagnóstico precoce e tratamento adequado, mas o progresso geral na redução de novos casos e mortes é insuficiente para atingir os objetivos globais. Como resultado, a tuberculose continua mantendo sua posição de liderança desfavorável entre as doenças infecciosas que mais levam a óbito no mundo¹¹.

A adesão dos pacientes tornou-se um problema de saúde pública, aumentando a mortalidade e a morbidade dos pacientes em relação à administração irregular de medicamentos para o controle da infecção e piora do quadro do paciente, reduzindo a condição imunológica por doenças oportunistas, como resultado, a doença evoluiu para tuberculose multirresistente¹⁰.

Até pouco tempo, o tratamento da TB-MDR incluía fluoroquinolona (FLQ) e um injetável de segunda linha (amicacina, capreomicina ou canamicina). A importância dessas duas classes de medicamentos na obtenção de um resultado bem-sucedido se reflete na definição de uma

subcategoria de TB-MDR, denominada TB-XDR, ou seja, cepas de TB-MDR também resistentes a FLQ ou injetáveis de segunda linha. Porém, após estudos realizados pela OMS, foi concluído que o tratamento deve conter o esquema mais curto sempre que possível, enfatizando a necessidade de excluir a canamicina e a capreomicina, e substituí-los por amicacina se um injetável de segunda linha ainda for necessário¹².

Pacientes com histórico de tratamento de micropatologias ou interrupção do uso de medicamentos têm maior probabilidade de desenvolver uma forma resistente à doença em decorrência do contato prévio com os medicamentos e sua dose inadequada. Esse uso impróprio de medicamentos pode resultar na seleção de cepas resistentes, tornando o primeiro tratamento ineficaz e auxiliando na colonização e transmissão da forma resistente, diminuindo a probabilidade de novas intervenções¹⁰.

A problemática da multirresistência também está relacionada ao impacto na qualidade de vida e tratamento dos pacientes, apresenta uma mortalidade muito mais elevada, efeitos secundários da medicação mais frequentes e graves, estando ainda associada a custos mais elevados e menor adesão ao tratamento, pelo que são necessárias novas abordagens para prevenir a disseminação das formas multirresistentes e para o tratamento desta doença, principalmente nos países mais pobres¹¹.

As diretrizes atualizadas pela OMS abordam o papel dos regimes de tratamento mais longos e mais curtos e reclassificam os medicamentos usados para compor o regime mais longo (18-20 meses) em 3 grupos (A, B e C). Além da classificação por eficácia ou toxicidade, a escolha dos medicamentos em um esquema também é determinada por fatores como: preferência por agentes orais em relação aos injetáveis; confiabilidade dos métodos DST existentes para medicamentos de segunda linha; padrões e níveis de resistência a drogas da população; história de uso prévio dos medicamentos; tolerabilidade da droga; e potenciais interações medicamentosas¹².

Nas últimas décadas, o tratamento da tuberculose MRD-TB tem sido um desafio, em resumo, devido à sua duração prolongada, toxicidade, custos e resultados insatisfatórios. Após anos de incerteza na busca de tratamentos eficientes contra a TB-MDR, alguns avanços recentes estão fazendo progresso. Ensaio clínico em andamento e planejados ajudarão os profissionais de saúde e os programas nacionais a fornecer regimes de tratamento melhores, mais curtos, mais eficazes e seguros para pessoas com MDR-TB, auxiliando na erradicação desta doença¹².

HIV (Etiologia, prevenção e tratamento)

O vírus da imunodeficiência humana, conhecido popularmente pela sigla em inglês HIV, ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças. As células mais atingidas são os linfócitos T CD4+, onde o DNA dessas células é alterado pelo HIV, que faz cópias através deste meio, e depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção¹³.

Pode ser adquirido através de sexo vaginal, anal e oral sem uso de preservativo, transfusão de sangue contaminado; instrumentos perfurocortantes não estéreis compartilhados e mãe para o filho durante a gravidez, o parto e a amamentação^{13,14}.

Ao contrário do que muitos pensam, o HIV e a AIDS não significam a mesma coisa.

Resumidamente, a incapacidade de proteção do sistema imunológico causada pelo HIV, permite que doenças oportunistas se desenvolvam, neste ponto que o indivíduo desenvolve a AIDS. Porém isso leva um tempo para acontecer desde o momento da contaminação pelo HIV, um paciente soropositivo pode viver anos com o vírus sem desenvolver a doença e ter sinais e sintomas de AIDS¹⁴.

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, da família Retroviridae (retrovírus) e subfamília Lentivirinae. Refere-se à classe de retrovírus citopatogênicos e não oncogênicos que requerem para se multiplicar a enzima transcriptase reversa, que é responsável por transcrever o RNA viral em uma cópia de DNA, podendo assim, se ligar ao genoma do hospedeiro. Todos os membros desta família de retrovírus possuem estrutura genômica semelhante, apresentando homologia em torno de 50%¹⁵.

Caracteriza-se pelo estado de imunodeficiência celular resultante da infecção pelo vírus, na qual se observa redução importante no número de linfócitos CD4 circulantes¹⁶. Após a transmissão do vírus, desenvolve-se uma infecção crônica que evolui por várias fases clínicas, incluindo um longo período assintomático, que culminam na fase sintomática e na SIDA. Este período sintomático vai caracterizar-se pela ocorrência de doenças oportunistas, infecciosas ou neoplásicas, que constituem as principais causas de morbidade e de mortalidade²⁰.

O HIV possui um ciclo vital na célula humana, que de acordo com um artigo extraído da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)¹⁵, consiste em:

1. Ligação de glicoproteínas virais (gp120) ao receptor específico da superfície celular (principalmente linfócitos T-CD4);
2. Fusão do envelope do vírus com a membrana da célula hospedeira;
3. Liberação do “core” do vírus para o citoplasma da célula hospedeira;
4. Transcrição do RNA viral em DNA complementar, dependente da enzima transcriptase reversa;
5. Transporte do DNA complementar para o núcleo da célula, onde pode haver integração no genoma celular (provírus), dependente da enzima integrase, ou a permanência em forma circular, isoladamente;
6. O provírus é reativado, e produz RNA mensageiro viral, indo para o citoplasma da célula;
7. Proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades, por intermédio da enzima protease;
8. As proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais, e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira;
9. O vírion recém-formado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluido extracelular, ou infectar novas células.

Durante todo o curso da infecção há replicação viral persistente e, embora variável em intensidade entre hospedeiros, é muito mais intensa no momento da primo-infecção e no período sintomático. Assim, durante toda a evolução da infecção existe risco de transmissão do vírus. Concomitantemente, há deterioração progressiva da imunidade, com destruição contínua de

linfócitos T CD4+, estimada em 50 a 100 por ano¹⁷.

Até o momento, ainda não existe cura para o HIV, existem vários medicamentos que foram desenvolvidos contra o vírus do e se mostram eficientes no controle dessa replicação, minimizando sua progressão e reduzindo as complicações da doença, fazendo com que os pacientes soropositivos possam ter uma sobrevida maior e melhorar significativamente na sua qualidade de vida, que consistem em medicamentos inibidores da enzima chamada transcriptase reversa são o zidovudina (AZT), DDI e o DDC, e que inibe a enzima protease, causando a reversão da manifestação clínica¹⁸.

As doenças oportunistas causadas pelo HIV vêm diminuindo bastante com o uso das terapias antirretrovirais, fator que tem aumentado a sobrevida das pessoas infectadas pelo vírus. Pelo fato de que o uso da terapia tenha que ser feito corretamente e algumas pessoas não aderem ao tratamento da forma que tem que ser feito, alguns desistem de se tratar com as terapias antirretrovirais e estão novamente propícios às doenças/ infecções oportunistas, colocando a sua vida em risco, visto que pessoas com HIV tem o sistema imunológico comprometido e as células de defesa não conseguem destruir antígenos se invadem o organismo humano¹⁹.

A melhor medida de controle contra a contaminação do vírus HIV é a prevenção. No caso de transmissão por contato sexual é ideal se basear na educação sexual visando o uso de preservativo na prática sexual e diminuindo a quantidade de parceiros, já na transfusão sanguínea ou em elementos do sangue é obrigatoriamente realizado o teste anti-HIV. Os materiais perfurocortantes devem ser manuseados com segurança e descartados em local adequado, aos usuários de drogas injetáveis, deve-se utilizar material individual e descartável, também é necessário um maior controle nos casos de doação de sêmen e de órgãos, sem contar nos cuidados que se deve ter com a mãe portadora do HIV com uso de medicamentos no período gestacional e associado ao parto cesariano¹⁸.

A expressão Prevenção Combinada do HIV está relacionada às medidas profiláticas que atuam em três eixos de intervenção, que incluem prevenção biomédica, comportamental e estrutural. Tais intervenções focam tanto nos aspectos individuais, quanto nos aspectos sociais, culturais, políticos e econômicos que permeiam o combate à IST¹⁸.

Tuberculose Multirresistente em pacientes HIV+

A disseminação da epidemia de HIV é considerada atualmente como um dos principais fatores que influenciam o perfil epidemiológico da tuberculose. Isto se deve ao comprometimento do sistema imunológico dos indivíduos infectados pelo vírus, o que favorece o surgimento de doenças oportunistas, dentre elas a tuberculose. Por outro lado, a coinfeção TB/HIV também é frequentemente relacionada ao desenvolvimento da multirresistência aos tuberculostáticos, o que agrava a situação dos doentes, amplia o tempo necessário para o tratamento e, conseqüentemente, eleva os custos das ações de controle²⁰.

Ambas as infecções compartilham fatores de risco sociodemográficos, com destaque para maior prevalência entre as pessoas com menor grau de escolaridade e renda. Além disso, são consideradas condições crônicas de difícil controle e adesão aos fármacos, em decorrência da complexidade do tratamento e dos efeitos colaterais²¹.

A Terapia Antirretroviral (TARV) reduz significativamente o risco de morbidade e mortalidade por TB. Estudo aponta que o uso adequado da TARV diminui o risco do desenvolvimento da TB em 65,0%, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+. As pessoas em tratamento concomitante das duas doenças podem estar em risco para diminuir a adesão em um ou em ambos os tratamentos. A baixa adesão ao tratamento da TB e do HIV pode levar ao aumento do risco de resistência aos medicamentos, de recaídas, de óbito e, ainda, prolongar a infecciosidade²².

Nas nações mais desenvolvidas, o ressurgimento da tuberculose tem sido atribuído à infecção pelo HIV, ao aumento da pobreza dos imigrantes, à desconstrução de programas de controle e à baixa resposta ao tratamento. Junto a ele vem a ascensão da resistência às drogas, causado pela perda do interesse em muitos problemas não resolvidos de imunidade, profilaxia, terapia e identificação microbiológica da tuberculose, além do descaso com as lições sobre resistência dos microrganismos aos antibióticos²³.

A infecção pelo HIV está fortemente relacionada ao desenvolvimento da multirresistência aos fármacos para tratamento da TB em pessoas com coinfeção, destacando-se a imunossupressão como um dos fatores que influenciam nesse processo. Outro fator relacionado é a desnutrição, causada pela ingestão de baixas calorias, náuseas frequentes, vômitos e diarreia, associada à TARV. Isso pode prejudicar a imunidade do hospedeiro com *Mycobacterium tuberculosis*, mediante diminuição da produção de citocinas, incluindo IFN-g, ou da redução de células T CD4+ e T CD8+, além de estar relacionada às falhas no tratamento de pessoas coinfectadas pela TB/HIV²¹.

Em uma pesquisa, abordou-se um total de 74 pacientes com coinfeção HIV/TB, no hospital público de ensino e referência para diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas, no Estado do Ceará, no período entre setembro de 2012 e janeiro de 2013. O resultado mostrou que, no concernente, à situação ocupacional, observou-se que 40,5% estavam desempregados e 75,7% tinham renda inferior a um salário-mínimo, em relação ao tratamento da TARV, apenas 10 (13,5%) foram classificados com graus de adesão adequada, e 64 (86,5%) apresentaram níveis inadequados²².

Estudos realizados por diferentes autores, datas e regiões

Em um outro estudo realizado, foram analisadas notificações de coinfeção TB-HIV no período de 2001 a 2016 no estado de Alagoas, Brasil. Foram diagnosticados 996 sujeitos com confirmação clínico-laboratorial de coinfeção TB/HIV. Como resultado, observou-se que na utilização da terapia antirretroviral, apenas 5,9% (59) dos pacientes diagnosticados estavam em uso da medicação para o HIV, enquanto 893 (89,7%) das notificações não tinham registro dessa variável. Quanto ao desfecho dos casos, levantou-se que 444 (44,6%) diagnósticos evoluíram para cura, tendo o percentual abaixo da meta de 85% pactuada pela OMS. Foi registrado abandono do tratamento em 173 (17,4%) casos. Houve óbito por TB em 95 (9,5%) investigações⁴.

De acordo com o artigo, onde foi realizado um estudo prospectivo de uma coorte de pacientes atendidos no Hospital de Enfermedades des Infecciosas FJMuñiz, a fim de determinar a utilidade da terapia antirretroviral de alto risco, entre os anos de 1997 e 1999, foi relatado um total de 141 pacientes internados na sala de isolamento para TBMR/HIV, onde 54 pacientes entraram no

protocolo TARV precoce, 74 pacientes faleceram sem se tornar negativa sua baciloscopia, ou outras comorbidades antes do início da TARV, e 14 deixaram o hospital. Ao final do estudo, apenas 33 pacientes sobreviveram por conta do tratamento, e 25 deles apresentavam capacidade de atividade normal com pequenos sinais ou sintomas da doença. Efeitos colaterais foram encontrados em 9 pacientes que forçaram uma mudança no regime terapêutico²⁴.

Em uma pesquisa realizada, foram selecionados 19 artigos, publicados entre os anos de 1992 e 2017, sendo 8 publicados em países europeus, 10 nos Estados Unidos e 1 no continente africano, que respondiam à pergunta “Quais os aspectos associados à drogaresistência em pessoas com coinfeção TB/HIV?”. O estudo foi agrupado em três categorias, delimitadas de acordo com os achados dos estudos: 1. Aspectos clínicos, 2. Aspectos relacionados aos fármacos e 3. Aspectos sociais. O resultado mostrou que, na categoria 1 foi destacado o próprio HIV como fator de desenvolvimento da multirresistência dos fármacos. Na categoria 2 foi destacado o abandono de tratamento como principal fator de desenvolvimento da multirresistência. E na categoria 3 destacaram-se as hospitalizações em locais com pessoas com HIV como principal fator de transmissão de cepas resistentes²¹.

No estudo de Levino e Barbosa, foram incluídos 16 artigos, entre os anos 1980 e 2008, com base na influência do HIV no desenvolvimento da TBMR. O resultado apresentado foi que pacientes do sexo masculino, média de idade de 39 anos e histórico de tratamento anterior à TB, que por si só, são fatores que predispõe ao desenvolvimento da TBMDR. Além disso, o uso de injetáveis e hospitalização de mais de 14 dias também esteve associado, assim como pacientes com baixa contagem de células CD4. Também foram encontrados estudos em que a coinfeção TB/HIV não esteve associada ao desenvolvimento da TBMR²⁰.

Um estudo realizado, que incluía pacientes indivíduos residentes na cidade de Campinas em São Paulo, que faleceram durante o tratamento da TB entre os anos de 1993 e 2000. O resultado apresentado mostrou que no período citado foram notificados 4.680 casos de tuberculose, tendo a razão de 3,8 dos óbitos em pacientes com HIV+. A maioria dos doentes que evoluiu para óbito tinha Aids concomitante (55,1%)⁵.

DISCUSSÃO

Como abordado, observa-se que a TB acompanhada com a comorbidade do vírus da imunodeficiência humana está fortemente relacionada com a multirresistência dos fármacos utilizados no tratamento.

Com isso, aventou-se que desde os primeiros relatos da doença, as classes mais desfavorecidas foram as que obtiveram maior taxa de contaminação²⁰. Corroborando com isso, apresenta-se um estudo onde 75,7% dos 74 pacientes contaminados por TB/HIV abordados pela pesquisa, tinham renda inferior a um salário-mínimo¹⁴. E ainda, de acordo com a SESA¹³, a TB ter ressurgido em países desenvolvidos é atribuída à infecção pelo HIV junto ao aumento da pobreza dos imigrantes.

São descritas três categorias a serem levadas em consideração em relação aos aspectos

associados à drogaresistência em pessoas com coinfeção TB/HIV²¹. Na categoria social, mostra que o principal aspecto é o próprio HIV por conta da baixa imunidade, como também citado por Levino & Barbosa em seu estudo. Já na categoria relacionada aos fármacos, apresenta o abandono do tratamento, como também citado por Pereira e cols.¹⁰ e a Agência Fiocruz².

Ademais, a Agência Fiocruz² mostrou que a adesão ao tratamento de TB é baixa, devido ao custo dos medicamentos, demora do tratamento e efeitos colaterais dos medicamentos, fora outros fatores. Santos e cols²⁸ acrescentou, que a associação com problemas estruturais da sociedade junto a baixa adesão ao tratamento, permite que a doença se agrave em pacientes com HIV. Em decorrência, Santos e cols²⁸ aventou que, por ambas as doenças serem consideradas crônicas e de difícil adesão aos fármacos por conta da complexidade do tratamento e efeitos colaterais, auxiliando a doença a se tornar multirresistente aos fármacos.

Foi citada a redução significativa do risco da morbidade e motilidade da TB com a Terapia Antirretroviral¹⁴, contrapondo Santos e cols.²⁴ os quais mostraram que a TARV pode estar associada a desnutrição por conta de seus efeitos colaterais, prejudicando a imunidade do paciente e contribuindo para o desenvolvimento da multirresistência dos fármacos. Em um estudo, Waisman e cols.²⁵ observaram que 33 dos 141 pacientes infectados por TB/HIV, sobreviveram por conta do tratamento da TARV. O estudo corroborou com Lemos e cols.¹⁴, no que tange o uso adequado da TARV diminuir o risco de desenvolvimento da TB em 65%.

Santos e cols.²², observaram em 44,6% dos pacientes infectados por HIV/TB dos 996 que participaram do estudo, evolução para cura com o tratamento da TARV. Desse modo, mesmo com os efeitos colaterais, a ingestão adequada das medicações é necessária para alcançar melhores condições clínicas e de saúde.

CONCLUSÕES

Em pacientes infectados por TB/HIV, o pronto diagnóstico e o tratamento precoce, além do uso da terapia antirretroviral (TARV), pode atuar no controle da doença e redução de sua mortalidade.

Igualmente importante, as políticas públicas em saúde voltadas para ações de prevenção, identificação, manejo adequado e tratamento da doença, principalmente em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS

1. Rosemberg J. Tuberculose – Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação; Bol. Pneumol. Sanit. v.7 n.2 Rio de Janeiro. Dez. 1999.
2. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância e Saúde - Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde, Número Especial | Mar. 2022.
3. Agência Fiocruz de Notícias, Saúde e Ciência para todos – Doenças no portal Fiocruz – Tuberculose [acesso em 07 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/doenca/tuberculose>.

4. Santos CJ, Rocha TJM, Soares VL. Aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose em pacientes com HIV/AIDS. – Revistas USP – Alagoas. Nov. 2019; 52(3):231-8.
5. Oliveira HB, Marín-Leóna L, Cardoso JC. Perfil de mortalidade de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-Aids. Artigos Originais; Rev. Saúde Pública 38 (4). Ago. 2004.
6. Da Silva MEN, Lima DS, Santos JE, Monteiro ACF, Torquato CMM, Freire VA, Ribeiro DBC, Feitosa ACS e Teixeira AB – Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre agente etiológico e o tratamento; 2018 - 50(3):228-32.
7. Massabni AC, Bonini EH. Tuberculose: História e evolução do tratamento da doença. Revista Brasileira Multidisciplinar. ReBraM. 2019; 22(2), 6-34.
8. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? Int J Tuberc Lung Dis 2000;4(5):395-400.
9. Campos SH. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Curso de tuberculose – aula 2. Pulmão RJ 2006;15(1):29-35.
10. Pereira HC, Oliveira EES, Costa ETT, Franco TC, & Baia VF. A Tuberculose multirresistente associada a administração de fármacos. Revista Multidisciplinar em Saúde; 2021. 2(4), 115.
11. Volpe DPF, Autor FAS, Motta MCS. Tuberculose multirresistente: análise epidemiológica em um hospital de ensino. Rev Fun Care Online.2021. jan./dez. 13:780-783.
12. Pontali E, Raviglione MC, Magliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives – CrossMark – Mini-Review Tuberculosis; Eur Respir Rev 2019; 28: 190035
13. SESA – Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo - O que é HIV [acesso em 15 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/o-que-e-hiv>
14. Pfizer – Qual a diferença entre HIV e AIDS? - PP-UNP-BRA-0350 [acesso em 15 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/qual-diferenca-entrehiveaids#:~:text=Ou%20seja%2C%20a%20diferen%C3%A7a%20entre,HIV%20%E2%80%93%20pode%20variar%20bastante.>
15. “Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento” Unidade de Assistência - Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf.
16. Miranda, AM. Evolução Natural da Infecção por HIV -- Aspectos Clínicos. Rev. Port. Clín. Geral 2003, 19:587-59.
17. Da Rocha MDHA. História social da AIDS no mundo: a vulnerabilidade dos sujeitos - Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.9, n.1, Pub.8, fevereiro 2016.
18. Levi GC, Baldy JLS. AIDS/SIDA -- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: Amato Neto V, Baldy JLS. (Ed.). Doenças Transmissíveis. São Paulo: Sarvier, 1989, p. 143-168.
19. Rodrigues GM, Santos KC, Barbosa V, Siquiera AKA. HIV/AIDS: Tratamento e prevenção - Revista Liberum Acessus. v. 1, n. 1 (2020)
20. Cachay ER, Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. MD, MAS, University of California, San Diego School of Medicine. Medically Reviewed Jan 2021 | Modified Sep 2022.

21. Santana CS, Silva CP e Pereira CA. Principais doenças oportunistas em indivíduos com HIV – Humanidades & tecnologia em revista (FINOM) - ISSN: 1809-1628. Ano XIII, vol. 16- Jan-Dez 2019
22. Levino A, Barbosa EL. análise da coinfeção TB/HIV como fator de desenvolvimento da Tuberculose multidroga resistente: uma revisão sistemática - Rev Pan-Amaz Saude 2013; 4:57-66.
23. Santos VF, Costa AKB, Lima ICV e Galvão MTG. Aspectos associados à drogarresistência em pessoas com Tuberculose/HIV: Revisão integrativa - Acta Paul Enferm. 2020; 33:1-8.
24. Lemos LA, Fiuza MLT, Reis RK, Ferrer AC, Gir E, Galvão MTG. Adherence to antiretrovirals in people coinfectd with the human immunodeficiency virus and tuberculosis. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2691.
25. Waisman JL *et al.* Mejoria pronostica de pacientes com Tuberculose multirresistente associada a enfermedad por HIV/SIDA tratados com terapia antirretroviral de alta eficacia – Medicina (Buenos Aires) - Vol 61 - Nº 6, 2001.

A REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA: SUAS PRINCIPAIS TÉCNICAS E INDICAÇÕES

ASSISTED HUMAN REPRODUCTION: THE MAIN TECHNIQUES AND INDICATION

Talítha D. O. de Campos¹; Helena T. C. Fortunato²

¹Aluna da Graduação 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 infertilidade conjugal acomete 15% dos casais em idade reprodutiva e é quando um casal não obtém uma gestação depois de seis meses a um ano de tentativas a depender da idade da mulher. Existem técnicas da reprodução assistida que auxiliam nos problemas da reprodução, tornando-os melhores. Estas, buscam corrigir falhas identificadas na fertilidade destes casais. **Objetivos:** Discutir sobre as principais técnicas da reprodução humana assistida, além das suas indicações para cada técnica. **Métodos:** O trabalho é uma revisão bibliográfica. Foram selecionadas 21 referências bibliográficas publicadas nos anos de 2012 a 2022, entre artigos, teses, leis, livros e website relacionados ao tema. As buscas foram realizadas em seis bases de dados bibliográficos diferentes, Scielo, PubMed, BVSM, Medline, LILACS, Google Acadêmico associando os seguintes descritores em inglês: (“infertility”, “reproductive rigths”, “pregnancy” infertility”, “assisted reproduction techniques”, “in vitro fertilization”). Incluindo referências relacionadas com a temática do estudo, publicadas na língua inglesa e portuguesa, e excluindo pesquisas em outras línguas, duplicadas, trabalhos patrocinados por empresas privadas farmacêuticas e trabalhos com pequena amostra. **Resultados:** A IUI é uma técnica antiga da RHA. A FIV é um método que retira os óvulos e os espermatozoides gerando, em laboratório, embriões. A TEC é uma técnica nova e com alta taxa de sucesso. **Conclusões:** A Reprodução Humana Assistida ajuda casais ditos inférteis a realizar o sonho de ter um filho, através de técnicas bem sucedidas. As técnicas da RHA estão em constante evolução e tornam-se cada vez mais acessíveis beneficiando um maior número de pessoas.

Descritores: Infertilidade, Direitos Reprodutivos, Gravidez, Técnicas de Reprodução Assistida, Fertilização in vitro.

ABSTRACT

Introduction: Marital infertility affects 15% of couples of reproductive ages and is when a couple does not get a pregnancy after six months to a year of attempts, depending on the woman’s age. There are assisted reproduction techniques that help with reproduction problems, making them better. These seek to correct flaws identified in the fertility of these couples. **Aims:** Discuss the main techniques of assisted human reproduction, in addition to their indications for each

technique. **Methods:** This is a bibliographic review. There was select 21 bibliographical references published in the years 2012 to 2022 among articles, theses, laws, books and website related to the theme. Searches were carried out in six different bibliographic databases, Scielo, PubMed, BVSM, Medline, LILACS, Google Scholar, associating the following descriptors in English: (“infertility”, “reproductive rights”, “pregnancy” infertility”, “assisted reproduction techniques”, “in vitro fertilization”). Including references related to the subject of the study, published in English and Portuguese, and excluding research in other languages, duplicates, works sponsored by private pharmaceutical companies and works with a small sample. **Results:** Intrauterine Insemination is an old RHA technique. In vitro fertilization is a method that removes eggs and sperm and generates embryos in the laboratory. Frozen embryo transfer is a new technique with a high success rate. **Conclusions:** Assisted Human Reproduction helps so-called infertile couples to achieve their dream of having a child through successful techniques. RHA techniques are constantly evolving and are becoming increasingly accessible, benefiting a greater number of people.

Keywords: Infertility, Reproductive Rights, Pregnancy, Assisted Reproduction Techniques, In Vitro Fertilization.

INTRODUÇÃO

A infertilidade acomete diversos casais ao redor do mundo e está relacionada com a dificuldade de gestar um filho. Apresenta uma prevalência de 10 a 15% em indivíduos com idade reprodutiva, logo, um em cada seis casais têm problemas de fertilização.¹ A infertilidade humana é uma questão de saúde no qual pode afetar o casal psicologicamente, e estes podem ansiar pela melhora do quadro.² Desta forma, está relacionada com as tentativas para a fertilização por mais de um ano consecutivo sem nenhum método contraceptivo, além do casal ser sexualmente ativo. A propedêutica pode mudar para seis meses de tentativas de gravidez em mulheres a partir de 35 anos.¹

Com isso, provavelmente cerca de 50% dos casais que tentarem a gestação ficarão grávidos em até três meses, 60% será em seis meses e aproximadamente 85% ficarão grávidos em um ano. E daqueles que não engravidaram no primeiro ano, 92%, conseguirão no segundo ano de tentativa.³

Com a evolução da sociedade, mulheres têm ganhado seu direito e seu espaço no mercado de trabalho e com isso, cada vez mais, os casais têm focado no sucesso da carreira profissional buscando primeiro uma estabilidade financeira e assim, a gestação acaba por muitas vezes sendo postergada.⁴ Conforme Beltrame, nos anos anteriores a 2000 era possível observar que mulheres tinham filhos mais novas, porém diante dos dados atuais, houve uma queda na faixa das mulheres entre 15 a 19 anos e 20 a 24 anos, contudo houve aumento no número de gestantes acima de 30 anos de 27,1% para 31,3%.^{4,5}

Contudo, essa demora da gravidez pode levar a uma dificuldade para engravidar, tendo em vista, que com o passar dos anos, os óvulos das mulheres vão envelhecendo, devido ao envelhecimento ovariano que estará em maior declínio a partir de 35 anos.⁵

Sendo assim, a infertilidade tem como causa o fator masculino, exclusivamente em 40%,

outros 40% feminino e 20% patologia de ambos.⁶

Ademais, existem mais de 50 a 80 milhões de pessoas que podem ter problemas de infertilidade no mundo, de acordo com os dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde. No Brasil, o número de pessoas inférteis pode chegar a cerca de 8 milhões.⁷

Por este aumento expressivo de pessoas inférteis no mundo, surgiu a Reprodução Humana Assistida (RHA) que é um termo usado para representar o conjunto de técnicas que são utilizadas para o tratamento da infertilidade associadas com métodos e tecnologias, em conjunto com médicos para que haja o manejo de pelo menos um dos gametas.⁸ A reprodução assistida poderá ser indicada em caso de obstrução ou aderências nas tubas uterinas, baixa reserva ovariana, infertilidade masculina ou feminina, casais homoafetivos, infertilidade sem causa aparente.⁹

As principais técnicas da RHA que serão abordadas neste presente estudo são: transferência de embrião congelado, fertilização *in vitro* e a inseminação intrauterina. Podendo, assim dizer que o presente estudo é relevante para trazer informações relacionadas a esses métodos e as indicações dos mesmos.

OBJETIVO

Discutir sobre as principais técnicas da reprodução humana assistida, além de compreender as indicações para cada uma delas.

METÓDOS

A metodologia de escolha foi a revisão bibliográfica, sendo realizada uma pesquisa qualitativa e exploratória, baseada em referências bibliográficas publicadas nos anos de 2012 a 2022, sendo selecionadas e analisadas 21 referências publicadas, entre artigos, teses, leis, livros e website relacionados ao tema. As buscas foram realizadas em seis bases de dados bibliográficos diferentes – Scielo, PubMed, BVSM, Medline, LILACS, Google Acadêmico associando os seguintes descritores em inglês: (“*infertility*”, “*reproductive rights*”, “*pregnancy*” *infertility*”, “*assisted reproduction techniques*”, “*in vitro fertilization*”). Os critérios de inclusão estão relacionados com a temática do estudo, referências publicadas na língua inglesa e portuguesa, sendo excluídas pesquisas duplicadas, publicações em outras línguas, trabalhos patrocinados por empresas privadas farmacêuticas e trabalhos com número de amostra pequena.

DISCUSSÃO

A RHA foi observada na Idade Média no ano de 1300, de acordo com relatos foram feitas tentativas de reprodução artificial em animais, sendo uma técnica primitiva e com erros. Com a evolução dos estudos, ao final do século 18, um médico pesquisador inglês, realizou testes importantes e conseguiu obter resultados que colaborassem com o estudo através da inseminação de sêmen no útero em seres humanos. Porém, não houve um número expressivo de positivos tendo em vista a não precisão da técnica na época.⁸ A partir de 1959 foram obtidos os primeiros

sucessos da FIV através dos experimentos com coelhos e com isso, diversos cientistas dos anos 60 começaram a trabalhar com os animais de laboratórios a fim de conseguir sucesso em suas pesquisas a partir da coleta de espermatozoides, obtenção de óvulos maduros, fertilização in vitro, cultura do embrião, transferência do embrião para a mãe com a mesma carga genética ou uma outra, através da gravidez por substituição.¹⁰

Dessa forma, nos anos de 1960 a 1970 foi possível verificar que o insucesso da fertilização in vitro e da transferência de embriões em humanos estava relacionada a coleta de óvulos, pois não estavam maduros suficientes para serem fertilizados. Em 1978, teve o avanço da reprodução humana devido ao nascimento de Louise, a primeira bebê de proveta, através da fertilização in vitro utilizando espermatozoides congelados.¹¹ No Brasil, o primeiro bebê fertilizado em laboratório, nasceu no ano de 1984.⁸ A coleta dos óvulos foi um grande avanço dentro RHA devido ao aumento da chance de gestação, pois conseqüentemente aumentava o número de embriões produzidos. As estimulações ovarianas podem ser realizadas através de fármacos como o citrato de clomifeno (CC), HCG, gonadotrofinas hipofisárias como FSH, hormônio luteinizante (LH), análogos agonistas ou antagonistas de liberação de GnRH, hormônio do crescimento (Gh). Entretanto, com essa estimulação dos folículos, existe risco de gestação múltipla devido a esse ciclo de estimulação, além de possível, hiperestimulação ovariana.¹¹

As técnicas de reprodução assistidas podem ser subdivididas em intracorpórea que permitirá que seja feita a fecundação no interior do útero e a extracorpórea na qual a fecundação ocorrerá fora do corpo humano. Entretanto, ela também pode ser dividida em homóloga na qual são utilizados gametas do casal ou heterólogas no qual podem ser utilizados apenas um dos gametas do casal ou ambos os gametas podem ter vindo de doação.¹²

Diante disso, é de suma importância ter conhecimento sobre o processo de inseminação de forma clara. Nesse processo, são utilizados os principais gametas feminino e masculino. O óvulo é importante para a RHA, sendo este, um óvulo que não há vitelo espelhado pelo citoplasma, já o espermatozoide é composto por cabeça, colo, cauda. Na cabeça, há o acrossomo que é composto pela união do complexo de Golgi da espermátide, além de conter enzimas líticas que estão interligadas com o processo de fecundação. Existe, além do acrossomo, na cabeça, há o núcleo, no qual está contido o material genético masculino. Abaixo do núcleo, há uma região chamada de o colo que é composto por mitocôndrias que vão auxiliar também no movimento dos flagelos, e assim, na cauda há o flagelo que têm a função de locomoção do espermatozoide.¹²

INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA(IIU):

A IIU pode ser caracterizada como uma técnica utilizada para o tratamento da infertilidade, sendo considerada uma das mais antigas técnicas de reprodução humana assistida. Pode ser indicada para casais com infertilidade de fator masculino e feminino, além de casais homoafetivos, principalmente do sexo feminino.¹³ A IIU é um método de escolha de tratamento em pacientes que possuem disfunção ovulatória, diminuição da fertilidade, infertilidade de causas não aparentes, dificuldades nas relações sexuais, fator masculino podendo ser leve a moderado, fator cervical, além da endometriose.¹⁴

A técnica pode ser realizada quando a mulher se encontra no período ovulatório. Sendo

assim, a IIU é feita através da coleta do sêmen masculino, este será analisado e preparado no laboratório e após a preparação, será inserido no interior do útero da mulher com o auxílio de um catéter específico.¹⁵ O método corresponde em inserir no útero os espermatozoides escolhidos no laboratório, podendo estes serem doados ou não, utilizando um catéter sem a necessidade da utilização de anestesia ou internação. Sendo assim, casais homoafetivos do sexo feminino, podem optar por esse método, pois podem utilizar o óvulo da parceira e a outra poderá prosseguir com a gestação, necessitando apenas de um banco de doação de sêmen.¹⁵

Entretanto, como foi dito anteriormente, a técnica só poderá ser realizada quando a paciente se encontrar no período ovulatório, e assim, há uma indução da ovulação para posteriormente ser realizada a IIU. O tratamento é considerado simples e com baixos índices de complicações. Quando indicada de forma correta, a chance de sucesso pode ser satisfatória sendo de aproximadamente de 20 % a cada ciclo.¹⁶

Desta forma, o tratamento é dividido em três principais etapas: a primeira etapa consiste na estimulação ovariana, que têm um papel importante para a excelência do tratamento de IIU. Com isso, o principal objetivo desta etapa é estimular mais de um óvulo, podendo ser até três no máximo.^{8,16} Todavia, é utilizado medicamentos que induzem a ovulação, além de exames de ultrassom para acompanhar o desenvolvimento folicular, para que assim haja um aumento considerável na taxa de sucesso da inseminação.¹¹

A indução ovulatória pode ser feita através de fármacos injetáveis ou orais, podendo ser associados ou isolados, que ao final têm o mesmo objetivo principal, de induzir o desenvolvimento de múltiplos folículos, elevando as chances de eficácia do tratamento. Os principais esquemas para a indução são o citrato de clomifeno utilizado na dose de 50 a 150 mg por dia durante cinco dias, devendo ser iniciado entre o segundo e o quinto dia do ciclo. Em relação as vantagens e desvantagens, o citrato é de baixo custo e além de ser utilizado por via oral, entretanto têm ação antiestrogênica no útero podendo levar ao confronto do estrógeno no endométrio e no muco cervical.^{11,16} O tamoxifeno é um fármaco que vai modular o receptor seletivo de estrógeno, havendo ação tanto agonista quanto antagonista. Têm ação equivalente ao citrato de clomifeno, porém não prejudica o endométrio e nem o muco cervical, contudo, não é muito utilizado na prática, pois pode influenciar diretamente na qualidade de vida da mulher através da irregularidade menstrual, fogachos, câimbras, dores musculares, alteração de secreção vaginal. A dose recomendada é de 20 a 60 mg por dia durante cinco dias devendo ser iniciado entre o segundo e o quinto.^{11,16}

Falando do inibidor da aromatase, há a Anastrozole e Letrozole, ambos possuem resposta monofolicular. Pode ser utilizado como opção em pacientes que são resistentes ao uso do citrato de clomifeno ou então, que apresentem endométrio fino menor que sete milímetros. A dose ideal é de 5 mg por dia de Letrozole ou 2 mg por dia de Anastrozole por cinco dias, sendo iniciado entre o segundo e o quinto dia do ciclo.^{11,16} Além dos medicamentos orais, existe a opção das gonadotrofinas injetáveis nas quais tem derivação de urina de mulheres em menopausa, como por exemplo: o FSH isolado ou com LH ou também FSH recombinante. O custo é mais elevado se comparado aos fármacos orais, além do uso ser subcutâneo. Entretanto, têm mais chance de sucesso na taxa de crescimento folicular. A dose recomendada é de 75 unidades em dias alternados,

ou pode ser diário, iniciado entre o segundo e terceiro dia do ciclo.^{11,16}

Os esquemas mistos, também são opções de tratamento para indução ovulatória, porém é importante analisar os ovários através de ultrassonografia transvaginal, além de observar existência de cistos, quantificar a reserva ovariana e observar o endométrio. Contudo, se a paciente possuir mais de três a quatro folículos maiores que 16 milímetros, o ciclo deverá ser suspenso e ser estimulada a ter relações sexuais com preservativo, pois haverá risco de gestação múltipla.^{9,11}

Sendo assim, a estimulação/crescimento dos folículos ovarianos deve controlada pela ultrassonografia de forma periódica, a fim de obter controle sobre o crescimento dos folículos e depois chegar ao resultado positivo de gestação. Atingindo o amadurecimento do folículo, uma injeção de hormônio da gonadotrofina coriônica deve ser aplicada pois auxiliará na liberação do óvulo. Essa injeção tem ação semelhante ao LH. Portanto, a continuação do processo da inseminação poderá ocorrer a partir de 36 horas depois.^{9,16}

Na segunda etapa, ocorre a capacitação do espermatozóide. Esta etapa consiste na preparação do espermatozóide no laboratório através de técnicas indicadas de capacitação. A técnica swim-up ou também conhecida como migração ascendente, é uma das mais utilizadas para captar o sêmen. Dessa forma, os melhores espermatozóides vão se desprender do fundo do tubo de ensaio e vão nadar para a superfície e depois de um tempo, serão retirados os espermatozóides sobrenadantes que serão considerados com excelente motilidade.^{8,16} O principal objetivo desta técnica é fazer com que haja eliminação dos espermatozóides que morreram no processo, além daqueles que não se movimentam, dos que não tem boa motilidade, inclusive, a eliminação dos restos celulares com a intenção de obter um melhor número de concentrado espermatozóides que são de excelente qualidade para aumentar ainda mais a chance de fecundação.^{8,16}

Todavia, somente na terceira etapa que será feita a inseminação que é o nome dado processo da inserção do catéter com os espermatozóides que foram analisados e selecionados no laboratório dentro útero da paciente receptora. Sendo assim, após do procedimento, a mulher deve ficar em repouso por cerca de trinta minutos, e após a alta poderá voltar a vida normal, podendo manter as relações sexuais, inclusive, se for de vontade, no próprio dia da inseminação.¹⁶

Habitualmente, não é indicado que este procedimento seja realizado mais de três vezes. Caso não tenha sido efetivo, poderá ser indicado a utilização de outro método como por exemplo: a fertilização in vitro. Mesmo a inseminação intrauterina sendo considerada um método eficaz e com bons resultados no tratamento da infertilidade, a sua taxa de sucesso começa a diminuir após tentativas sem sucesso, podendo ser restringida a três ou a quatro ciclos.^{8,16}

FERTILIZAÇÃO IN VITRO (FIV):

A fertilização in vitro (FIV) é um método da reprodução humana assistida que consiste na retirada dos óvulos da mulher e dos espermatozóides do homem, e todos estes gametas serão trabalhados em laboratório com o objetivo de obter embriões de boa a excelente qualidade. Após os embriões serem formados, eles são transferidos para o útero da mulher para que assim consigam desenvolver-se e de fato, progredir a gestação. A FIV pode ser indicada em caso de esterilidade tubária bilateral feminina ou obstrução das tubas uterinas, além de infertilidade sem causa aparente ou também por todas as causas que não houveram resposta através de outros tipos de tratamento,

entretanto a principal indicação para é a obstrução trompas uterinas. Pode ser a melhor opção de tratamento para casais homoafetivos do sexo masculino.^{8,9}

O casal pode originar embriões de excelente qualidade em laboratório, e estes posteriormente serão colocados no útero de outra mulher, ou até mesmo receberem doação de espermatozóides, e estes serem trabalhados em laboratório com o óvulo da paciente e ao fim do processo ser inserido o embrião no útero da paciente. Além da infertilidade feminina, a FIV também está indicada para casos de infertilidade masculina, como por exemplo a azoospermia que é a diminuição da produção de espermatozoides.¹⁷

A taxa de sucesso da FIV tem uma variação de 20% a 68%, pois a eficácia do método está correlacionada a alguns fatores importantes, como: a idade da mulher que será submetida ao procedimento, qualidade do embrião que será obtido através do tratamento, além da qualidade dos gametas e a boa receptividade do endométrio da mulher.¹⁸

Neste método, é feita a coleta dos gametas tanto feminino quanto masculino (espermatozóide e o óvulo) e desta forma, em laboratório, o espermatozóide será inserido em uma placa, chamada Petri, junto com o óvulo, e em seguida, a fertilização irá ocorrer de forma natural, entretanto no laboratório.^{8,9}

Os óvulos que foram fertilizados e se tornaram embriões poderão ser transferidos para o útero com o objetivo de haver a gravidez. Como falado anteriormente, o sucesso do método engloba vários fatores, como a idade da mulher, qualidade dos embriões, causa da infertilidade, entre outros.¹⁸

A FIV é feita através de etapas que consistem na indução da ovulação para que assim haja a estimulação dos folículos, monitorização do crescimento folicular através dos exames de ultrassonografia transvaginal, além da coleta dos gametas feminino e masculino, a inseminação in vitro, formação do embrião, preparação do endométrio para ser receptivo ao embrião, transferência do embrião para o útero, além da manutenção da fase lútea e depois, o final tendo o sonhado diagnóstico da gestação.^{8,9} A estimulação dos ovários é uma etapa muito importante na FIV, por isso, é a primeira parte do processo. Essa indução do crescimento dos óvulos é feita através de medicamentos com dosagens ideais para cada paciente para que haja o crescimento e maturação de maior número possível de óvulos.¹⁹ Esse crescimento folicular será acompanhado pelo ultrassom transvaginal e é importante, pois pode haver uma superestimulação fazendo com que essa fase seja interrompida até voltar à normalidade. Esse crescimento dos folículos pode levar em média de dez a vinte dias para que ocorra a produção ideal da qualidade e quantidade óvulos.^{8,19}

Diante disso, a coleta dos gametas pode ser feita em ambiente ambulatorial, sendo assim, nas clínicas de RHA levando cerca de quinze minutos a aspiração folicular. A escolha do ambiente ambulatorial é importante até pela saúde mental da paciente, pois normalmente é feita de forma mais atenciosa, exclusiva, diminuindo o estresse e ansiedade de todo o processo do tratamento, além de poder ser feito de forma sigilosa.¹⁹ Os óvulos são encontrados dentro dos folículos ovarianos. Sendo assim, essa coleta será feita por uma agulha fina e ela será acoplada ao aparelho de ultrassom, e será introduzida na vagina da paciente, chegando ao ovário e alcançando o folículo e assim, começando a aspiração de todo material. Todo material obtido será colocado nas placas

para que possa ser analisado e a quantidade de óvulos aspirados possam ser contados.^{16,19}

No caso da coleta dos gametas masculinos, ela é realizada pela ejaculação do sêmen masculino após a masturbação, entretanto quando existe a probabilidade de causa de infertilidade masculina, como a azoospermia, que é quando o homem não tem espermatozóides no sêmen ejaculado, estes devem ser retirados diretamente dos testículos ou também dos epidídimos.¹⁶ A técnica da coleta é feita por uma aspiração dos espermatozoides que irão diretamente para os túbulos logo após os testículos, sendo importante a utilização de uma agulha fina para todo o processo. O conteúdo da coleta deverá ser entregue ao embriologista que irá analisar essa amostra. Quando não são observados espermatozóides na amostra, será feita uma biópsia do testículo com o objetivo encontrar os gametas masculinos.¹⁹

Na fertilização, os óvulos que foram aspirados dos ovários precisam ser identificados e colocados em placas com líquidos já aquecidos e estabilizados a uma temperatura mais próxima do corpo humano, em torno de 37°C por aproximadamente duas a quatro horas. O processo poderá ser feito de duas maneiras, como: um número de suma importância de espermatozóides será colocado nas placas em volta dos óvulos que foram coletados e serão deixados por um período de tempo, aproximadamente horas, em uma incubadora.^{16,19}

Outra forma de ser realizada a fertilização, é através da injeção intracitoplasmática de espermatozóides, que consiste na colocação dos espermatozóides diretamente dentro dos óvulos, entretanto é preciso que os óvulos sejam preparados, sendo assim, as células que estão ao redor deles, precisam ser retiradas com a utilização de enzimas que vão facilitar o processo da fertilização. Este processo é indicado quando não existe quantidade e qualidade necessária ideal de espermatozóides para haver uma fertilização convencional. O óvulo quando é preparado, depois da retirada das células que ficam ao redor deles, existe uma seleção de espermatozóides com boa qualidade, e esta seleção será paralisada e colocada dentro de uma pequena pipeta de ponta fina que facilitará o acesso ao óvulo e a colocação do espermatozóide dentro do mesmo. Com isso, é possível fazer a colocação de apenas um espermatozoide por óvulo.¹⁹ Após esse momento, é necessário notar mudança visual dos óvulos, como a apresentação de dois núcleos no interior, indicando assim, a fertilização.

Ademais, para a transferência do embrião, é necessário que o pré-embrião fique separado e deixado em um líquido, semelhante ao existente nas trompas uterinas e no útero feminino, dentro da incubadora em um tempo de dois a cinco dias para que haja o desenvolvimento e pôr fim a transferências dos embriões ao útero. Os embriões precisam ser analisados diariamente, para que se tenha certeza da continuação do desenvolvimento embrionário. A transferência poderá ser realizada no período do segundo ao quinto dia de desenvolvimento dos embriões, e é feita através de uma cânula fina de plástico que são colocadas na vagina até o útero que é o local onde os embriões serão colocados. O procedimento é feito sem anestesia, sendo indolor, rápido e simples. e há auxílio da ultrassonografia para que haja melhor visualização da cavidade uterina.¹⁹

Portanto, a idade limite de segurança para as futuras candidatas à reprodução humana assistida é de até 50 anos, porém existem exceções que podem ser solicitadas pelos médicos que já acompanham a paciente e sabem do histórico de saúde das mesmas. É importante que estas

pacientes não tenham comorbidades que tenham impactado severamente na infertilidade da mesma, além de terem ciência dos riscos tanto para elas quanto para o futuro descendente.² Sendo assim, pela regra, o número de embriões que podem ser transferidos para o útero depende da idade da paciente. Logo, mulher até 37 anos pode transferir até dois embriões, mulher com mais de 37 anos pode transferir até três embriões. Caso, haja embriões euplóides através do diagnóstico genético, podem ser transferidos até dois, independentemente da idade da mulher. Em caso de ovodoação é usada a idade da doadora no momento da captação dos óvulos.²

Embora a FIV seja um tratamento que pode ajudar diversos casais com diferentes diagnósticos de infertilidade, o seu sucesso pode ser influenciado por fatores que podem diminuir as chances de sucesso de uma gestação. Nos casais homossexuais masculinos, este método é uma opção relevante, devido ao uso do gameta de um dos parceiros e a utilização de óvulos doados através do banco de doação de óvulos, entretanto, neste caso, há a necessidade de um útero de substituição para poder gerar o descendente. Como foi dito anteriormente, a idade dos óvulos da mulher é um dos aspectos mais importantes, pois está diretamente ligada a qualidade e quantidade de óvulos, e estes vão diminuindo sua quantidade ao longo do tempo, sendo necessário um incentivo ao congelamento de óvulos, mesmo quando a mulher não tem ideia se gostaria de gerar um filho ou não, mas de fato, em um período a frente, poderia facilitar o processo, caso a mesma precisasse de uma FIV.^{9,19}

A receptividade do endométrio, como a qualidade do embrião são fatores que também são considerados para que haja eficácia na FIV, além da saúde geral da mulher e do homem, pois influencia diretamente na qualidade dos gametas e no equilíbrio hormonal ligados à fertilidade.^{16,19}

Sendo assim, existem algumas formas de melhorar as chances de sucesso no tratamento da fertilização in vitro, como: cessação do tabagismo, hábito de vida saudável com atividades físicas, menos ingestão de carboidratos, diminuição da ingestão do açúcar, redução do estresse e ansiedade, redução e suspensão do consumo de álcool.¹⁸

TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÃO CONGELADO (TEC):

A transferência de embrião congelado (TEC) é uma técnica relativamente nova e vem obtendo mais espaço por sua alta taxa de sucesso, cerca de 95% dos embriões congelados sobrevivem ao processo de descongelamento. A técnica é indicada para casais com problemas de infertilidade, como os já descritos anteriormente. A vantagem do método é o aumento da taxa de implantação de 90% aproximadamente e como consequência, aumento da taxa de gravidez, além de diminuição de abortamento e menor risco de parto prematuro, menos chance de sangramento na gestação, e menor chance de bebês macrossômicos.^{9,16}

Esta técnica utiliza de todo o processo da fertilização in vitro como já dito anteriormente, porém, no caso da TEC, o processo é realizado com os embriões que foram congelados, sendo assim, quando a paciente estiver apta para receber o embrião, podendo realizar o teste de receptividade do endométrio, o processo será um pouco menos desgastante emocionalmente e fisicamente, se comparado a FIV e provavelmente com uma chance maior de sucesso.^{9,16}

De acordo com a atualização da resolução nº2320/2022 do Conselho Federal de Medicina, o total de embriões que foram gerados em laboratório deve ser avisado aos pacientes e os que se

tornarem excedentes viáveis, não podem ser descartados e devido a isto, os casais optam por congelarem os mesmos através da técnica de vitrificação, podendo assim, serem utilizados mais para frente, caso queiram. Quando o processo está sendo realizado, os pacientes precisam decidir quanto ao destino dos embriões que foram gerados e serão criopreservados, em caso de morte, divórcio e até mesmo se há vontade de doá-los. Todo esse processo precisa ser escrito.²

Em relação a transferência de embriões congelados (TEC), não é preciso a indução ovulatória, nem mesmo o acompanhamento do crescimento folicular, pois todo o procedimento pode ser realizado no ciclo natural da mulher utilizando apenas o preparo do endométrio no útero com a utilização do estradiol oral para receber o embrião e desta forma, o endométrio permanecer receptivo e concomitante, o aumento na taxa de sucesso de gravidez.^{9,16}

Todavia, as formas de criopreservação dos embriões estão ligadas a TEC. Depois da captação dos óvulos e espermatozoides e estes serem fertilizados no laboratório, pode haver indicação para o congelamento dos embriões, devido a diversos fatores, como: preservação da fertilidade do casal, preservação dos embriões para a transferência em um futuro ciclo e também quando há embriões excedentes viáveis em um ciclo de fertilização que poderão ser usados no futuro pelo casal.^{9,16}

Desta maneira, o casal precisa compreender que a manutenção de destes embriões congelados gera um custo, porque eles precisam ficar no mínimo três anos congelados, caso não sejam utilizados antes. A técnica do congelamento embrionário é recente e aumenta ainda mais chance de gestação, em suma, é o congelamento de todos os embriões que foram formados através da fecundação do óvulo com espermatozoide no laboratório para que fosse viável a transferência para o útero materno em um ciclo futuro. Esta técnica é indicada para pacientes que o endométrio não está receptivo sendo assim, havendo maior probabilidade de falha na implantação, consequentemente, fracasso da gravidez.^{9,16} Para que haja a transferência de embriões congelados, estes serão gerados, descongelados e inseridos no útero.

Ademais, como dito, para que haja maior sucesso na implantação poderá ser realizado o teste de receptividade endometrial (ERA) que consegue analisar a janela de implantação e auxiliará com os dados que serão importantes para que seja determinado o momento mais oportuno para a transferência embrionária. Depois da implantação do embrião no útero, o teste de gravidez poderá ser realizado após dez a doze dias da transferência. A taxa de sucesso de gravidez pós transferência de embriões congelados é semelhante a FIV com transferência de embriões a fresco, sendo de aproximadamente de 40%.^{13,16}

ATUALIZAÇÕES NA REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA:

Com o passar dos anos, as técnicas da RHA têm sido aprimoradas para que haja chance de sucesso no tratamento. Técnicas como diagnóstico pré-implantacional foram desenvolvidas e são utilizadas, hoje em dia, com o objetivo de implantar embriões que não apresentem alterações cromossômicas ou genéticas. Além disso, foram criadas incubadoras trigas, na qual os gases são controlados de forma eletrônica para que tenha um equilíbrio da quantidade de CO₂, O₂ e N₂, com o intuito de melhorar a qualidade dos embriões e reduzir o stress celular que é causado pelo desenvolvimento dos mesmos no laboratório.²⁰

Dessa forma, há uma tecnologia utilizada rotineiramente no laboratório, chamada de eclosão assistida, que é um laser colocado no micromanipulador com o objetivo de abrir a zona pelúcida do embrião, melhorando a saída e a implantação no útero. Além, de ser usado também, para fazer retirada da célula que será analisada no diagnóstico pré-implantacional.²⁰

Um ponto importante é que as técnicas de seleção também foram aprimoradas e atualizadas, como por exemplo, a PICSI, uma técnica variante da injeção intracitoplasmática que simula uma barreira natural importante no processo seletivo da fertilização. Nela, há uma seleção que ocorrerá nos espermatozóides que se ligam *in vitro* a um componente que está presente na camada externa do óvulo. Normalmente, os espermatozóides que são selecionados pela PICSI são maduros, danificam menos o DNA e tem menos alterações genéticas.²⁰

Diante disso, como falado anteriormente, existe a possibilidade da criopreservação, um método de congelamento de óvulos ou embriões, podendo ser de forma lenta ou rápida. A rápida, também conhecida como vitrificação, é uma evolução dentro da criopreservação. Está técnica aprimorou o congelamento de óvulo, fazendo com que deixasse de ser uma técnica apenas experimental e se tornasse uma técnica que apresentasse melhores resultados no processo da RHA, como discutido anteriormente na TEC.²⁰

Outra inovação importante encontrada nos laboratórios de RHA é o Time-Lapse, um sistema que permite a observação continuada dos embriões dentro das incubadoras trigas, através de câmeras que são instaladas e capturam imagens do embrião, mostrando os momentos exatos da divisão celular, além da multinucleação ou até mesmo, fragmentação. Essa inovação faz com que tenha diminuição do impacto da variação de temperatura e umidade ao retirar com menos frequência o embrião da incubadora, além de permitir avaliação morfológica e seleção dos embriões mais assertiva para que consiga obter um maior sucesso implantacional, além de uma pesquisa mais detalhada do desenvolvimento do embrião.²⁰

A FIV era feita com a transferência de embriões a fresco, devido resultado insatisfatório após congelamento lento, sendo assim ficava restrito aos embriões excedentes. Contudo, com o as atualizações da RHA, na última década, o uso de embriões congelados aumentou para 85%. Isto é dado, devido a demonstração que a colocação de embriões a fresco no endométrio ainda com o efeito dos medicamentos utilizados na estimulação ovariana poderia alterar a receptividade do endométrio. Além, do desenvolvimento de métodos de vitrificação de embriões de forma rápida, como citado anteriormente.²¹

CONCLUSÕES:

Atualmente, um casal com problemas de infertilidade, pode recorrer a diversos tratamentos, além de achar com mais facilidades clínicas reprodutivas que podem orientar a fazer o melhor tratamento. Estas técnicas atuam, quando o desejo de ter um filho de maneira natural, não é possível como era esperado, para transformar o sonho em realidade. O conceito de família foi reformulado e o que antigamente era visto como "família tradicional", hoje vem sendo muito discutido. A reprodução humana veio para ajudar casais heterossexuais como não, a lutar por seus sonhos de terem um filho.

Com o avanço da medicina, as tecnologias melhoraram e as técnicas reprodutivas foram aprimoradas, discutidas, com o intuito de que o tratamento seja mais eficaz e com menor efeito colateral, além de mostrar que a reprodução assistida é provável e possível e com altos índices de sucesso. Sendo assim, a RHA consegue ser utilizada por diversas pessoas e muitas vezes, é excelente opção de escolha de tratamento para determinado casal. Portanto, o presente estudo permitiu avaliar as principais técnicas e indicações da RHA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Félis KC, Almeida RJ. Perspectiva de casais em relação à infertilidade e reprodução assistida: uma revisão sistemática. *Reprodução & Climatério*.2016. [Acesso em 27 nov.2022]. 31(2):105-11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208716000078>
2. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 2.320/2022 de 20 de setembro de 2022. Adota normas éticas para a utilização de técnicas de reprodução assistida sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudam a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos, tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM nº 2.294. *Diário Oficial da União*. 20 set 2022. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/2022/2320_2022.pdf
3. Lamaita RM, Amaral MCM, Cota AMM, Ferreira MCF. Propedêutica básica da infertilidade conjugal. *Femina*. 2020. [Acesso em 27 nov.2022]. 48(5): 311-5p. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099674/femina-2020-485-311-315.pdf>
4. Beltrame GR, Donelli TM. Maternidade e Carreira: desafios frente à conciliação de papéis. *Aletheia* .2012. [Acesso em 20 abr.2022] (38-39):206-17p. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942012000200017
5. Carvalho BR, Resende MPS, Nakagava HM, Cabral IO, Barbosa AC, Silva AM. Resultados em ciclos de fertilização in vitro de acordo com a faixa etária feminina. *BrasíliaMed* .2012. [Acesso em 27 nov.2022] 49(2):93-7p. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v49n2a04.pdf>
6. Lima APW, Lourenço JW. Infertilidade humana: comentando suas causas e consequências. *SAÚDE* [Internet]. 2016 [Acesso em 21 mar.2022];10(5):110-24. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/599>
7. Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Infertilidade: como enfrentar o diagnóstico e buscar o tratamento adequado. [Internet]. 2019 [Acesso em 21 mar.2022] Disponível em /:< <https://sbra.com.br/noticias/infertilidade-como-enfrentar-o-diagnostico-e-buscar-o-tratamento-adequado/>>
8. Paula PJ, Maia LEP, Nunes MHM, Filho ML, Marins FR. Técnicas de reprodução humana assistida: uma revisão bibliográfica. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2019. [Acesso 27 Mar. 2022]:ano4:Ed.09:v02: 90-104p.Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tecnicas-de-reproducao>
9. Rocha KNS, Oliveira MA, Silva FA, Silvino ME, Borgonovi BM, Neto AB, et al. Atualizações sobre a fertilização in vitro para reprodução humana. *BJHR*[Internet].2022. [Acesso em 30

- mar.2022] 5(1):3081-100. Disponível em: DOI:10.34119/bjhrv5n1-269
10. Gonçalves D. Reprodução Humana Assistida e seus impactos na família contemporânea. Rev. Direito&Consciencia.2022. [Acesso em 27nov 2022]: 1(1) 177-90p. Disponível em: <https://revistas.unifoa.edu.br/direitoeconsciencia/article/view/4110>
 11. Marchi S, Toledo CEM. A Indução da ovulação na fertilização in vitro:uma revisão farmacológica. BJSCR.2015[Acesso em 24nov 2022];9(1):99-106p. Disponível em: < https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141130_215524.pdf >
 12. Silva FH. Reprodução humana assistida: uma revisão de literatura. [monografia na internet]. Rio Grande do Sul. Unijuí.2022. [Acesso em 27 nov.2022] Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/handle/123456789/7419>
 13. Solinho MM. Inseminação intrauterina: fatores preditivos de sucesso e a realidade da Beira Interior [tese de mestrado]. uBibliorum. Covilhã. 2018.[Acesso em 27 nov 2022]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/8413>
 14. Lin, Li-Te; Tsui, Kuan-Hao; Wang, Peng-Hui. The earlier the better: When should intrauterine insemination be done?. Journal of the Chinese Medical Association [Internet] 2017 [Acesso em 13 jan.2023]; 80(6):331-332p. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.07.002
 15. Oliveira BS, Camargo CRP, Santos FB, Silva LCS, Filho AVM. A abordagem teórica sobre reprodução humana assistida: principais técnicas, legislações e aspectos éticos. Saúde & Ciência.2018. [Acesso em 27 nov 2022]: 4(1). Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/388>
 16. Cambiaghi AS, Lourenço CB, Soares KS. Manual prático de reprodução assistida para a enfermagem. Os cuidados na pesquisa e tratamento da fertilidade: direto ao assunto LaVidapress. São Paulo.2016. [Acesso em 10 set.2022] 142-50p. Disponível em: < <https://ipgo.com.br/wp-content/uploads/2021/12/E-book-manual-pratico-de-reproducao-assistida-para-enfermagem-IPGO.pdf> >
 17. Bueno JGR, Menezes DFN. Os limites da gestação de substituição na reprodução assistida. Paradigma. 2015[Acesso em 27 nov.2022]: 24(1): 17-33p. Disponível em: <<https://revistas.unaerp.br/paradigma/article/view/536>>
 18. Rosa Filho R. Chance de sucesso na fertilização in vitro. [Internet] . 2020 [Acesso em 25 set.2022]. Disponível em: <https://materprime.com.br/chances-de-sucesso-na-fertilizacao-in-vitro/>.
 19. Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Como é feita a fertilização in vitro (FIV). [Internet]. [s.d]. [Acesso em 25 set .2022] Disponível em <<https://sbra.com.br/como-e-feita-a-fertilizacao-in-vitro-fiv/>>
 20. MaterDei Rede de Saúde. Novas tecnologias: o uso a favor da Reprodução Humana Assistida. [internet]. 2016 [Acesso em 30 nov 2022] Disponível em : <https://www.materdei.com.br/cuidados-com-a-saude-noticias-institucionais/novas-tecnologias-o-uso-a-favor-da-reproducao-humana-assistida>>
 21. Duarte-Filho OB, Podgaec S. Congelamento de todos os embriões em ciclos de fertilização in vitro em mulheres com resposta normal à estimulação ovariana. EinsteinJournal. 2021. [Acesso em 30 nov 2022]: 19(1):1-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/N5nDkczmLpTL3WBzZgbPKVh/?format=pdf&lang=pt>>

A RELAÇÃO ENTRE O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS E CÂNCER DE MAMA

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVES AND BREAST CANCER

Letícia V. de 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: O câncer de mama (CA de mama) é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. O uso de métodos contraceptivos hormonais (CHO) por décadas tem sido associado ao desenvolvimento de CA de mama. **Objetivo:** Analisar o uso de métodos contraceptivos hormonais como fator de risco para CA de mama. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa realizada através de ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO e LILACS, com a seguinte estratégia de busca: Breast Neoplasms “[Mesh]) AND (“Contraceptive Agents, Hormonal “[Mesh] OR “ Contraceptive Agents “[Mesh]). **Resultados:** Nesta revisão identificamos risco aumentado em usuárias de CHO nas seguintes condições: nuliparidade, sobrepeso/obesidade, história familiar, tabagismo, idade avançada e uso a longo prazo. Houve discreto aumento em portadora de mutações BRCA1 e BRCA2 no uso (> 5 anos) e em portadoras (>50 anos). Com relação ao uso de SIU-LNG não identificamos consistência nos resultados. A amamentação foi evidenciada como efeito de protetor. **Conclusões:** O uso de CHO de fato foi uma estratégia de grande avanço na vida das mulheres, porém seus efeitos, riscos e benefícios ainda incitam controvérsias. O CA de mama é uma doença multifatorial de extrema incidência em nosso país. A partir deste contexto, podemos concluir que há necessidade de prevenção ao câncer de mama e conscientização sobre os fatores de risco modificáveis, perante os resultados supracitados.

Descritores: *Câncer da Mama; Anticoncepcionais Hormonais; Agentes Anticoncepcionais Femininos.*

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (breast cancer) is the most common malignancy in women in most parts of the world. The use of hormonal contraceptive methods (CHO) for decades has been associated with the development of breast CA. **Objective:** To analyze the use of hormonal contraceptive methods as a risk factor for breast cancer. **Methods:** This is an integrative review carried out through extensive research in the medical literature using electronic databases: Medline (PubMed), SciELO and LILACS, with the following search strategy: Breast Neoplasms

“[Mesh]) AND (“Contraceptive Agents, Hormonal “[Mesh] OR “ Contraceptive Agents “[Mesh]).

Results: In this review we identified an increased risk in CHO users in the following conditions: nulliparity, overweight/obesity, family history, smoking, advanced age and long-term use. There was a slight increase in the use of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers (> 5 years) and in carriers (> 50 years). With regard to the use of LNG-IUS, we did not identify consistency in the results. Breastfeeding was evidenced as a protective effect. **Conclusions:** The use of CHO was indeed a strategy that made great progress in women’s lives. However, its effects, risks and benefits are still controversial. Breast cancer is a multifactorial disease with an extreme incidence in our country. From this context, we can conclude that there is a need for breast cancer prevention and awareness about modifiable risk factors, given the aforementioned results.

Keywords: Breast Neoplasms; Contraceptive Agents, Hormonal; Female Contraceptive Agents.

INTRODUÇÃO

Neoplasia é uma proliferação anormal do tecido, que altera a homeostase do organismo e tende à perpetuação. Especificamente as neoplasias malignas manifestam maior grau de autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos, provocar metástases e corroborar com o óbito do hospedeiro ¹.

No contexto mundial, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos estimados em 2020, o que representa 24,5% dos casos novos por câncer neste público em questão². Os altos índices de câncer de mama predominam independentemente do índice de desenvolvimento humano (IDH), de modo que é considerada a primeira causa de óbitos na população feminina. A taxa de incidência e a mortalidade tendem a crescer progressivamente a partir dos 40 anos. A mortalidade está relacionada aos fatores da biologia tumoral, ao estágio no momento do diagnóstico e ao acesso ao tratamento ¹.

No Brasil, o câncer de mama é também a neoplasia mais incidente em mulheres de Norte a Sul do país, quando excluimos o câncer de pele não melanoma. As taxas são mais elevadas nas regiões mais desenvolvidas (Sul e Sudeste) e a menor é observada na região Norte. Para cada ano do triênio 2020-2022 estima-se que ocorrerão 66.280 casos novos da doença, o que corresponde a risco estimado de 61,6 casos novos a cada 100.000 mulheres ². Em 2023, estima-se aumento da incidência é de 74 mil casos novos previstos por ano o que representa uma taxa de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres até 2025 ³.

Os sinais mais evidentes são o aparecimento de nodulação na mama, com bordas irregulares e mal definidas, alterações cutâneas com aspecto em casca de laranja, inversão de mamilo, ulceração e secreção papilar ⁴. Geralmente os sintomas se iniciam tardiamente e, por isso, o diagnóstico na fase inicial é um desafio para o sistema de saúde brasileiro. No mundo, a estratégia mais eficaz de rastreamento do CA de mama é por meio da mamografia, para detecção precoce da doença. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de

Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam o rastreio a partir dos 40 anos de frequência anual ⁵.

Os fatores de risco do CA de mama descritos nos estudos atuais, englobam multifatores bem como, alterações biológicas no processo natural de envelhecimento, fatores endócrinos, ambientais e hereditários¹. Podemos destacar como principais fatores predisponentes: estímulo estrogênico endócrino e exócrino proporcionais ao tempo de exposição, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, terapia hormonal, uso de pílulas anticoncepcionais, sobrepeso, obesidade, exposição à radiação ionizante, tabagismo, mutações BRCA1 e BRCA2, câncer de ovário, sobretudo em idade jovem ⁴.

A pílula anticoncepcional destaca-se na história da medicina por ser a primeira droga a ser utilizada para o controle de natalidade. No entanto, mesmo após 60 anos de comercialização e estudos, o contraceptivo hormonal ainda incita controvérsias e discussões na comunidade médica por dúvidas na associação com o CA de mama ⁶.

Assim, diante das importantes repercussões que o câncer de mama pode acarretar na vida das mulheres e das incertezas que ainda pairam sobre tal assunto, torna-se importante estudar este tema para conhecer os fatores responsáveis pelo aumento do risco e o impacto de cada um deles nesta doença. Nesse contexto, este projeto de pesquisa visa contribuir para atualização e formulação de políticas públicas sobre o tema.

OBJETIVOS

Primário:

Estudar a associação entre o uso de contracepção hormonal e o câncer de mama.

Secundários:

- Identificar os fatores de risco para o câncer de mama.
- Avaliar a influência das mutações genéticas do BRCA1 e BRCA2 no aparecimento do câncer de mama em usuárias de contraceptivo hormonal.
- Estudar a relação entre o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e CA de mama.

MÉTODOS

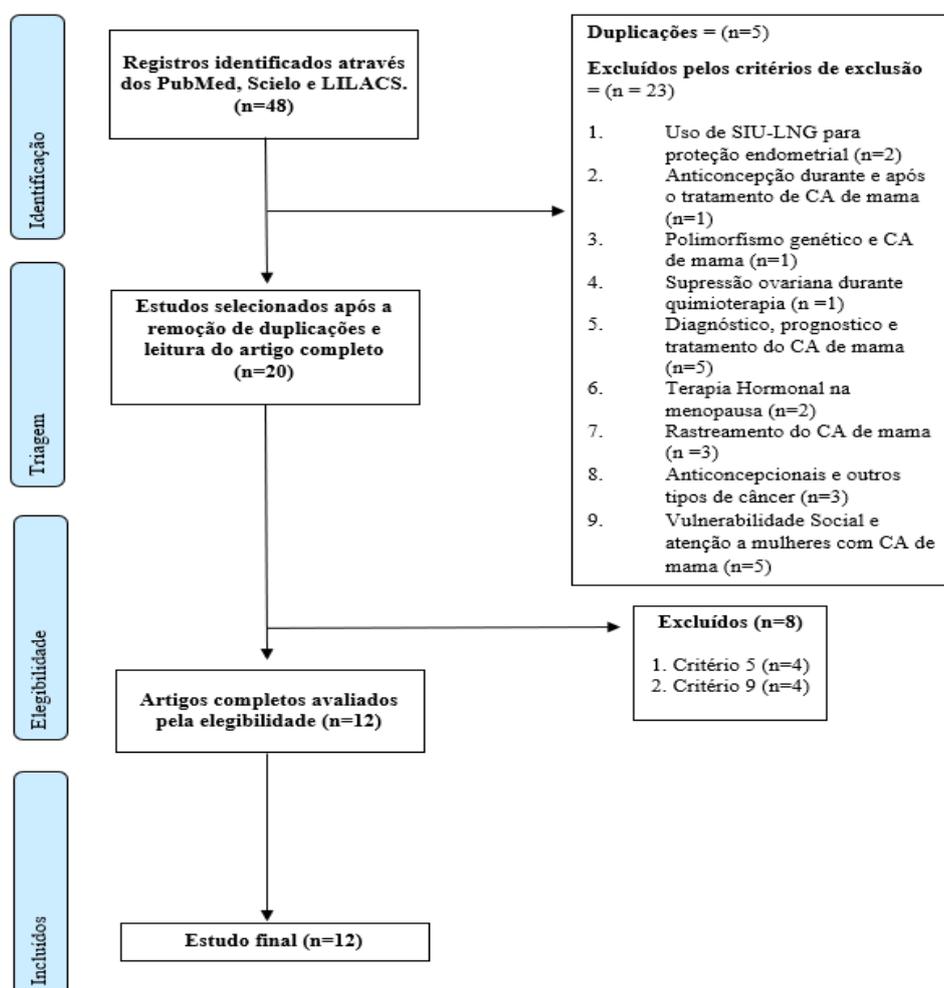
Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura realizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), SciELO e LILACS, sendo utilizado os seguintes descritores em saúde como estratégia de busca: (“Breast Neoplasms “[Mesh]”)AND (“Contraceptive Agents, Hormonal “[Mesh] OR “ Contraceptive Agents “[Mesh]). Utilizou-se os seguintes filtros: Ensaio Clínico, Metanálise e Ensaio Controlado Randomizado, nos últimos 10 anos.

A base literária foi finalizada em setembro de 2022. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022 nos idiomas português e inglês; estudos do tipo metanálise, ensaio clínico randomizado, coorte, transversal e revisão sistemática; artigos que se relacionavam com métodos contraceptivos hormonais e CA de mama. Foram utilizados

como critérios de exclusão: Uso de SIU-LNG para proteção endometrial, anticoncepção durante e após o tratamento de CA de mama, polimorfismo genético e CA de mama, supressão ovariana durante quimioterapia, diagnóstico, prognóstico e tratamento do CA de mama, terapia hormonal na menopausa, rastreamento do CA de mama, anticoncepcionais e outros tipos de câncer, vulnerabilidade social e atenção a mulheres com CA de mama.

Foram encontrados 48 artigos que foram lidos e avaliados, sendo excluídos 31 artigos de acordo com os critérios de exclusão supracitados, além de 5 artigos duplicados. A pesquisa finalizou com 12 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de 4 documentos oficiais e 6 artigos para enriquecer a introdução e discussão. A síntese dos artigos originais foi descrita na Tabela 1, sendo descrito os resultados perante os principais fatores de risco encontrados e a relação entre o uso de métodos contraceptivos hormonais no desenvolvimento de CA de mama.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 12 foram incluídos, sendo 11 metanálise e 1 estudo caso-controle (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos e resultados encontrados

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivos	Resultados
Park <i>et al.</i> ⁷ (2021) Coréia	Metanálise	12 estudos sobre CA de mama e 8 estudos sobre CA de ovário	Identificar a associação entre o uso de CHO e risco de câncer de mama ou ovário em mulheres com BRCA1 ou BRCA2.	O uso de CHO aumentou o risco de CA mama nas mutações: BRCA1 (OR/RR/HR = 1,24; IC 95% 1,09-1,41) e BRCA2 (OR/RR/HR = 1,40; IC 95% 1,10-1,78) em usuárias de CHO por longo prazo (> 5 anos). Com relação ao CA de ovário houve redução do risco em ambas as mutações (OR/HR = 0,51 e 0,57, respectivamente).
Kanadys <i>et al.</i> ⁸ (2021) Polônia	Metanálise	79 estudos de caso-controle	Avaliar o uso de CHO e o risco de desenvolvimento de CA mama.	Houve redução de 9% da chance de CA de mama em ♀ que iniciaram o uso de CHO antes dos 25 anos (OR=0,91; 0,83-1,00). Houve aumento de chance de 9% em usuárias há mais de 5 anos (OR=1,09; 1,01-1,18; p = 0,02) e de 14% em nuligestas. Não se encontrou associação com pré ou pós-menopausa.
Baranska <i>et al.</i> ⁹ (2021)	Metanálise	42 estudos (110.580 ♀)	Abordar associação entre o uso de CHO e câncer de mama.	Evidenciou-se ligeiro aumento da chance de CA de mama em usuárias de CHO, quando: menarca <12 anos (OR= 1,18 IC 95% 1,07-1,31); nuliparidade (OR= 1,22 IC95% 1,04-1,43); obesidade (OR= 1,19 IC 95% 0,95-1,50). Observou-se aumento do risco de CA de mama quando a 1ª gestação ocorreu após 30 anos (OR= 3,08 IC 95% 1,10-8,60); HF de parentes de 1º e 2º grau (OR= 1,72 IC 95% 1,32-2,24) e tabagismo (OR= 1,52 IC 95% 1,26-1,83).
Silva <i>et al.</i> ¹⁰ (2021) Santa Catarina (Brasil)	Metanálise	186.539 ♀ (dois estudos de coorte e dois caso-controle)	Avaliar risco de câncer de mama na pré e pós-menopausa em usuárias de SIU-LNG.	Não foi observado risco aumentado de CA mama em usuárias de SIU-LNG. O RR estimado para os estudos de coorte (144.996 casos), com evidência de qualidade moderada foi de 0,93 (IC 95% 0,84-1,03). A OR estimada para os estudos caso-controle (5.556 casos e 35.987 controles), com evidência de qualidade moderada foi de 1,07 (IC 95% 0,91-1,26).

Conz <i>et al.</i> ¹¹ (2020) São Paulo (Brasil)	Metanálise	3 estudos de caso-controle e 5 de coorte	Analisar o risco de CA de mama em mulheres que utilizam o SIU-LNG como método contraceptivo.	Evidenciou-se discreto aumento da chance de CA de mama em usuárias de SIU-LNG (OR) = 1,16 (IC 95% 1,06-1,28); usuárias <50 anos, OR = 1,12 (IC 95% 1,02-1,22) e usuárias ≥50 anos, OR = 1,52 (IC 95% 1,34-1,72).
Bardaweel <i>et al.</i> ¹² (2019) Jordânia	Caso-controle	450 ♀ entre 18 e 65 anos	Avaliar a associação entre o uso de CHO e câncer de mama.	O uso regular de CHO mostrou o dobro de chance de CA de mama (OR=2,25 IC95% 1,34-2,79; p=0,002). No entanto, a duração do uso do CHO não foi associada com aumento de risco de CA de mama (p >0,05).
Ji <i>et al.</i> ¹³ (2019) China	Metanálise	♀ 686.305 (10 estudos)	Estudar a relação entre a idade do início do uso de CHO e o risco de CA de mama.	Demonstrou-se discreto aumento do risco de desenvolvimento de CA de mama em relação à idade do início do uso de CHO. Os resultados evidenciaram aumento de 0,7% na incidência de CA de mama a cada 1 ano na idade. (RR: 1,007 [IC: 95%: 1,002–1,013]).
Nindreia <i>et al.</i> ¹⁴ (2017) Indonésia	Metanálise	1 estudo de coorte e 14 caso-controle	Determinar o risco de CA de mama a partir de fatores modificáveis e não modificáveis entre mulheres no Sudeste Asiático.	Dos FR modificáveis conhecidos para CA de mama, a nuliparidade mostrou a > chance (OR=1,85 [IC 95% 1,47-2,32]), seguida pelo sobrepeso (OR=1,61 [IC 95% 1,43-1,80]) e uso de CHO (OR=1,27 [IC 95% 1,07-1,51]). Dos FR não modificáveis, a história familiar de CA de mama dobrou a chance (OR= 2,53 [IC 95% 1,25-5,09]), seguida pela idade ≥ 40 anos, (OR=1,53 [IC 95% 1,34 -1,76]) e menopausa (OR=1,44 [IC 95% 1,26-1,65]).
Zhong <i>et al.</i> ¹⁵ (2015) China	Metanálise	9 estudos de coorte	Analisar a relação entre o tempo de uso de CHO e a mortalidade.	Não houve relação significativa entre o tempo de uso de CHO e CA de mama. Além disso, não foi evidenciada mortalidade relacionada ao uso de CHO.
Moorman <i>et al.</i> ¹⁶ (2013) Virgínia (EUA)	Metanálise	3 estudos caso- controle e 3 de coorte	Identificar risco de CA de ovário e mama associados ao uso CHO entre mulheres com alto risco devido a mutações no BRCA1/2 ou HF.	A associação entre o uso de CHO e CA de mama em portadores da mutação BRCA1 ou BRCA2 é semelhante na população geral. Nota-se aumento modesto estatisticamente, no desenvolvimento de CA de mama em usuárias de CHO (OR, 1,21; 95% CI, 0,93 a 1,58).

Anothaisintawee <i>et al.</i> ¹⁷ (2013) Tailândia	Metanálise	65 estudos caso-controle e 8 estudos de coorte	Avaliar os fatores de risco para CA de mama	O risco de CA de mama em mulheres expostas a fatores de risco como: uso de CHO, TH e DM foi de 10 a 23% maior quando comparado com mulheres não expostas. A amamentação foi associada à redução do risco.
Zhu <i>et al.</i> ¹⁸ (2012) China	Metanálise	♀ 859.894 (13 estudos de coorte)	Estudar o uso de CHO e CA de mama	O estudo mostrou aumento do risco de CA de mama não significativo (RR 1,08 (IC 95% 0,99–1,17)) em usuárias de CHO quando comparado a mulheres que nunca utilizaram métodos durante a vida. Houve aumento a longo prazo de 14% (IC 95%: 1,05–1,23) quando avaliamos o uso de CHO a cada 10 anos.

CA de mama: Câncer de mama; CHO: anticoncepcionais hormonais orais; HF: histórico familiar, FR: fator de risco, IMC: índice de massa corporal; TH: terapia hormonal; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DM: diabetes mellitus; OR: Odds Ratio.

Os estudos selecionados demonstraram fatores de risco relacionados ao uso de métodos contraceptivos hormonais e CA de mama. No entanto, os artigos mostraram heterogeneidade substancial nos resultados. Dessa forma, identificou-se três grupos principais através da análise dos estudos: a relação direta significativa entre o uso de CHO e CA de mama, o uso de SIU-LNG e CA de mama e o risco do desenvolvimento da doença em portadores das mutações BRCA1 e BRCA2.

Uso de CHO x CA mama

No que se refere ao uso de CHO e o CA de mama, houve relação entre o tempo de uso e o desenvolvimento da doença. Dentro desse aspecto, Kanadys *et al.* descrevem aumento de chance de 14% antes da primeira gestação e de 9% em usuárias por mais de 5 anos. O artigo ressalta controvérsia no risco em mulheres jovens que utilizam CHO, mas destaca que houve redução da chance de 9% em mulheres que iniciaram antes dos 25 anos⁸. Ji *et al.* também evidenciaram correlação discreta entre a idade do início do uso e CA de mama. Assim, destaca aumento da incidência de 0,7% a cada 1 ano na idade¹³. Zhu *et al.* mostraram aumento de 0,8%, ou seja, risco não significativo quando comparamos mulheres usuárias de CHO a não usuárias de anticoncepção hormonal durante a vida. O artigo enfatiza aumento a longo prazo de 14%, quando avaliamos o uso de CHO a cada 10 anos¹⁸.

Em contrapartida, dois estudos verificaram que a duração do uso não foi associada a aumento no risco^{12,15}. De acordo com Bardaweel *et al.* identificou-se o dobro de chance no desenvolvimento do CA de mama no uso regular de CHO. Por outro lado, Zhong *et al* também destacaram que não houve relação entre mortalidade e anticoncepcionais.^{12,15}

No que se refere aos fatores de risco modificáveis para CA de mama o artigo de Nindrea *et. al* enfatiza aumento de chance nas seguintes condições: nuliparidade 85% sobrepeso 61%, uso

de CHO 27%, idade > 40 anos 53% e história familiar tem o dobro de chance e idade > 40 anos¹⁴. Além disso, quando comparamos mulheres não expostas, a metanálise de Anothaisintawee *et al*, enfatiza risco aumentado de CA de mama em mulheres portadoras de DM e usuárias de TH¹⁷.

Em relação a outros fatores de risco para CA de mama, Baranska *et al*, demonstrara aumento da chance de CA de mama na menarca precoce (<12 anos), nuliparidade, não amamentação, idade avançada na primeira paridade (>30 anos), pós-menopausa, obesidade, tabagismo e história familiar⁹.

Risco em portadoras de mutação BRCA 1 e BRCA 2

Em mulheres portadoras da mutação BRCA1 e BRCA2, Park *et al*. destacam aumento do risco na associação entre o uso de anticoncepção hormonal e CA de mama, principalmente no uso a longo prazo (> 5 anos). O estudo não associa o uso de CHO com o risco de câncer de ovário⁷. Por outro lado, Moorman *et al*. sugerem que o risco em portadoras da mutação supracitada é igual ao da população em geral, destaca também que em usuárias de CHO há aumento modesto na chance do desenvolvimento da doença¹⁶.

Uso de SIU-LNG x CA mama

No que diz respeito ao uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel como fator de risco para CA de mama em usuárias na pré e pós menopausa, segundo Silva *et al*, as evidências em questão não há correlação forma linear significativa¹⁰. Em contrapartida, a metanálise de Conz *et al*, sugere aumento modesto de 16% em mulheres independentemente da idade e enfatiza que em mulheres (>50 anos) os efeitos do SIU-LNG no risco de câncer de mama tornam-se mais evidentes 52% de chance¹¹.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos pela análise dos artigos supracitados enfatizam aspectos relevantes sobre o uso de CHO e CA de mama em mulheres, especialmente ao compará-los em grupos heterogêneos. Nesta revisão identificamos que o uso de contracepção hormonal a longo prazo (> 5 anos) foi associado a risco maior de CA de mama quando comparamos a mulheres que nunca usaram contraceptivos hormonais. Por conseguinte, identificou-se risco aumentado em usuárias de CHO nas seguintes condições: nuliparidade, sobrepeso/obesidade, história familiar, tabagismo, e idade avançada. Houve discreto aumento em portadora de mutações BRCA1 e BRCA2 no uso a longo prazo. No que se refere ao uso de SIU-LNG não houve consistência nos resultados obtidos.

A relação entre o uso de CHO e o risco de CA de mama tem sido amplamente avaliada, tendo em vista que o conhecimento sobre seus benefícios e malefícios é de importância crítica para a saúde pública. O aumento na preocupação pode estar relacionado com a expectativa de vida prolongada, devido ao estilo de vida ocidental e seus fatores de risco associados, bem como mutações genéticas, alimentação desbalanceada, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e sedentarismo¹⁹.

É de conhecimento partilhado que o sobrepeso e obesidade são fatores predisponentes para diversas doenças e neoplasias. Assim, também podemos destacar que há importante relação

entre o aumento de peso no desenvolvimento do CA de mama. A obesidade pode interromper vias biológicas, corroborando para resistência insulínica e alterações na síntese de hormônios sexuais endógenos, neste sentido a obesidade é um fator conhecido em mulheres na pré e pós menopausa^{20,21}. Outro ponto que é válido destacar é o fato de que mulheres portadoras de DM tem chance de 14% de desenvolver CA de mama quando comparamos com mulheres não diabéticas¹⁷.

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos de ação dos anticoncepcionais hormonais na carcinogênese do CA de mama não são totalmente esclarecidos. Estudos laboratoriais demonstram que células-tronco mamárias são suscetíveis à carcinogênese, devido a ação dos hormônios sexuais femininos, estrogênio e progesterona²⁰. Por sua vez, Kanadys *et al*, descrevem risco aumentado entre usuárias de CHO antes da primeira gravidez em comparação com as mulheres que nunca utilizaram⁸.

Nindrea *et al*, sugerem que mulheres nulíparas têm 30% de risco de CA de mama em comparação com as múltiparas. Esse fato se deve ao fator protetor da amamentação, pois os níveis de estrogênio e progesterona permaneceram baixos durante a amamentação reduzindo a influência desses hormônios na proliferação de tecidos. Somado ao fato de que as modificações do organismo materno após a gestação, promove diferenciação celular ocasionando o efeito protetor ao CA de mama¹⁴. Nesse sentido o estudo tailandês de Anothaisintawee *et al*. evidenciou que a amamentação pode reduzir o risco em até 10%¹⁷.

É notável que a composição e os padrões de uso de anticoncepcionais evoluíram consideravelmente ao longo do tempo, com modificações nas fórmulas desde que foram introduzidas no mercado na década de 1960^{6,10}. Beaber *et al* relatam que estrogênio e noretindrona de alta dose, diacetato de etinodiol e CHO trifásicos específicos, estão possivelmente associados a riscos aumentados de CA de mama, em enquanto CHO de estrogênio de baixa dose e outras formulações podem não estar associados⁶.

No estudo dinamarquês Morch *et al*. pesquisaram associação entre as formulações de contracepção hormonal contemporânea e de baixa dosagem, incluindo contraceptivos só de progestógeno, e o risco de CA de mama em mulheres com menos de 50 anos, sendo este proporcional ao tempo de uso²². Também foi evidenciado persistência do risco por cinco anos após a interrupção do uso. Nesse sentido, é válido destacar que quatro estudos descreveram aumento modesto do risco, no uso a longo prazo de CHO^{7,8,13,18}. Por outro lado, Bardawel *et al* não destacaram associação entre o tempo de uso e aumento no risco de CA de mama. No entanto, o artigo levou em consideração fatores associados ao risco de CA de mama, bem como, idade na menarca, amamentação e tabagismo¹².

Em 2010 o estudo italiano de Iodice *et al*. relatou que não houve associação significativa entre o uso de CHO e o risco de câncer de mama em portadoras do gene BCRA1 e BRCA2. Na década de 70 os CHO utilizados foram associadas a aumento significativo do risco de câncer de mama, mas nenhuma evidência de associação significativa foi encontrada com o uso de formulações mais recentes nessas portadoras²³. Mutações nos genes supressores tumorais BRCA1 e BRCA2 são herdados de maneira autossômica dominante com elevada penetrância. Sendo assim, várias gerações de famílias afetadas estão sob risco de desenvolvimento da neoplasia de mama⁷.

Moorman *et al* demonstraram que o uso de CHO está associado à diminuição do risco de câncer de ovário sem aumento significativo no risco de câncer de mama, no entanto o estudo em questão teve limitação por se basear em uma amostra relativamente pequena ¹⁶.

Por outro lado, a análise do estudo de Park *et al.* evidenciou aumento relativo do risco de CA de mama em portadoras de mutações do BRCA 1 e BRCA 2 quando relacionamos com o tempo de uso (> 5 anos). Os achados do artigo de Nindreia *et al.* relatam que mulheres com histórico familiar tem o dobro de chance do risco de CA de mama. Além disso, Baranska *et al.* também descrevem 72% de chance do risco em parentes de 1º e 2º grau. De acordo com esses resultados deve ser avaliado o risco benefício do uso de CHO nessas populações. Também há necessidade de aconselhamento sobre a prevenção de outros fatores de risco possam corroborar com a predisposição a doença ^{9,14}.

O SIU-LNG é um dispositivo que libera constante e regularmente pequenas quantidades de levonorgestrel por dia, seu mecanismo consiste na atenuação do crescimento do endométrio. É considerado um dos métodos contraceptivos mais eficazes e é utilizado como primeira linha de tratamento de hipermenorreia e principalmente indicado como contracepção em mulheres com mais de 40 anos. Com base nos critérios de elegibilidade da OMS, o SIU-LNG pode ser usado com segurança por mulheres múltíparas e nulíparas ¹⁰. Em uma coorte de 93.843 mulheres que usaram o SIU-LNG, foi encontrado risco relativo de câncer de mama levemente aumentado em comparação com a taxa de incidência geral entre mulheres finlandesas com menos de 55 anos de idade. O SIU-LNG fornece dose decrescente de progestágeno que é liberado de acordo com o tempo desde a inserção, por isso não foi encontrada associação entre o tempo de uso e o risco de CA de mama ²². Neste sentido, Silva *et al.* também não evidenciaram que o uso de SIU-LNG seja fator de risco para câncer de mama ¹⁰.

Em contrapartida, Conz *et al.* mostraram associação entre o uso de SIU-LNG e o risco de CA de mama em mulheres com mais de 50 anos de idade. Esse risco foi observado nos estudos que examinaram mulheres com diferentes antecedentes clínicos e epidemiológicos, assim a metanálise conclui que é evidente a necessidade de cautela ao indicar o uso de SIU-LNG por longos períodos principalmente em mulheres com obesidade, idade avançada e história familiar ¹¹.

CONCLUSÃO

A reflexão acerca do uso de anticoncepcionais hormonais mostrou-se importante, tendo em vista que de fato essa foi uma estratégia de grande avanço na vida das mulheres. Porém seus efeitos, riscos e benefícios ainda incitam controvérsias por diversos autores. O CA de mama é uma doença multifatorial de extrema incidência em nosso país. O presente estudo tornou evidente que o uso de anticoncepcionais hormonais por si só não tem relação direta significativa com CA de mama. Porém, a associação entre o uso de CHO e CA de mama em portadores da mutação BRCA1 e BRCA2 é semelhante na população geral, também se demonstra que o uso de CHO a longo prazo há aumento de risco modesto. Não houve dados consistentes de que o uso de SIU-LNG possa ser fator de risco significativo para CA de mama. No entanto, história familiar, foi relacionada como

importante fator de risco, principalmente em mulheres de mais idade. Além disso, nuliparidade, sobrepeso/obesidade e tabagismo foram os fatores de risco evidentes nos estudos observados, que mais se relacionaram com a chance do desdobramento da doença. A partir deste contexto, podemos concluir que há necessidade de prevenção ao câncer de mama e conscientização sobre os fatores de risco modificáveis. Nesse sentido, torna-se importante o incentivo de prática de atividades físicas, alimentação saudável, cessação do tabagismo, redução de ingestão de bebidas alcoólicas e amamentação exclusiva, principalmente em mulheres com história familiar de CA de mama. São necessários mais estudos na área para avaliarmos o risco/benefício do uso de anticoncepção hormonal e CA de mama.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Estimativa: 2020. A incidência do Câncer no Brasil; Rio de Janeiro: 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 01Set2022.
2. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Câncer. Cancer today. France 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em 01Set2022.
3. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em 24Nov2022.
4. World Health Organization (WHO). Breast cancer Health Organization; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em 01Set2022.
5. Migowski A, Stein AT, Ferreira CBT, Ferreira DMTP, Nadanovsky P. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. I - Development methods. Cad Saude Publica. 2018;34(6):e00116317. doi: 10.1590/0102-311X00116317.
6. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. Cancer Res. 2014;74(15):4078-89. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3400.
7. Park J, Huang D, Chang YJ, Lim MC, Myung SK. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. Carcinogenesis. 2022;43(3):231-242. doi: 10.1093/carcin/bgab107.
8. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, *et al.* Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(9):4638. doi: 10.3390/ijerph18094638.
9. Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Malm M, Drop K, Polz-Dacewicz M. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies, 2009–2020. Cancers. 2021;13(22):5654.
10. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, Colonetti T, Rocha MC, Rodrigues UML, *et al.* meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. Clin

- Breast Cancer. 2021;21(6):497-508. doi: 10.1016/j.clbc.2021.03.013.
11. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Dória M, Derchain S, Rieira R, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(8):970–82 doi:10.1111/aogs.13817.
 12. Bardaweel SK, Akour AA, Al-Muhaissen S, AlSalamat HA, Ammar K. Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case - control study from Jordan. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):72. doi: 10.1186/s12905-019-0770-x.
 13. Ji LW, Jing CX, Zhuang SL, Pan WC, Hu XP. Efeito da idade no primeiro uso de contraceptivos orais no risco de câncer de mama: uma meta-análise atualizada. *Medicina Baltimore*. 2019;98(36):e15719. doi: 10.1097/MD.00000000000015719.
 14. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in southeast asia: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(12):3201-3206. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3201.
 15. Zhong GC, Cheng JH, Xu XL, Wang K. Meta-analysis of oral contraceptive use and risks of all-cause and cause-specific death. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(3):228-33. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.026.
 16. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R *et al*. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4188-98. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9021.
 17. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J *et al*. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013;25(5):368-87. doi: 10.1177/1010539513488795.
 18. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(6):402-14. doi: 10.3109/13625187.2012.715357.
 19. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ *et al*. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov;22(11):1931-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
 20. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER *et al* Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature*. 2010;465(7299):798-802. doi: 10.1038/nature09027.
 21. Ray A, Cleary MP. Obesity and breast cancer: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem*. 2012;45(3):189-97. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.11.016.
 22. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
 23. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P *et al*. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275-84. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.

DOENÇA DE CROHN: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

CROHN'S DISEASE: THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS

Paola B. Vaccari¹; Carlos P. Nunes²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. Email:paolavaccaribaratella@gmail.com

²Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO. Email:tcmed@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn (DC) é uma patologia autoimune pertencente às doenças inflamatórias intestinais (DII) e apresenta períodos de exacerbação e remissão. Sua patogênese é baseada na insuficiência na eliminação de antígenos microbianos associada à permeabilidade celular intestinal aumentada e uma resposta imunológica disfuncional. **Objetivo:** Descrever a relevância do diagnóstico precoce da Doença de Crohn. **Métodos:** revisão de literatura de caráter qualitativo, na qual foram realizadas pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO em que os seguintes descritores e operadores booleanos foram usados: (Crohn's disease) AND (epidemiology) AND (brazil), (Crohn's disease) AND (pathophysiology), (Crohn's disease) AND (clinical manifestations) NOT (pediatrics). Utilizados 17 artigos. **Resultados e discussão:** Caracteristicamente a DC causa danos na mucosa intestinal, podendo ser vistas como ulcerosas, estenóticas ou fistulizantes, tendo uma clínica inicial inespecífica com sintomas como dor abdominal, perda ponderal, diarreia crônica, febre, e pode apresentar sintomatologia extraintestinal. Possivelmente associada à fatores genéticos, ambientais e desregulação imunológica. O diagnóstico é aventado pela anamnese e exames de imagem e laboratoriais. Contudo o diagnóstico é realizado muitas vezes de forma tardia, assim os impactos para o prognóstico se tornam sombrios. O tratamento consiste em abordagem medicamentosa com o uso de glicocorticoides, anti-inflamatórios, imunobiológicos, antibióticos, e cirúrgicas com técnicas de resseção intestinal e anastomose do tipo término-terminal. **Conclusão:** O diagnóstico precoce auxilia na diminuição de desfechos desfavoráveis, sendo um desafio na realidade brasileira devido a carências diagnósticas e epidemiológicas.

Descritores: Doença de Crohn, Doenças Inflamatórias Intestinais, diagnóstico precoce, tratamento

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is an autoimmune pathology part of the inflammatory bowel diseases (IBD) with periods of exacerbation and remission. Its pathogenesis is based on failure to eliminate microbial antigens associated with increased intestinal cell permeability and a dysfunctional immune response. **Aims:** To describe the relevance of early diagnosis of Crohn's Disease. **Methods:** It is a qualitative literature review. Searches were carried out in electronic

databases PubMed, SciELO using the keywords: Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Diseases, early diagnosis, treatment and the Boolean descriptors and operators: (Crohn's disease) AND (epidemiology) AND (Brazil), (Crohn's disease) AND (pathophysiology), (Crohn's disease) AND (clinicalmanifestations)NOT(pediatrics).Used17 articles.Resultsanddiscussion:Characteristically, CD causes damage to the intestinal mucosa, that can be seen as ulcerative, stenotic or fistulizing, having a nonspecific initial clinical appearance with symptoms such as abdominal pain, weight loss, chronic diarrhea, fever, and may present extraintestinal symptoms. Possibly associated with genetic and environmental factors and immune dysregulation. The diagnosis is suggested by anamnesis, imaging, and laboratory tests. However, the diagnosis is often made late, so the impacts on the prognosis become dismal. Treatment consists of a drug approach with the use of glucocorticoids, anti-inflammatories, immunobiologicals, antibiotics, and surgery with intestinal resection techniques and end-to-end anastomosis. Conclusion: Early diagnosis helps to reduce unfavorable outcomes, being a challenge in the Brazilian reality due to diagnostic and epidemiological deficiencies.

Descriptors: Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Diseases, early diagnosis, treatment

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma afecção crônica do grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII) juntamente com a colite ulcerativa¹. Caracteristicamente, a DC possui períodos de exacerbação e remissão, associado a uma disfunção imunológica¹. Nesta doença o sistema imune inato é insuficiente em eliminar antígenos microbianos associada a um aumento da permeabilidade celular intestinal que induz a uma resposta imune adaptativa desregulada, no qual células T e uma resposta humoral são estimuladas de forma errônea, induzindo lesões que podem ser ulcerosas, estenóticas ou fistulizantes, e terá uma diversidade de manifestações clínicas inicialmente inespecíficas que acometerá predominantemente as mucosas do trato gastrointestinal de forma descontínua, principalmente a parte mais distal do intestino delgado².

Essa doença autoimune não possui uma etiologia específica, porém está associada a três fatores predisponentes como: predisposição genética, desregulação imunológica e por antígenos ambientais. Em relação a genética os principais genes envolvidos são *NOD2/CARD15*, que se manifestam nas células de Paneth presente no epitélio intestinal, nos macrófagos e nas células dendríticas. Esses genes são responsáveis pela detecção de dipeptídeo muramil, um componente de peptidoglicanos das bactérias gram-positivas, sendo que a partir dessa informação recebida, haverá ativação gênica e ocorrerá a indução da transcrição de citocinas pró-inflamatórias. Há outras associações de genes que também favorecem o aparecimento da DC como os polimorfismos dos genes receptor-4 da família TLR, como é o caso dos genes *OCTN1* e *DLG5* que são responsáveis pela codificação de canais iônicos².

Como fatores ambientais que favorecem essa patologia, temos o tabaco, a dieta, as infecções intestinais, o estresse e a poluição¹. Verificou-se que o aleitamento materno, com duração mínima de 12 meses, promoveu um fator protetor ao desenvolvimento de DC, estando relacionado a liberação de anticorpos (SIgA e SIgM), de citocinas, de células imunes, de fatores de crescimento

e de altas concentrações de oligossacarídeos. Esses fatores protetores atuam na promoção da defesa e da produção de bactérias melhorando a microbiota intestinal, e formação da imunidade inata da mucosas^{3,4}.

Com relação as manifestações clínicas, a DC pode apresentar sintomas diversos e inespecíficos como dor abdominal, perda ponderal, diarreia crônica que pode estar associados a mal-estar, anorexia e febre, sendo a diarreia o sintoma mais habitual⁵. A suspeita clínica é maior em pacientes jovens com média de idade 31,6 anos^{5,6}. A clínica pode ser classificada em sintomas intestinais e extraintestinais. Essas últimas acometem uma variedade de sistemas, tais como olhos, pele, pulmões, rins e os sistemas hepato-biliar, imunológico, hematológico e cardiovascular, sendo a mais comum as lesões dermatológicas⁷. Ademais, estas manifestações externas do trato intestinal podem ocorrer antes do diagnóstico⁸ com dados epidemiológicos cerca de 25,8%. Os fatores relacionados a ocorrência de manifestações extraintestinais são: sexo feminino, idade e atividade da doença⁹. Em relação as manifestações extraintestinais, estas em geral são formas mais severas da doença, devido a acarretar uma maior morbimortalidade e redução da qualidade de vida¹⁰. No sistema ocular pode-se apresentar como episclerite, esclerite, e uveíte; no sistema dermatológico podem ser vistos eritema nodoso (EN) e pioderma gangrenoso (PG); no sistema hepático pode haver colangite esclerosante; e no sistema musculoesquelético, com a prevalência de cerca de 7% a 25%, podem apresentar artropatias inflamatórias, espondiloartropatias (EpAs), artropatia axial (AA), artrite periférica.¹¹

De acordo com a Organização Europeia de Doença de Crohn e Colite (ECCO) não há um exame padrão-ouro. A confirmação diagnóstica depende de uma avaliação clínica e uma investigação endoscópica, bem como uma investigação histológica, radiológica e/ou bioquímica, não sendo mais utilizados exames genéticos ou sorológicos habitualmente, pois possuem pouca especificidade e não diferencia DC de colite ulcerativa.⁵ Inicialmente a investigação é realizada laboratorialmente com hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e albumina. Rotineiramente devemos solicitar a colonoscopia. A biópsia diagnóstica tem um importante papel na identificação da atividade da doença ao avaliar anormalidades vistas nas fases ativa e crônica no intestino delgado e /ou cólon.¹¹

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar a relevância no diagnóstico precoce da Doença de Crohn.

Secundários:

- Discutir as manifestações clínicas associadas a fisiopatologia
- Descrever o tratamento e as complicações resultantes da doença de crohn
- Citar a epidemiologia envolvida na doença de crohn

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura de caráter qualitativo, na qual foram realizadas

pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO em que os seguintes descritores e operadores booleanos foram usados: ((Crohn's disease) AND (epidemiology)) AND (brazil), (Crohn's disease) AND (pathophysiology), (((Crohn's disease)) AND (clinical manifestations))) NOT (pediatrics).

Foi realizada pesquisa no uptodate acesso 24/11/22 com o termo “indicações de cirurgia na doença de crohn”, utilizado dois artigos e publicações impressas gastrologia essencial e Goldman-Cecil medicina interna 24ª edição.

Os parâmetros utilizados para escolha dos artigos foram o texto completo gratuito, utilizando filtros com publicações dos últimos 5 anos. Dentre os 135 artigos vistos, 17 trabalhos foram escolhidos e estes apresentavam o tema principal de pesquisa pela pré-leitura dos títulos e resumos, com leitura completa em seguida. Assim os critérios de exclusão dos artigos não selecionados foram os que não possuía relevância para o diagnóstico, abordavam pacientes pediátricos e psiquiátricos, não estavam diretamente relacionados a patologia de Crohn e os critérios de inclusão foram apresentasse tópicos de interesse para análise do tema

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Crohn é uma patologia autoimune, crônica, progressiva, com períodos de remissão e recidivas¹. É uma das principais Doenças inflamatórias intestinais (DII), acomete as mucosas do trato gastrointestinal, o local mais frequente é o ileoterminal, contudo com a progressão da doença, outros sistemas podem ser acometidos^{1,2}.

Existem várias formas de classificá-la. Uma das mais utilizadas é a classificação de Montreal (2005) que é baseada na classificação anterior de Viena, porém com conceitos mais atualizados.

A classificação de Montreal consiste em considerar o diagnóstico tendo como referência a idade (A), localização da doença (L), presença de fistulas ou abscesso perianais (P) somado ao comportamento da doença (B)⁵ (tabela 1).

Tabela 1: Classificação de Montreal

Idade (A) (Anos)	Localização (L)	Comportamento
A1 - Abaixo de 16	L1 - Íleo terminal	B1 - Não estenosante e não penetrante
A2 - Entre 17 a 40	L2 - Colón	B2 - Estenosante
A3 - Acima de 40	L3 - Íleocolon	B3 - Penetrante
	L4 - Trato gastrointestinal superior	

Esta patologia também tem classificação quanto a atividade:

- Ativa quando apresenta Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI) acima de 220;
- Remissão, ou seja redução de parâmetros deste índice por no mínimo 12 meses, apresenta CDAI abaixo de 150;

- Resposta ao tratamento quando abaixo de 100.

Os 8 parâmetros que compõem o índice são: média de evacuações líquidas ou pastosas/dia nos últimos 7 dias, dor abdominal dividida em ausente, leve, moderada ou grave, sensação de bem estar, manifestações extraintestinais ou febre, consumo de antidiarreicos, massa abdominal, déficit de hematócritos, porcentagem do peso abaixo do esperado (peso/peso do habitual x 100), tendo um fator multiplicador com determinado valor com base em cada parâmetro, respectivamente 2,5,7,20,30,10,6 e 1¹².

Estes conceitos são mais utilizados em ensaios clínicos⁵.

A origem dessa patologia está relacionada a interação de alguns aspectos etiológicos como tabagismo, infecções intestinais, higiene, dieta e amamentação que podem provocar uma resposta imunológica desordenada. Os linfócitos T tipo CD4, CD8, natural killers, células B, monócitos serão liberadas no intestino, provocando uma resposta inflamatória exacerbada, com excesso de produção de citocinas como a IL-12, IFN- γ , TNF, IL23, a IL-34 sendo que esta última está envolvida na expressão de mais citocinas como TNF- α e IL6. É observado a ocorrência de uma cascata inflamatória com um fenótipo linfocítico TH 1. É possível notar que determinados genes estão implicados neste processo, como MUC 2 e FUT 2. Respectivamente são responsáveis por reduzir a produção de muco e codificar enzima que secreta formas solúveis de antígenos. Isto induz uma reação anômala com as bactérias que proporcionará o organismo a produzir reação imunológica que sustenta a ativação da cascata inflamatória interuptamente. Na mucosa, o contato dessas células imunes com as integrinas, moléculas de adesão e quimiocinas é o local que ocorrerá a cascata inflamatória, no qual será dado o encontro das citocinas ao epitélio intestinal. Assim, o epitélio poderá atuar de três maneiras: incremento da permeabilidade intestinal e absorção de antígenos, favorecendo ainda mais a resposta imune com a liberação de mais citocinas inflamatórias e presença de células apresentadoras de antígenos. Portanto, é um ciclo de produção de citocinas, proporcionando processo inflamatório crônico com destruição de tecidos, fibrose, estenose, fístulas intestinais, massas inflamatórias ou abscessos intra-abdominais. As lesões podem ser evidenciadas através de biópsias mostrando a presença de granulomas com distribuição descontínua.^{1,14}

Os fatores etiológicos não são nítidos, acredita-se que haja uma combinação de fatores genético e ambiental associada a uma incompetência imunológica². O fator ambiental com maior associação é o tabagismo que também exerce uma influência agravadora aos já portadores diagnosticados. Fumantes possuem uma prevalência maior de manifestações extraintestinais, ou seja, a gravidade da doença é maior, além de, conseqüentemente, terem um prognóstico pior em relação aos não-fumantes¹³. Os pacientes que cessaram o tabagismo apresentaram redução das manifestações, entre elas as articulares e de pele¹³.

O paciente com DC, primariamente, possui sintomas como dor abdominal, perda de peso, diarreia crônica, mal estar, febre, sangramentos, anemias e, em crianças, pode haver déficit de crescimento⁵. As manifestações extraintestinais podem surgir antes de haver evidência de DC com sintomas intestinais claros⁵. São localizadas como: nos sistemas ocular, na forma de episclerite, esclerite, e uveíte; no sistema dermatológico pode ter eritema nodoso (EN) pioderma gangrenoso

(PG); no sistema hepático por colangite esclerosante; e no sistema musculoesquelético através de artropatias inflamatórias, espondiloartropatias (EpAs), artropatia axial (AA), artrite periférica, sendo as artropatias inflamatórias uma das mais prevalentes com cerca de 7% a 25%¹¹.

Corroborando a clínica, os exames laboratoriais como hemograma completo, PCR, calprotectina fecal e taxa de hemossedimentação, além dos testes parasitológico e microbiológicos para diarreia infecciosa que inclua a toxina *Clostridium difficile* poderão auxiliar no diagnóstico⁵.

A análise desses exames podem identificar anemia, trombocitose, que faz parte do quadro clínico desta patologia, e respostas inflamatórias, tendo em vista que se trata de uma doença autoimune⁵. A calprotectina fecal é um exame que sugere a realização de investigação endoscópica de forma precoce, pois quando está em baixa é altamente preditivo de não ser síndrome do intestino irritado, acarretando uma forte suspeita de que pode tratar-se de DC ou colite ulcerativa, assim a realização de exames endoscópicos antecipados ampara diagnóstico. Outros exames laboratoriais que podem ser usados, de forma não rotineira, são os marcadores sorológicos anticitoplasma de neutrófilos (pANCA) e os anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), porém são incapazes de diferenciar DC de colite ulcerativa⁵.

Pela frequência do acometimento, a ileocolonoscopia e a biopsia do íleo terminal são exames de imagem e histológicos de rotina⁵. A endoscopia digestiva alta pode ser feita, contudo não é rotina em pacientes assintomáticos⁵. Os exames de rotina supracitados exploram evidências de áreas com inflamação na mucosa e verifica os tipos de lesão como úlceras, fistulas e estenose, além do mais possibilita classificar a gravidade com base na profundidade do acometimento das camadas da mucosa. Na ocorrência de falha dos demais exames e presença de uma alta suspeita pode-se optar por realizar a cápsula endoscópica e enteroscopia com biópsia⁵.

As principais complicações da doença são as manifestações extraintestinais que mostram a progressão da doença, reduz a qualidade de vida, oportuniza mais fibrose no tecido intestinal, permeabilidade intestinal aumentada e má absorção dos nutrientes, o que desencadeia quadro de diarreia crônica e caquexia. Um agravante é evolução para malignidade, o que fomenta uma morbimortalidade alta^{1,10}. Cerca de 55% dos pacientes com DC terão algum tipo de manifestação cutânea ao longo da patologia e estão relacionadas a progressão da DC ou ao tratamento realizado¹⁵.

O tratamento medicamentoso visa indução de remissão da DC, correção de déficits nutricionais, redução do avanço da doença e a prevenção de complicações, entretanto algumas medicações como os anti-tntalfa pode resultar menor sobrevivência do paciente e repercussões negativas para o estilo de vida, em consequências de seus efeitos colaterais. Apesar disso, é uma das ferramentas disponível no momento que possui melhores resultados na diminuição na proporção de hospitalização e cirurgias. A condução terapêutica deve ser feita com base na gravidade, subtipo, comportamento e localização da DC. A terapêutica medicamentosa possui um arsenal como aminosalicilatos, corticoides, anti-inflamatórios, agentes bioterapêuticos, imunossupressores (tiopurinas e metotrexato) e anti-TNF que é usada a fim de atenuar a sintomatologia e risco de consequências a longo prazo. A taxa de ineficácia é alta pois nenhuma delas inibe totalmente a evolução da doença e ocasionalmente haverá necessidade de intervenção cirúrgica, Os anti-TNF possuem perda de resposta ao tratamento inicial 30% das vezes e, posteriormente, 50% que

obtinha resposta satisfatória terão intolerância, falha mecânica e suscetibilidade a infecções pelo bloqueio imunomediado^{1,10,16}. O uso de antibióticos também é considerado devido a probabilidade dos pacientes terem infecções relacionadas a própria doença ou ao tratamento medicamentoso. A escolha antimicrobiana costuma ser a fluorquinolonas e metronidazol. Os biológicos usuais são inibidores do TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) ou antintegras (Vedolimumab) e interleucinas IL-12 e IL-23 (Ustekinumab). Do grupo dos anti-inflamatórios, a mesalazina é usada devido a segurança da droga, apesar de não ter uma taxa de indução de remissão da doença considerável¹⁴.

Contudo, pelo fato de ser uma patologia subnotificada, pois não é de notificação compulsória, ocorre negligência na informação de dados clínicos, favorecendo uma dificuldade epidemiológica e acarretando uma barreira na criação de estratégias do manejo destes pacientes que necessitam de tratamentos mais invasivos, como cirurgias para correção das obstruções intestinais e outras complicações severas, como foi demonstrado em uma análise retrospectiva em Campinas que mais de 50 % dos pacientes analisados necessitaram de intervenção cirúrgica⁵.

A conduta cirúrgica é indicada para pacientes que possuem algumas condições como: perfuração intestinal, abscesso intra-abdominal, retroperitoneal ou da parede abdominal refratário ao tratamento, hemorragia gastrointestinal refratária ao tratamento conservador, inflamação persistente causando sintomas refratários à terapia médica, retardo do crescimento em crianças portadoras de doença de Crohn, estenose fibrótica sintomática com obstrução intestinal, fistula entérica refratária à terapia médica e câncer de intestino delgado ou colorretal¹⁷.

Pacientes com doença de crohn são mais propensos a terem lesões malignas ou pré-malignas do cólon ou reto ao invés do intestino delgado. Dessa maneira é relevante que portadores de doença de Crohn de longa data sejam acompanhados com colonoscopia frequente, a fim de monitorar o aparecimento de malignidade. Os métodos cirúrgicos mais executados são ressecção do intestino delgado na presença de inflamação, perfuração, abscesso ou fistula, tendo uma alta resposta positiva quando o paciente apresente estenose com localidade pequena ou doença fistulizante, Vale-se ressaltar que a abordagem laparoscópica no momento está apresentando maiores ganhos para o paciente, pois há atenuação de fatores como morbidade, custo, obstruções do intestino delgado, hernias incisionais e demora na recuperação. Quando a abordagem cirúrgica é no colon ou reto, pode-se proceder com colectomia segmentar, colectomia total com anastomose ileorretal, proctocolectomia total com ileostomia terminal e proctectomia a depender da localização e recomendação cirúrgica, sendo relevante lembrar que a ressecção deve tentar ao máximo ser a menor. Além dessas técnicas há opção de dilatação endoscópica por balão¹⁷.

A cirurgia de urgência na doença colorretal é quando há evolução com colite fulminante aguda ou megacólon tóxico para prevenção da sepse, perfuração ou morte, na qual o procedimento mais adequado é colectomia total com ileostomia terminal¹⁷.

Com isso, foi observado a chance ao longo de 10 anos de curso de doença é a inevitabilidade de realizar cirurgia intestinal em cerca de 50% , contudo isso vem reduzindo em países em que há diagnóstico precoce e mais opções de terapêutica. Na Holanda, onde foi vista essa mudança, houve uma redução significativa em 1991. A taxa de ressecção era de 22,7 para 100.00 e evoluiu para 2,5

para 100.000. O uso de tiopurinas e anti-TNFalfa possibilitou essa mudança tão relevante¹⁸.

No Brasil, esta patologia parece estar em ascensão, mas há escassez de estudos epidemiológicos. As informações epidemiológicas nem sempre são fidedignas, e somado a estes fatores constata-se que há um acesso desigual e nem todos os métodos diagnósticos são de livre alcance. Vale apontar que há uma certa deficiência na formação dos profissionais envolvidos, na divulgação do conhecimento da patologia e registro no sistema de forma homogênea a nível nacional⁶.

Desse modo, compreende-se a grande necessidade em estabelecer um diagnóstico precoce, pois, isso permitirá reduzir ou postergar o aparecimento de sintomas que acarretará a piora da qualidade de vida. Por meio de pesquisas realizadas verificou-se que o diagnóstico é estabelecido entre 10 a 20 anos após o início das manifestações clínicas principais⁵.

CONCLUSÕES

Essa revisão literária possibilitou observar a carência de estudos epidemiológicos brasileiros, além de realçar as dificuldades em estabelecer um diagnóstico precoce, devido as questões relacionadas a realidade do país que apresenta limitações econômicas em dispor de todos os recursos que facilitariam um diagnóstico. Sabe-se que com o avanço da doença os custos aumentam, se houvesse medidas diagnósticas antecipadas o número de cirurgias e internações poderiam ser menores, e assim os gastos também seriam menores, além dos prognósticos serem mais positivos nessa situação. É válido ressaltar que esta patologia é progressiva e o diagnóstico tardio favorece desfechos sombrios com uma morbimortalidade acentuada, assim é imprescindível que o médico generalista tenha algum conhecimento que possibilite a suspeita, mesmo que a sintomatologia inicial seja inespecífica, pois isso acarretará probabilidades diagnósticas de forma mais cedo, beneficiando o paciente que terá menos repercussões cirúrgicas e manifestações extraintestinais.

REFERÊNCIAS

1. Dani R. Gastrologia essencial - 3^a ed. Rio de Janeiro :Editora Guanabara Koogan, 2006, 332-354; ISBN 85-277-1131-1.
2. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine E-Book - 24^a ed. Editora Saunders; 2014, Capítulo 143, 3046-3059; ISBN: 978-85-352-5677-2
3. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2017 [Acesso 23 junho 2022];46(9):780–9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892171>>
4. Rogier, Eric W., et al. "Lessons from Mother: Long-Term Impact of Antibodies in Breast Milk on the Gut Microbiota and Intestinal Immune System of Breastfed Offspring." *Gut Microbes*, [Internet] 2014 [Acesso em 23 junho 2022]vol. 5, no. 5, 663–68, Disponível em: <<https://doi.org/10.4161/19490976.2014.969984>>

5. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* [Internet]. 2016 [Acesso em 23 junho 2022];11(1):3–25. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>>
6. Fucilini LMP et al. Epidemiological Profile and Clinical Characteristics Of Inflammatory Bowel Diseases in A Brazilian Referral Center. *Arquivos de Gastroenterologia* [Internet]. 2021, v. 58, n. 04 [Acesso 23 Junho 2022] , pp. 483-490. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-87> >. Epub 10 Dec 2021. ISSN 1678-4219. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-87>.
7. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. [Internet] 2021 [Acesso em 24 novembro 2022];10(2):364. Disponível em : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835974/#B8-jcm-10-00364> >
8. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 [Acesso em 24 novembro 2022];161(4):1118–32. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)03337-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)03337-0/fulltext)>
9. Alvarez-Payares JC, Ramírez-Urrea S, Correa-Parra L, Salazar-Urbe D, Velásquez-López M. Mucocutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. [Internet] 2021 [Acesso em 24 novembro 2022]; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439267/>>
10. Sange AH, Srinivas N, Sarnaik MK, Modi S, Pisipati Y, Vaidya S, et al. Extra-Intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. [Internet] 2021 [Acesso em 24 novembro 2022]; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438649/>>
11. Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory Bowel Disease in Primary Immunodeficiencies. *Current Allergy and Asthma Reports*. [Internet] 2017 [Acesso em 24 novembro 2022]; 28;17(8). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953999/>>
12. Miszputen S. J. Doença inflamatória intestinal: definição e classificação. *JBG-Jornal Brasileiro de gastroenterologia Órgão Científico Oficial Da Sociedade de Gastroenterologia Do Rio de Janeiro*. [Internet] 2009 [Acesso em 08 dezembro 2022]9(3):112-120. Disponível em: <http://www.socgastro.org.br/jornais/vol_9_num_3.pdf>
13. Severs M, van Erp SJH, van der Valk ME, Manges MJJ, Fidder HH, van der Have M, et al. Smoking is Associated With Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* [Internet] 2016 [Acesso em 24 novembro 2022];10(4):455–61. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946753/>>
14. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct* 2020 [Internet] 15(1). Disponível em: <<https://biologydirect.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13062-020-00280-5>>
15. Lambert JLW, De Schepper S, Speeckaert R. Cutaneous Manifestations in Biological-Treated

- Inflammatory Bowel Disease Patients: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021[Internet] 10(5):1040. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802483/>>
16. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs in Context*. 2020 Mar 2;9:1–15.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180822/>
17. Fleshner [P.R.](#), Weiser [M.](#), Chen [W.](#) Surgical management of Crohn disease UpToDate 2022 [Internet][Acesso em 30 novembro 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-colon-and-rectum?search=cirurgia%20doen%C3%A7a%20de%20crohn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
18. Beelen EMJ, van der Woude CJ, Pierik MJ, Hoentjen F, de Boer NK, Oldenburg B, et al. Decreasing Trends in Intestinal Resection and Re-Resection in Crohn’s Disease: A Nationwide Cohort Study. *Annals of Surgery* [Internet] 2021 [Acesso em 30 novembro 2022];273(3):557–63. Disponível em : <https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2021/03000/Decreasing_Trends_in_Intestinal_Resection_and.24.aspx>

DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS NA EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA

ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS IN HYPERTENSIVE EMERGENCY

Flana da S. Repani¹; Mário C. A. Perez²

¹Aluna do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor titular do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- Unifeso

RESUMO

Introdução: A emergência hipertensiva é uma das condições mais difíceis de tratar na urgência e emergência, podendo ser fatal, pois está associada a danos e risco de complicações graves e imediatas. Dessa forma, seu manejo rápido é essencial para obter os melhores desfechos clínicos. **Objetivos:** O objetivo primário deste trabalho é revisar as informações disponíveis sobre as drogas anti-hipertensivas utilizadas na emergência hipertensiva, sendo os objetivos secundários abordar os tipos de emergências hipertensivas, apresentar as metas terapêuticas e os medicamentos utilizados e discorrer sobre a farmacologia dos medicamentos de uso parenteral utilizados no tratamento da condição. **Métodos:** Revisão integrativa de literatura, qualitativa e descritiva, nas bases de dados LILACS, SciELO e Pubmed, com busca de artigos publicados de 2017 a 2022. Foram identificadas 317 publicações nas bases de dados, sendo selecionados 19 artigos para compor o estudo. **Resultados:** Existem diferentes tipos de emergência hipertensiva. Dentre eles, temos dissecação da aorta, insuficiência cardíaca aguda, edema agudo de pulmão, infarto agudo do miocárdio, eclampsia, pré-eclâmpsia, encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico. O agente terapêutico indicado depende do tipo de emergência, devendo a abordagem ser individualizada. Dentre os medicamentos endovenosos utilizados para tratar as emergências hipertensivas, no Brasil, temos o nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, metoprolol, esmolol, hidralazina, diazóxido, enalaprilato e furosemida. **Conclusões:** Uma vez que o manejo das emergências hipertensivas é complexo, devido aos variados tipos e sua capacidade de impactar negativamente nos resultados cardiovasculares e cerebrovasculares, reconhecer rapidamente e tratar adequadamente a condição presente são aspectos essenciais para limitar os danos aos órgãos-alvo e melhorar o prognóstico do paciente.

Descritores: Anti-hipertensivos; emergências; hipertensão arterial; tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive emergency is one of the most difficult conditions to handle in the Emergency Department. Since it is associated with damage and risk of serious and immediate complications, it can be fatal. Therefore, its rapid management is essential to obtain the best clinical outcomes. **Aims:** The primary objective of this work was to review information on antihypertensive

drugs used in hypertensive emergencies. The secondary objectives were the following: to address the kinds of hypertensive emergencies; to present the therapeutic goals and the drugs used in its treatment; and to discuss the pharmacology of parenteral drugs used in the treatment of hypertensive emergencies. **Methods:** Integrative, qualitative and descriptive literature review in the LILACS, SciELO, and Pubmed databases, searching for articles published from 2017 to 2022. A total of 317 publications were identified in the databases, 19 of which were selected to compose the study. **Results:** There are different kinds of hypertensive emergencies, including aortic dissection, acute heart failure, acute lung edema, acute myocardial infarction, eclampsia, preeclampsia, hypertensive encephalopathy, ischemic and hemorrhagic stroke. The therapeutic agent of choice depends on the clinical context and should be individualized. In Brazil, among the intravenous drugs used to treat hypertensive emergencies, sodium nitroprusside, nitroglycerin, metoprolol, esmolol, hydralazine, diazoxide, enalaprilat, and furosemide deserve considerations. **Conclusions:** Since the management of hypertensive emergencies is complex, due to their several kinds and their ability to negatively impact cardiovascular and cerebrovascular outcomes, their quick recognition and appropriate treatment are essential steps in order to limit damage to target organs and improve patient prognosis.

Keywords: Antihypertensive drugs; emergencies; arterial hypertension; treatment.

INTRODUÇÃO:

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um problema de saúde com alta prevalência em todo o mundo, sendo considerado um dos principais fatores de risco cardiovascular.¹ A HAS não controlada é uma das causas mais comuns de internação nos serviços de urgência e emergência, uma vez que pacientes hipertensos não controlados podem desenvolver crises hipertensivas, que podem ser classificadas como urgência hipertensiva ou emergência hipertensiva.^{2,3}

As urgências hipertensivas são diagnosticadas se houver aumento acentuado da pressão arterial (PA) – em geral, com a PA sistólica (PAS) ≥ 180 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 120 mmHg – em uma pessoa estável, sem evidência clínica ou laboratorial de lesão aguda de órgãos-alvo (LOA), que incluem coração, cérebro, rins e artérias, e sem risco imediato de óbito.^{4,5} Os sintomas correlacionados podem ser dor de cabeça, ansiedade e dor de estômago, o que pode levar ao agravamento da HAS.⁶

Já as emergências hipertensivas (EH) são diagnosticadas se houver aumento acentuado dos níveis tensionais, geralmente nos mesmos níveis anteriormente mencionados (PAS ≥ 180 mmHg e/ou PAD ≥ 120 mmHg), mas aqui com a presença de LOA aguda e progressiva.^{4,5} Esses quadros podem ser fatais, sendo uma das condições mais difíceis de se tratar no departamento de emergência, uma vez que está associado a danos ou risco de complicações imediatas graves, como acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca aguda, síndromes coronarianas agudas e dissecação aguda da aorta.^{3,6}

As principais apresentações clínicas da emergência hipertensiva são lesões cerebrovasculares (encefalopatia hipertensiva, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, hemorragia subaracnóidea), lesões cardiovasculares (síndrome coronariana aguda, seja infarto agudo do

miocárdio ou angina instável, edema pulmonar agudo, dissecação aguda da aorta), lesões renais (insuficiência renal rapidamente progressiva), gravidez (pré-eclâmpsia/eclâmpsia) e crises catecolaminérgicas (crise de feocromocitoma, superdosagem de drogas simpatomiméticas, HAS de rebote após retirada de drogas anti-hipertensivas, como clonidina ou betabloqueadores, interação da tiramina com inibidores da monoamina oxidase), além de outras apresentações possíveis, como traumatismo cranioencefálico.⁷

Os quadros de emergência hipertensiva requerem uma queda rápida dos níveis tensionais, em um intervalo de horas, geralmente necessitando de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e administração de medicamentos por via parenteral.⁸ Vale ressaltar que o estado de emergência é definido pela gravidade do quadro clínico e não pelos valores da PA.⁴⁻⁸

OBJETIVOS:

Objetivo primário

Revisar as informações sobre as drogas anti-hipertensivas utilizadas nos quadros de emergência hipertensiva.

Objetivos secundários

- Abordar os tipos de emergência hipertensiva;
- Apresentar as metas terapêuticas para as emergências hipertensivas e os medicamentos utilizados;
- Discorrer sobre a farmacologia dos medicamentos de uso parenteral utilizados no tratamento das emergências hipertensivas.

MÉTODOS:

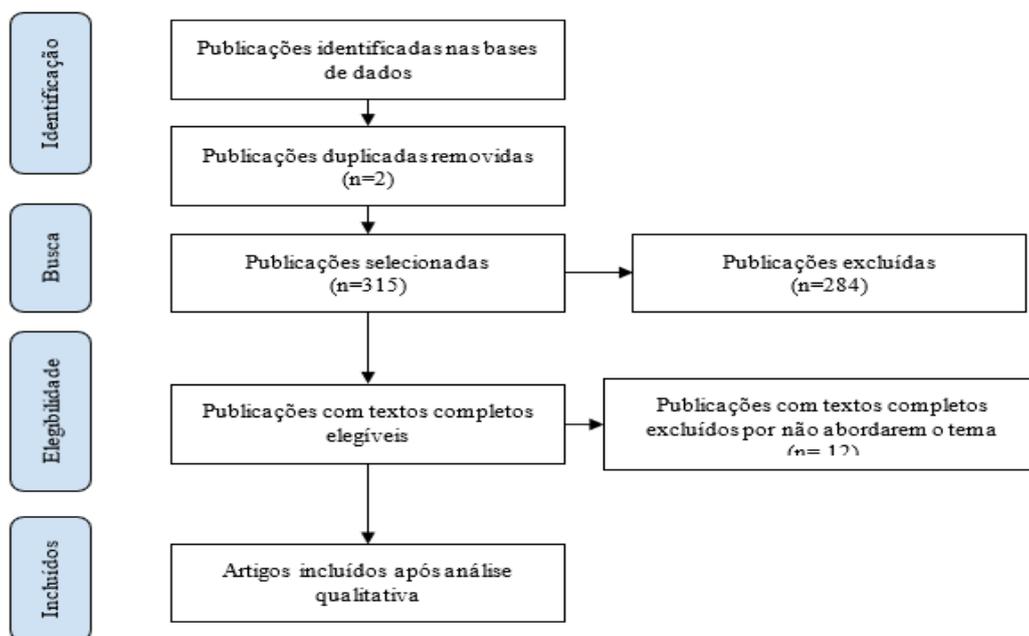
Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, qualitativa e descritiva. A busca literária foi realizada nas bases de dados científicos disponíveis, a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a base de dados *Scientific Electronic Library online* (SciELO) e a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed). Para a busca foram utilizados descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde e os descritores em língua inglesa do *Medical Subject Headings* (MeSH): “anti-hipertensivos”; “emergências”; “hipertensão arterial”; “tratamento”; e “emergência hipertensiva”. Estes descritores foram cruzados nas bases de dados por meio da utilização do operador booleano AND. Não foi encontrado como descritor “Emergência hipertensiva” em pesquisa no DeCS, sendo utilizada como palavra-chave.

Os critérios de inclusão foram publicações em formato de artigo, em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados a partir de 2017, com textos completos e disponíveis na íntegra, e que apresentavam resultados relevantes. Foram excluídos artigos duplicados e que não contivessem conteúdos significativos, não estando, portanto, relacionados diretamente com o tema.

A pesquisa na base de dados LILACS retornou 4 artigos ao serem utilizados os filtros ano (2017-2022) e *free full text* (texto completo grátis). A partir da leitura dos títulos e resumos, dois artigos foram selecionados e lidos na íntegra, compondo parte do estudo. Na base de dados

SciELO, foram encontrados 12 artigos; após a leitura dos títulos, estes foram reduzidos para 5, e após a sua leitura na íntegra, foram selecionados 3 artigos. Na base de dados PubMed, foram encontrados 303 artigos, dos quais 2 foram excluídos por estarem duplicados na mesma base de dados. Após a leitura dos 301 títulos restantes, foram excluídos 275 artigos, restando 26 artigos para leitura do resumo, sendo selecionados 14 artigos. Portanto, no total foram selecionados 19 artigos para compor o presente estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: elaborado pelos autores (2022).

Assim, a base de dados que mais apresentou publicações selecionadas para este estudo foi a PubMed, com 14 artigos, seguida pelo SciELO com 3 artigos e LILACS, com 2 artigos. Considerando o período de estudo (2017-2022), a maior concentração de publicações ocorreu no ano de 2018, com 5 artigos selecionados, seguido pelos anos de 2017 e 2019 com 4 artigos em cada. Três artigos publicados no ano de 2021 foram selecionados, além de 2 artigos no ano de 2020 e 1 artigo publicado no ano de 2022. Com relação aos idiomas dos artigos, dois são em língua espanhola, 5 em língua portuguesa e 12 em língua inglesa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma urgência hipertensiva, o objetivo é reduzir gradativamente a PA ao normal, sendo isto geralmente obtido com medicamento oral, como alfa-agonistas centrais, vasodilatadores ou bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas dos receptores de angiotensina.^{5,8-10} No entanto, o objetivo da terapia medicamentosa na emergência hipertensiva é a redução rápida, embora gradual, da PA. A meta mais razoável é reduzir a PA média em aproximadamente 25% nas primeiras duas horas de

tratamento ou reduzir a PAD para 100 a 110 mmHg, com posterior redução lenta em 24 a 48 horas, até atingir uma PAD em torno de 95 mmHg, pois a redução rápida dos níveis tensionais pode levar a danos cerebrais.^{5,8,10}

A escolha do agente farmacológico para tratar a emergência hipertensiva deve ser individualizada, sendo baseada nos riscos particulares presentes, nas comorbidades e no tipo de dano aos órgãos-alvo. O paciente deve ser internado na unidade de tratamento intensivo (UTI) e tratado com drogas intravenosas.⁸ Considerando as principais emergências hipertensivas, o enfoque terapêutico está descrito no Quadro 1.^{1,11}

Quadro 1. Principais emergências hipertensivas e seu enfoque terapêutico

Tipo de emergência hipertensiva	Objetivo da PA (mmHg)	Fármacos
Dissecção de aorta	PAS < 120 mmHg em 30 min, se possível ¹¹ Frequência cardíaca ≤ 60 bpm ¹	Nitroglicerina ⁴ Nitroprussiato de sódio ^{1,4,11} Betabloqueador ^{1,4,11}
Isquemia do miocárdio/infarto	↓ isquemia ¹¹	Nitroglicerina ¹¹
Insuficiência cardíaca	↓15% a 20% na PA ¹¹ ↓PA em 10-15%, continuar conforme resposta clínica ¹	Nitroprussiato de sódio ^{1,11} Nitroglicerina ^{1,11} Furosemida ^{1,11}
Edema agudo de pulmão com disfunção sistólica	↓15% a 20% na PA ¹¹	Nitroprussiato de sódio ¹¹ Nitroglicerina ¹¹ Furosemida ¹¹
Encefalopatia hipertensiva	↓25% na PA média em 2-3 horas ¹¹ ↓PA de 10 a 15% em 2 horas até 25% em 24 horas ¹	Nitroprussiato de sódio ^{1,11}
Hemorragia intracerebral ou AVC em evolução	↓até 25% PA média em 6-12 horas ¹¹	Nitroprussiato de sódio (controverso)
Trauma cranioencefálico agudo	↓ até 25% da PA média em 2-3 horas (controverso) ¹¹	Nitroprussiato de sódio ¹¹
Feocromocitoma	controle dos paroxismos ¹¹	Fentolamina* ¹¹
Uso de cocaína ou outro simpatomimético	↓ até 25% na PA média em 2-3 horas ¹¹ ↓20% na PA em 2-3 horas ¹	Fentolamina* ^{1,11} Benzodiazepínico ¹¹ Metoprolol EV ¹¹
Eclâmpsia	PAD igual ou < 90 mmHg ¹¹ ↓20% da PA em 2-6 horas ¹	Sulfato de Magnésio ¹¹ Metildopa ¹¹ Hidralazina ^{1,11}
AVC isquêmico	Fibrinólise se PA ≤ 180/110 mmHg ¹ Não fibrinólise: reduzir se PA ≥ 220/120 mmHg ¹	Esmolol ¹

AVC hemorrágico	PA ≤ 180/105 mmHg ¹	Esmolol ¹
Síndrome coronariana aguda	↓20% em 2 horas; continuar de acordo com a resposta ¹	Nitroglicerina ¹ Nitroprussiato de sódio ¹ Betabloqueadores ¹
Insuficiência renal aguda	↓20% da PA em 24 horas ¹	Nitroprussiato de sódio ¹

* não aprovado no Brasil

Fonte: Adaptado de Aronow WS⁴, Arbe; Pastor; Franco¹ e Vilela-Martin; Yugar-Toledo¹¹.

Nos casos de dissecção aórtica, que é uma condição grave que requer controle imediato da PA e da frequência cardíaca, o objetivo terapêutico é atingir PAS < 120 mmHg e/ou PAD < 80 mmHg nos primeiros 10 minutos e frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos/min (bpm).^{1,11-13} A redução rápida e imediata da PA, em 5 a 10 minutos, é necessária para pacientes com dissecção aguda da aorta.⁴ Como drogas de primeira linha, recomenda-se um vasodilatador arterial mais um betabloqueador, como nitroprussiato de sódio mais esmolol.^{1,11} Nesses casos, a droga inicial de escolha é o esmolol intravenoso, podendo um vasodilatador (nitroprussiato ou nitroglicerina) ser administrado se a PA permanecer elevada após o bloqueio beta-adrenérgico.^{4,6} Cabe destacar que o uso de nitroprussiato isoladamente não é o ideal, pois ele leva ao aumento da frequência cardíaca e da velocidade de ejeção aórtica, podendo complicar a dissecção.^{10,11}

No caso de insuficiência cardíaca aguda e/ou edema agudo de pulmão, o tratamento de primeira escolha são os vasodilatadores venosos e arteriais, como nitroglicerina e/ou nitroprussiato de sódio.^{1,4} Uma vez que esses pacientes requerem manejo cuidadoso, com os objetivos imediatos de reduzir a pós-carga, melhorar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e resolver a congestão pulmonar, o tratamento ideal é a associação de diurético de alça intravenoso (furosemida) com nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina, fármaco cuja dose deve ser titulada até a maior dose tolerada, visando diminuir tanto a pré quanto a pós-carga cardíaca.¹⁴ Betabloqueadores e antagonistas do cálcio devem ser evitados na fase aguda, por serem contraproducentes ao reduzir a contratilidade cardíaca e, conseqüentemente, piorar o quadro.¹ Porém, uma vez estabilizado o paciente, o início de betabloqueadores antes da alta hospitalar pode melhorar a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca.¹

Pacientes com infarto agudo do miocárdio ou angina *pectoris* instável e hipertensão grave devem ser tratados com esmolol intravenoso, podendo ser também administrada nitroglicerina intravenosa, caso necessário. A pressão arterial alvo é inferior a 140 x 90 mmHg em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou angina de peito instável, devendo se ter cuidado ao reduzir a pressão arterial nesses pacientes para evitar a redução da PAD para menos de 60 mmHg, pois isso pode diminuir a perfusão coronária e agravar a isquemia miocárdica.⁴

Nos casos de pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, que são situações gestacionais graves, há elevação da PAS ≥ 160 e/ou PAD ≥ 110 mmHg, geralmente estando associadas a proteinúria e apresentando-se a partir da 32^a semana de gestação (algumas mulheres a desenvolvem a partir da 20^a semana).¹ O tratamento central visa reduzir a PA e manter a pressão de perfusão placentária adequada, sendo o tratamento definitivo o parto ou cesariana.¹ A combinação de drogas intravenosas

utilizada como primeira linha no tratamento desses casos é a associação de hidralazina e sulfato de magnésio.^{1,11} Quando surge a oportunidade de mudar para o tratamento oral, as drogas de primeira escolha são a metildopa e a nifedipina de ação prolongada¹⁴. Inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, inibidores diretos da renina e nitroprussiato de sódio são contraindicados no tratamento dessas pacientes, devido aos seus efeitos teratogênicos. Além disso, os diuréticos devem ser evitados, porque reduzem o fluxo sanguíneo placentário.^{4,14}

Nos casos de encefalopatia hipertensiva, que é um distúrbio caracterizado pelo rápido aparecimento de sintomas neurológicos inespecíficos e secundários a um aumento súbito e sustentado da PA, os sintomas são diversos, incluindo cefaleia, vômitos, confusão mental, distúrbios visuais e rebaixamento do nível de consciência, até o coma.^{1,5,6} Nesses casos, pode haver envolvimento da retina, com papiledema.¹ Esses sintomas melhoram com a redução da PA, devendo a mesma ser reduzida entre 10 e 15% nas primeiras duas horas do tratamento, sem que a diminuição ultrapasse 25% nas primeiras 24 horas.^{1,5} O objetivo é diminuir em 25% a PA média.^{5,10,11} O nitroprussiato de sódio é um agente anti-hipertensivo eficaz, com rápido início de ação e fácil titulação; no entanto, não é ideal em casos de edema cerebral.⁶

Pacientes com suspeita de AVC isquêmico que são elegíveis para trombólise devem se beneficiar de uma rápida redução da PA, para cifras inferiores a 180 x 100 mmHg, que devem ser mantidas adicionalmente por pelo menos 24 horas, para reduzir o risco de hemorragia intracraniana.¹ Para pacientes não elegíveis para trombólise ou trombectomia mecânica, recomenda-se manter a PA mais alta, mesmo tão alta quanto 220 x 120 mmHg, para manter a perfusão cerebral em zonas com isquemia potencialmente reversível.^{1,11} Nas primeiras 24 horas de tratamento, uma redução de menos de 15% pode ser considerada segura e razoável de se prosseguir.¹⁵

Nos pacientes com emergência hipertensiva, admitidos na UTI para tratamento médico com agentes anti-hipertensivos parenterais, é essencial monitoramento rigoroso, sendo as linhas arteriais frequentemente utilizadas para ajuste da dose de infusão de drogas. Em relação aos medicamentos a serem utilizados e aos possíveis efeitos adversos a serem considerados, deve-se ter em mente que todos os agentes podem causar hipotensão arterial.⁸

Em um estudo realizado em um serviço de emergência de um hospital municipal de São Vicente-SP, nos casos de emergência hipertensiva, os medicamentos mais utilizados foram os broncodilatadores, insulina, oxigenoterapia, nitroprussiato de sódio e anticonvulsivante.⁹ Os medicamentos usados por via parenteral para tratar emergências hipertensivas disponíveis no Brasil estão descritos no Quadro 2, onde são abordadas sua classe terapêutica, modo de administração, início da ação, duração, indicação e eventos adversos.

Quadro 2. Medicamentos usados por via parenteral para o tratamento das emergências hipertensivas disponíveis no Brasil.

Fármacos	Classe terapêutica	Modo de administração e dosagem	Início	Duração	Indicação	Eventos adversos
Nitroprussiato de Sódio	vasodilatador arterial e venoso. Estimula a formação de GMPc	Infusão contínua 0,25 (ou 0,5) a 10 µg/kg/min IV ^{5,10} Proteger da Luz	Imediato	1-2 min	Maioria das emergências hipertensivas ⁵	Espasmo muscular. ¹⁰ Cuidado na insuficiência renal e hepática e pressão intracraniana alta. ⁵ Intoxicação por cianeto, hipotensão grave, náuseas, vômitos.
Nitroglicerina	vasodilatador arterial e venoso	Infusão contínua IV 5-15mg/hora	2-5 min	3-5 min	Insuficiência coronariana. Insuficiência ventricular esquerda, com edema agudo de pulmão.	Taquicardia reflexa, <i>flushing</i> , meta-hemoglobinemia. ⁵ Eficácia variável. ¹⁰ Cefaleia, taquifilaxia.
Metoprolol	bloqueador beta-adrenérgico seletivo	5 mg IV (repetir 10/10 min, se necessário até 20 mg)	5-10 min	3-4 h	Insuficiência coronariana. Dissecção aguda de aorta (em combinação com nitroprussiato)	Bradicardia, bloqueio atrioventricular avançado, broncoespasmo, insuficiência cardíaca. ⁵
Esmolol	bloqueador beta ₁ -adrenérgico seletivo de ação ultrarrápida	Ataque: 500µg/kg. Infusão IV a 25-50 µg/kg/min ↑ 25 µg/kg/min cada 10-20min. (máximo 300 µg/kg/min)	1-2 min	1-20 min	Dissecção aguda de aorta (em combinação com nitroprussiato) Hipertensão pós-operatória grave.	Bloqueio atrioventricular 1º grau, broncoespasmo, bradicardia, náuseas, vômitos, hipotensão arterial. ^{5,10}

Hidralazina	vasodilatador de ação direta	10-20 mg IV ou 10-40 mg IM 6/6 h	10-30 min	3-12 h	Eclâmpsia	Taquicardia, cefaleia, vômitos. Piora da angina e do infarto. Cuidado com pressão intracraniana elevada.
Diazóxido	vasodilatador da musculatura lisa arteriolar	Infusão IV em 10-15min 1-3 mg/kg (máximo 150 mg)	1-10 min	3-18 h	Encefalopatia hipertensiva	Retenção de sódio, água, hiperglicemia e hiperuricemia.
Enalaprilato	Inibidor da enzima conversora de angiotensina	Infusão intermitente IV 5,0 mg 6/6h até 20 mg	15 min.	4-6 h	Insuficiência ventricular esquerda com edema agudo do pulmão	Hipotensão arterial, insuficiência renal,
Furosemida	Diurético de alça	20-60 mg IV (repetir após 30 min). ⁵ Infusão. ¹⁰	2-5 min ⁵ 5-10 min ¹⁰	30-90 min.	Insuficiência ventricular esquerda com edema agudo do pulmão, situações de hipervolemia. ⁵	Hipopotassemia

IV-intravenoso, IM- intramuscular

Fonte: Adaptado de Barroso et al.⁵; Vilela-Martin et al.¹⁰

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio é o agente de primeira escolha para o tratamento da maioria das emergências hipertensivas, agindo em segundos como um potente dilatador arterial e venoso.¹⁶ Ele é um pró-fármaco que reage com grupos sulfidril nos eritrócitos, albumina e outras proteínas séricas para liberar óxido nítrico (NO). O NO reduz o tônus vascular em pequenas artérias musculares, via estimulação da via guanilil-ciclase, gerando GMP cíclico.¹⁷

Quando administrado por infusão intravenosa, começa a agir em um minuto ou menos, ao passo que, uma vez interrompida a infusão, seus efeitos desaparecem em 10 minutos ou menos. É necessária uma monitorização frequente da PA, uma vez que este medicamento pode produzir uma queda súbita e drástica da mesma. A dose inicial recomendada de nitroprussiato é de 0,25 a 0,5 mcg/kg por minuto, podendo a infusão ser aumentada, conforme necessário, até atingir-se uma dose máxima de 10 mcg/kg por minuto, embora o uso dessas doses mais altas geralmente deva ser evitado ou limitado a uma duração máxima de 10 minutos.^{5,10} A desvantagem mais importante de seu uso é a potencial ocorrência de toxicidade por tiocianato, que ocorre mais provavelmente se os pacientes tiverem insuficiência hepática ou renal e quando o agente é administrado por mais de 48 a 72 horas.¹⁶

Nitroglicerina

A nitroglicerina é um potente vasodilatador venoso que age apenas no tônus vascular arterial em doses elevadas, reduzindo na verdade a PA por diminuir o retorno venoso (pré-carga) e o débito cardíaco. Ela é frequentemente utilizada em crises hipertensivas, principalmente no contexto da isquemia miocárdica/infarto agudo do miocárdio e no edema agudo de pulmão, muito comumente junto com outros esquemas anti-hipertensivos.^{16,17} A nitroglicerina é administrada por infusão intravenosa, sendo semelhante em ação e farmacocinética ao nitroprussiato de sódio, exceto pelo fato de produzir venodilatação relativamente maior do que a dilatação arteriolar. O início da ação é de 2 a 5 minutos, enquanto a duração da ação é de 3 a 5 minutos.^{5,10}

Os principais efeitos adversos são cefaleia (devido à vasodilatação direta) e taquicardia (resultante da ativação simpática reflexa); meta-hemoglobinemia foi relatada em pacientes que receberam esse agente por mais de 24 horas.^{5,10} Outro efeito indesejável da nitroglicerina é o comprometimento da perfusão cerebral e renal. Assim, portanto, seu uso é recomendado apenas em indivíduos que apresentam síndrome coronariana aguda ou edema agudo de pulmão, sendo contraindicado em pacientes com depleção de volume.¹⁷

Metoprolol

O metoprolol, um bloqueador seletivo dos receptores β_1 , é usado com segurança na forma oral em adultos com insuficiência cardíaca e tem sido usado com segurança na forma de infusão intravenosa em adultos com emergências hipertensivas.¹⁸ A dose inicial é de 5 mg, repetida de 10 em 10 min até alcançar-se o efeito desejado ou a dose máxima de 20 mg. O início da ação ocorre em 5 a 10 minutos e dura 3 a 4 horas. Os principais efeitos colaterais são descompensação cardíaca, bradicardia (incluindo bloqueio atrioventricular) e broncoespasmo.^{5,10}

Esmolol

O esmolol é um bloqueador cardíaco dos receptores beta-1 de ação ultracurta, com início de ação ultrarrápido (em 60 segundos) e duração de ação de 10 a 20 minutos.¹⁷ A dose de ataque é de 500 μ g/kg/min, administrada em 1 minuto, com infusão intermitente de 25 a 50 μ g/kg/min, até o máximo de 300 μ g/kg/min.^{5,10} É agente farmacológico apropriado para situações em que a emergência hipertensiva se dá com aumento do débito cardíaco ou frequência cardíaca, como hipertensão perioperatória e dissecação aguda de aorta (nesta, em combinação com o nitroprussiato).^{5,10,16}

As contraindicações para o uso de esmolol abrangem indivíduos em uso concomitante de betabloqueador, baixa frequência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda. Uma reavaliação médica cuidadosa, incluindo o monitoramento contínuo da frequência cardíaca, é recomendada para pacientes recebendo esmolol, a fim de reconhecer prontamente a instalação de bradicardia grave e notar a presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.¹⁷

Hidralazina

A hidralazina inibe a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático nas fibras musculares lisas arteriolares, levando assim à vasodilatação periférica, que por sua vez diminui a pós-carga cardíaca e melhora a função ventricular esquerda em indivíduos com insuficiência cardíaca.¹⁹

A hidralazina pode ser administrada em *bolus* intravenoso. A dose inicial recomendada é de 10 mg, sendo a dose máxima de 20 mg. Além disso, pode ser usada por via intramuscular,

na dose de 10 a 40 mg a cada 6 horas. A queda da pressão arterial pode ser repentina, começando dentro de 10 a 30 minutos e durando de 3 a 12 horas. Os principais efeitos colaterais são taquicardia, cefaleia e vômitos.^{5,10}

Diazóxido

Embora pouco utilizado atualmente, o diazóxido é um vasodilatador da musculatura lisa que pode ser administrado na encefalopatia hipertensiva. É utilizado por via infusão intravenosa até a dose máxima de 150 mg, com início de ação em 1 a 10 minutos e duração de 3 a 18 horas. Apresenta como efeitos colaterais possíveis a ocorrência de hiperglicemia, hiperuricemia e retenção de água e sódio.^{5,10}

Enalaprilato

Enalaprilato é um inibidor da enzima conversora de angiotensina disponível por via intravenosa, mas seu uso nas emergências hipertensivas é restrito, pois pode agravar o fluxo sanguíneo renal, sendo elevado o potencial de induzir a instalação de insuficiência renal em pacientes com emergência hipertensiva.¹⁶ A dose inicial habitual é de 5 mg, que podem ser repetida a cada seis horas, conforme necessário, até 20 mg de dose cumulativa. O início de ação começa em 15 minutos e a duração da ação varia de 4 a 6 horas.^{5,10}

Furosemida

A furosemida, um diurético de alça, não é recomendado como terapia de primeira linha no tratamento de emergências hipertensivas, uma vez que a depleção de volume é frequente em indivíduos nesse contexto; a administração de um diurético isoladamente ou combinado com um medicamento anti-hipertensivo pode desencadear uma redução grave e perigosa da PA, produzindo um aumento da vasoconstrição reflexa, com maior dano aos órgãos-alvo. Assim, a furosemida não deve ser usada genericamente, sendo sua administração restrita a quando for especificamente necessário, mais especificamente quando há sobrecarga de volume, por exemplo, na doença do parênquima renal.⁴ A dose inicial é de 20 a 60 mg por via intravenosa, que pode ser repetida após 30 minutos.⁵ O início de ação do fármaco começa em 2 a 10 minutos, sendo a duração da ação de 30 a 90 minutos.^{5,10}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que o manejo das emergências hipertensivas é complexo, devido aos seus variados tipos e sua capacidade de impactar negativamente nos resultados cardiovasculares e cerebrovasculares, reconhecer rapidamente e tratar adequadamente o paciente com um quadro de emergência hipertensiva é essencial para limitar os danos aos órgãos-alvo e melhorar o prognóstico.

Além disso, uma vez que a ocorrência das emergências hipertensivas pode ser, em grande parte prevenida com a atuação da equipe multiprofissional na Atenção Básica, através do incentivo à adesão à terapia e mudanças no estilo de vida, trabalhar com educação em saúde com os pacientes desempenha um papel importante nos desfechos clínicos. Assim, estando o paciente hipertenso com a PA controlada, a busca pelos serviços de urgência e emergência acaba sendo reduzida, ocorrendo menos complicações que demandem maior atenção e custos do seu tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Arbe G, Pastor I, Franco J. Aproximación diagnóstica y terapéutica de las crisis hipertensivas. *Med Clin (Barc)*. 2018 Apr 23;150(8):317-322. doi: 10.1016/j.medcli.2017.09.027.
2. Rossi, G. P., Rossitto, G., Maifredini, C., Barchitta, A., Bettella, A., Latella, R. et al. Management of hypertensive emergencies: a practical approach. *Blood Press*. 2021 Aug;30(4):208-219. doi: 10.1080/08037051.2021.1917983.
3. Kotruchin P, Tangpaisarn T, Mitsungnern T, Sukonthassarn A, Hoshide S, Tarana Y. et al. Hypertensive emergencies in Asia: A brief review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Sep;24(9):1226-1235. doi: 10.1111/jch.14547.
4. Aronow WS. Treatment of hypertensive emergencies. *Ann Transl Med*. 2017 May; 5(Suppl 1): S5. doi:10.21037/atm.2017.03.34.
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi:10.36660/abc.20201238.
6. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies. *Cardiol Clin*. 2019;37(2019):275-286. doi:10.1016/j.ccl.2019.04.003.
7. Bortolotto LA, Silveira JV, Vilela-Martin JF. Crises hipertensivas: definindo a gravidade e o tratamento. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 2018;28(3): 254-259. doi: 10.29381/0103-8559/20182803254-9.
8. García LB, Centurión OA. Medidas preventivas y manejo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial y las crisis hipertensivas. *Rev. salud publica Parag*. 2020 Dec;10(2):59-66. <http://scielo.iics.una.py/pdf/rspp/v10n2/2307-3349-rspp-10-02-59.pdf>.
9. Pierin AMG, Flório CF, Santos J. Crise hipertensiva: características clínicas de pacientes com urgência, emergência e pseudocrise hipertensivas em um serviço público de emergência. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(4):1-8. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4685.
10. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC. Hipertensão arterial e emergências hipertensivas. *Rev Bras Hipertens* 2019;Vol.26(1):17-24.
11. Vilela-Martin JF, Yugar-Toledo JC, Rodrigues MC, Barroso, WKS, Carvalho LCBS, González FJT et al. Posicionamento Luso-Brasileiro de Emergências- 2020. *Arq Bras cardiol*. 2020; 114(4)736-751.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021- 3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey JR DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
14. van den Born B-J.H, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E et al. ESC

- Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur. Hear. J. Cardiovasc. Pharm.* 2019, 5, 37–46. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032.
15. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur. Stroke J.* 2021, 6, XLVIII–LXXXIX. doi: 10.1177/23969873211012133.
 16. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, Lekakis J, Tousoulis D. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. *Front Cardiovasc Med.* 2017 Jan 10;3:51. doi: 10.3389/fcvm.2016.00051.
 17. Mako K, Ureche C, Jeremías Z. An Updated Review of Hypertensive Emergencies and Urgencies. *Journal of Cardiovascular Emergencies.* 2018;4(2):73-83. doi:10.2478/jce-2018-0013.
 18. Saqan R, Thiabat H. Evaluation of the safety and efficacy of metoprolol infusion for children and adolescents with hypertensive crises: a retrospective case series. *Pediatr Nephrol* 32, 2107–2113 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3720-6>.
 19. Sharma C, Soni A, Gupta A, Verma A, Verma S. Hydralazine vs nifedipine for acute hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217:687.e1-687.e6. doi: 10.1016 /j.ajog.2017.08.018.

DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: O QUE HÁ DE NOVO?

LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS: WHAT'S NEW?

Marcelo Q. B. Chiesa¹, Mario C. A. Perez², Renata F. Souza³

¹Acadêmico de medicina do Centro universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). marcelo@joao.eng.br

²Docente do curso de medicina do Centro universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

³Médica do serviço de clínica médica do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO)

RESUMO

Introdução: O diabetes é uma doença extremamente prevalente, possuindo duas formas clássicas. O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma apresentação que possui características intermediárias entre elas, dificultando o diagnóstico. Devido à grande prevalência do diabetes, o LADA acaba por não ser tão incomum. **Objetivos:** Apresentar as possíveis atualizações sobre o diagnóstico e o tratamento preconizado para o LADA. **Métodos:** A busca foi realizada no PubMed e SciELO com o filtro de 5 anos sem outros filtros, nos quais foram selecionados 19 artigos. **Resultados:** O LADA tem como base fisiopatológica a destruição autoimune das células beta com participação dos linfócitos T e bases genéticas em comum com o diabetes do tipo 2. Com relação ao tratamento, o maior desafio é determinar quando seria o momento ideal de iniciar a insulino terapia, sendo a principal opção terapêutica. Com relação aos outros hipoglicemiantes, aqueles com maior potencial são os inibidores da dipeptidil peptidase IV, devido a sua modulação da imunidade. Outra medida com bons efeitos são as mudanças do estilo de vida, a partir da prática de exercícios e dieta. **Conclusão:** Ao fim do estudo, conclui-se que os critérios diagnósticos atuais não comportam as particularidades da doença e outros estudos são necessários para criação de novos critérios cujos objetivos seriam a facilitação do diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento adequado em fases mais precoces do quadro.

Descritores: Diabetes Autoimune Latente em Adultos (LADA), tratamento farmacológico, diagnóstico e insulina.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is an extremely prevalent disease, having two classic forms. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is a presentation that has intermediate characteristics between them, making diagnosis difficult. Due to the high prevalence of diabetes, LADA turns out not to be that uncommon. **Aims:** To present possible updates on the diagnosis and recommended treatment for LADA. **Methods:** The databases used were PubMed and SciELO with the 5-year filter without other filters, in which 19 articles were selected. **Results:** LADA has as its pathophysiological basis the autoimmune destruction of beta cells with the participation of T lymphocytes and genetic bases in common with type 2 diabetes. Regarding treatment, the biggest

challenge is to determine when would be the ideal moment to start insulin therapy, being the main therapeutic option. With regard to other hypoglycemic agents, those with the greatest potential are dipeptidyl peptidase IV inhibitors, due to their modulation of immunity. Another measure with good effects is the changes in lifestyle, from the practice of exercises and diet. **Conclusions:** At the end of the study, it is concluded that the current diagnostic criteria do not cover the particularities of the disease and other studies are needed to create new criteria whose objectives would be to facilitate the diagnosis and, consequently, the adequate treatment in earlier stages of the disease.

Keywords: Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), drug therapy, diagnosis and insulin.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é considerada uma síndrome metabólica com várias determinantes, devido à falta de insulina e/ou da sua incapacidade de ação adequada¹. Pode se manifestar de diversas formas, sendo as mais conhecidas o DM do tipo 1 (DM1), caracterizado pela produção de autoanticorpos contra as ilhotas pancreáticas, com perda da produção de insulina, produzindo sintomas em idades mais precoces, e o DM do tipo 2 (DM2), que é caracterizado pela resistência insulínica (RI) periférica decorrente de processos metabólicos, como estresse oxidativo e lipotoxicidade, ao longo dos anos, o que faz com que as primeiras manifestações clínicas apareçam em fases mais avançadas da vida. Os tipos polares 1 e 2 são os mais prevalentes; no entanto, existe outra apresentação do DM que combina características de ambos os tipos, dificultando sua identificação, o chamado LADA.

A etiopatogenia dessa condição se relaciona à destruição das ilhotas pancreáticas de maneira mais arrastada em comparação ao DM1². Esse fato é crucial para explicar o porquê do atraso o início dos sintomas para idades mais avançadas, similares às observadas no DM2, ainda que apresente autoanticorpos detectáveis como no DM1. O diagnóstico da condição ocorre na idade adulta; há a presença de autoanticorpos anti-ilhotas; existe um período de 6 meses após o diagnóstico sem a necessidade de insulina exógena para manutenção da euglicemia². Esse período tem como objetivo facilitar a diferenciação com outras formas de DM, principalmente o DM1.

Recomenda-se que pessoas adultas com DM e anticorpos positivos, que não necessitam de insulina exógena por pelos 6 meses após o diagnóstico, sejam classificadas como portadoras de LADA.³ Existem diversos anticorpos que estão presentes tanto no DM1 clássico quanto no LADA, sendo estes, o anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), autoanticorpos contra as tirosinafosfatases IA-2 (IA-2A) e anti-transportador de zinco isoforma 8 (ZnT8); dentre eles, o mais usado para o diagnóstico de LADA é o anti-GAD, encontrado nos adultos^{3,4}. Além de sua utilidade para o diagnóstico da enfermidade, os autoanticorpos também possuem uma estreita relação com o fenótipo clínico da doença e manifestações laboratoriais.

Com relação à epidemiologia da condição, os dados variam muito entre os estudos, provavelmente devido às diferenças de metodologia, seleção dos critérios, diferentes estilos de vida e

etnicidade. Alguns estudos demonstram que a incidência maior entre norte-europeus do que entre afro-americanos, latinos e asiáticos⁵. Ainda que exista debate sobre a real prevalência do LADA nas diferentes populações, dados acumulados demonstram que ele é a forma mais frequente de DM autoimune do adulto, podendo representar cerca de 2 a 12% de todos os casos de DM nesse estrato etário⁴.

Com este quantitativo em mente, o LADA não seria uma entidade tão incomum no país. Em verdade, segundo o levantamento do 10º atlas do diabetes, feito pela Federação Internacional do Diabetes, em 2021 o Brasil era o 6º país com o maior número de diabéticos adultos (20 a 79 anos), totalizando 15,7 milhões de casos⁶. Deste modo, possivelmente, muitos casos estão sendo subdiagnosticados pelos motivos já mencionados, tornando necessário um maior conhecimento sobre sua etiopatogenia para a elaboração de estratégias terapêuticas direcionadas para a doença, um desafio quase tão complexo quanto o diagnóstico da doença em si.

OBJETIVOS

Primário: Apresentar as possíveis atualizações sobre o diagnóstico e o tratamento preconizado para o diabetes autoimune latente do adulto.

MÉTODOS

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados do PubMed e SciELO para a seleção de artigos compatíveis com a temática proposta do trabalho. No PubMed, foram realizadas pesquisas avançadas utilizando o descritor *latent autoimmune diabetes of adults* associada – com o operador booleano AND – aos descritores *diagnosis*, *age*, *insulin* e *treatment* resultando em 122, 75, 122 e 30 artigos, sendo selecionados, respectivamente, 4, 2, 3 e 1 trabalhos. Também foram utilizados os descritores *LADA AND diet*, totalizando 11 artigos, dos quais foram selecionados 1 artigo. Outros indicadores com o *LADA AND* foram *GAD65*, *T1D* totalizando 16, 27 resultados, sendo 1 e 1 artigos selecionados respectivamente. Por fim, também se utilizou de *C-peptide AND GADA AND LADA* e *DPP-4 inhibitors AND low c-peptide levels* totalizando 18 artigos, sendo selecionados 2 artigos. Com relação à base de dados SciELO, foram feitas pesquisas utilizando os descritores *LADA* e *insulin*, totalizando 3 artigos, sendo 1 selecionado, e com os descritores *LADA* e *treatment*, totalizando 2 artigos, sendo 1 artigo escolhido. As pesquisas feitas no PubMed e SciELO foram limitadas pelo filtro de 5 anos. Ao todo foram utilizados 16 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os portadores de LADA, têm como aspecto principal o compartilhamento de características do DM1 e do DM2. Nesse sentido, os pacientes LADA apresentam manifestações clínicas semelhante ao DM2 e não necessitam de insulina inicialmente, apesar da presença de marcadores imunológicos presentes no DM1. Isso se deve ao fato do LADA compartilhar características genéticas em comum com o DM1, incluindo o aumento da frequência da expressão do gene

HLA-DQB1. Além disso, o DM2 se associa ao gene TCF7L2, que também se correlaciona com o desenvolvimento de LADA. Esse gene foi identificado em pacientes portadores de LADA com baixos títulos de anticorpos anti-GAD, e não naqueles com altos títulos⁷. Com isso em mente, é possível entender o porquê da mistura de características entre as doenças. Essa ideia é reforçada pelo artigo de Pieralice S et al. que enfatizam a ideia de que o LADA possa ser considerado uma mistura dos tipos de DM⁵. Por outro lado, essa base genética em comum torna difícil a criação adequada de critérios diagnósticos e padronização da propedêutica.

Ao longo do tempo, o termo LADA foi sistematicamente trocado, especialmente considerando que a natureza autoimune do DM é um pré-requisito para esse diagnóstico, de forma que não pode estar latente quando a transformação do DM está completa. Somado a isso, é questionável se o LADA deveria ser um tipo de DM exclusivo para adultos, pois uma forma lentamente progressiva de DM autoimune - gerenciada com dieta ou agentes orais por muitos anos antes da introdução da insulina - foi descrita em crianças e adolescentes. Nesse contexto, um termo alternativo para substituir a denominação LADA foi proposto: “diabetes autoimune em adultos com progressão lenta para a falência de células beta”. Esse termo estaria mais de acordo com a perspectiva de que o LADA pode ser uma variação intermediária do DM1 do adulto. Por outro lado, pesquisas disponíveis identificaram diferenças importantes entre o LADA e o DM1 clássico com relação à presença de autoanticorpos, proteínas das ilhotas reconhecidas por células T, diminuição da RI e *background* genético, sugerindo haver uma distinção, pelo menos parcial, entre os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento e evolução clínica dessas duas entidades⁸.

Em razão do exposto, atualmente, todos os critérios diagnósticos estão sendo questionados quanto a sua capacidade de servirem como uma ferramenta que norteie os profissionais de saúde frente a um caso suspeito.

Com relação à idade, é estabelecido 30 anos como ponto de corte. No entanto, esse ponto é muito arbitrário, dado que em diferentes estudos, o limite mínimo de idade para o diagnóstico da LADA varia entre os 18 e 40 anos. Um exemplo disso, foi um estudo da China, o limite de idade foi fixado em 15 anos, pondo em dúvida se o LADA é ou deveria ser exclusivamente um DM dos adultos⁹.

Quanto à presença de autoanticorpos, existem provas de que o título e o número de autoanticorpos envolvidos estão ambos relacionados com diferentes fenótipos metabólicos e clínicos da doença. Além disso, novos dados sugerem que o tipo de autoanticorpo presente nos doentes com LADA indica a ocorrência de uma fisiopatologia diferente daquela do clássico DM1.

Outro ponto distintivo é que, entre os adultos diagnosticados com DM autoimune, aqueles que preenchem os critérios de diagnóstico para LADA têm níveis estimulados mais elevados de peptídeo C, em todos os pontos do tempo, após um teste de tolerância a refeições mistas (MMTT)¹⁰.

A presença de um fenótipo insulino-deficiente em doentes com LADA que se encontram no tercil mais elevado para os níveis de autoanticorpos anti-GAD foi inicialmente demonstrada no estudo BOTNIA. Subsequentemente, o estudo NIRAD destacou a presença de uma “distribuição bimodal” dos títulos desses autoanticorpos em doentes com LADA - que tinha um nadir de 32

unidades arbitrárias de autoanticorpos, correspondentes a 300 unidades da Organização Mundial da Saúde (OMS) -, permitindo a identificação de duas subpopulações, uma com títulos altos e outra com baixos de autoanticorpos anti-GAD.^{10,11}

O terceiro critério diagnóstico de LADA – estar sem insulina nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de DM – também apresenta uma problemática, pois após os 6 meses sem uso de insulina, não se possui um momento ideal para o emprego da insulino terapia; como consequência, persistem debates sobre a subjetividade do emprego da insulina¹².

Sendo assim, a suspeita diagnóstica de LADA deve recair sobre doentes com início recente (menos de 5 anos) de DM mal regulada, níveis baixos de peptídeo C e autoimunidade positiva da tiroide, independentemente do valor do IMC. Desse modo, é importante frisar que a presença de obesidade e síndrome metabólica não exclui o diagnóstico de LADA.¹³

Manifestações clínicas:

A apresentação clínica do DM autoimune é extremamente variada, desde cetoacidose diabética até hiperglicemia controlada com dieta ou hipoglicemiantes.

Comparando os pacientes com DM2 com os portadores de LADA, estes apresentam menos características de síndrome metabólica, possuindo um melhor perfil lipídico e valores pressóricos, além de menores IMC e relação cintura-quadril. Pensando nisso, estudos recentes sugerem que a heterogeneidade observada nos pacientes anti-GAD positivo poderia ser explicada pelas diferenças nos perfis de autoanticorpos, bem como na expressão de diferentes níveis de resposta autoimune.

Um estudo que ilustra bem essa ideia é o estudo NIRAD, que demonstrou que pacientes com LADA com altos títulos de anti-GAD são mais jovens e fenotipicamente mais semelhantes ao padrão clássico do DM1¹⁴. Além disso, estes indivíduos parecem ter um risco maior de progressão para a insulino terapia e níveis mais baixos de peptídeo C. O estudo de Pieralice S et al. apontou, por outro lado, que baixos títulos de anti-GAD sugerem menor risco de instalação de cetose; mas, isso é mais pronunciado ao se referir à RI, bem como na maior prevalência de obesidade, HAS, dislipidemia e doença cardiovascular, tanto em caucasianos quanto em não caucasianos⁵.

A título de comparação da prevalência dos sintomas no LADA, já foi proposto um escore clínico de risco de LADA baseado em 5 características clínicas que são mais prevalentes nesse tipo do que no DM2. Os parâmetros incluem: idade menor que 50 anos; sintomas agudos de hiperglicemia antes do diagnóstico; IMC < 25 kg/m²; e histórico pessoal e familiar de doenças autoimunes. Neste estudo, os autores demonstraram que a presença de pelo menos 2 características no momento do diagnóstico tem 90% de sensibilidade e 71% de especificidade para detectar o LADA, com um valor preditivo negativo de 99% se o escore de risco é menor que 2⁵.

Por conta dessa mistura dos 2 fenótipos da doença, a síndrome metabólica (SM) tende a ter uma incidência próxima ou superior no LADA do que em adultos com DM1. No entanto, ao serem comparados aos pacientes com DM2 com autoanticorpos negativos, os pacientes com LADA apresentam uma frequência menor de SM, com o índice HOMA-IR de RI e pressão arterial (PA) menores e menor prevalência de dislipidemia diabética. Ainda que os pacientes com LADA tenham menos fatores de risco cardiovascular maiores, sejam mais magros e tenham perfil lipídico

e PA melhores, não há, depois do ajuste dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, diferença nos desfechos cardiovasculares em comparação com os pacientes com DM2².

Essa diferença na prevalência no LADA de sintomas comuns tanto ao DM1 quanto ao DM2 se deve ao fato de que a destruição das células β das ilhotas ocorre de maneira mais lenta do que no DM1, mas também por ocorrerem menores títulos de autoanticorpos.

Nos pacientes com LADA, a sensibilidade do anticorpo anti-GAD em prever a dependência de insulina diminui com a idade. Pacientes com LADA podem apresentar poliúria, polidipsia, noctúria, fadiga, alterações visuais, parestesias nos pés e perda de peso, podendo ser também assintomáticos. Considerados idade e tempo de doença equivalentes, existem evidências de que a neuropatia de fibras finas ocorre mais precocemente e com uma maior frequência no LADA em comparação ao DM2. Esta relação é explicada pela HbA1c mais elevada e pior controle glicêmico¹⁵.

A longo prazo, os pacientes com LADA demonstram um risco menor nos primeiros 9 anos de doença, mas posteriormente um risco maior para a ocorrência de complicações microvasculares quando comparados àqueles com DM2. Pacientes com LADA possuem tantas placas ateroscleróticas nas carótidas quanto os pacientes com DM1 e DM2, apesar do melhor perfil vascular¹⁵. Como já visto, os doentes com LADA com anti-GAD em alto teor tendem a ser mais jovens e mais magros, com menor secreção de insulina e com síndrome metabólica menos frequente e grave.

Diagnóstico:

Os critérios-chave atuais para o diagnóstico de LADA são a presença de autoanticorpos associados ao DM, início do quadro em idade adulta (> 30 anos de idade ao diagnóstico) e ausência de necessidade de administração de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico. Nenhum desses critérios é categórico, sendo desafiador definir características imunogênicas e fenotípicas.

Rajkumar V et al. também abordaram a mensuração do peptídeo C, defendendo que ela seria preferível à dosagem de insulina, devido à maior meia-vida da molécula, o fato de não sofrer efeito de 1ª passagem hepática e ter um *clearance* em estado de circulação. Realmente, o peptídeo C é efetivo como teste inicial para diferenciar o LADA do DM2, mas ele precisa ser confirmado com a testagem de autoanticorpos. Além disso, ressalta-se que todos os exames de rotina para pacientes diabéticos devem ser empregados no LADA nos intervalos de tempo recomendados e de acordo com a situação clínica, sendo eles: dosagem da glicemia de jejum e da HbA1c; automonitoramento da glicemia; mensurações da variação da glicemia (melhor avaliada pelo monitoramento contínuo da glicose); avaliação do perfil lipídico; estimativa da taxa de filtração glomerular (eGFR); dosagem da creatinina sérica; pesquisa de albuminúria de 24 horas; teste para avaliação de neuropatia periférica; e *screening* de retinopatia¹⁵. O peptídeo C cada vez mais, vem ganhando importância para o diagnóstico do quadro, principalmente a sua mensuração total. A análise dos artigos apontou baixos valores de peptídeo C (<0.3 nmol/L para LADA e <0.7 nmol/L no DM2) como indicativo da mesma¹⁶. Sendo uma das linhas de pesquisa atuais.

Os anticorpos possuem um papel importante no diagnóstico da patologia, orientando a tomada de decisões clínicas. Nesse sentido, o estudo de Koufakis T et al. apresentou um dado

sobre divergências marcantes em resultados positivos entre pessoas classificadas como portadoras de DM2 em estudos anteriores. Constatou-se que a proporção de positividade anti-GAD diferiu significativamente entre os três ensaios (25% vs 17,9% vs 12,5%), sugerindo discrepâncias laboratoriais na determinação de sua positividade. Em geral, o teste de radioimunoensaio identifica anticorpos anti-GAD tanto com alta quanto baixa afinidade, ao contrário do teste de ensaio de imunoabsorção ligado a enzima (ELISA), que só identifica anti-GAD de alta afinidade.⁸ Em adição ao método de testagem desse anticorpo, também pode-se considerar a dosagem de uma fração específica do mesmo para aumentar a probabilidade de acerto. Sendo esta, o anti-GAD65, tendo em vista que ele é reconhecido como um potencial marcador de função prejudicada de células B que aparece nas fases iniciais do DM1 e LADA¹⁷.

Outros autoanticorpos alvo para esse processo de definição diagnóstica são o anticorpo Anti-IA-2A, anti-insulina (IAA), anti-ZnT8A e tetraspanina 7, enquanto outros epítomos do anti-GAD são menos frequentes no LADA². Apesar de já se conhecer o papel da autoimunidade, no contexto geral da avaliação de um paciente com quadro sugestivo de DM, não há recomendação para a testagem de rotina de anticorpos anti-ilhotas em adultos. Atualmente, essa conduta é reservada mesmo para casos de forte suspeita de LADA, usualmente na presença de IMC normal ou baixo. Tendo em vista isso, indivíduos com peso normal são considerados como possíveis portadores de LADA e podem ser submetidos a ensaios imunológicos, enquanto aqueles com sobrepeso ou obesos provavelmente têm DM2 e não devem ser investigados⁵. Até a presente data, em pacientes considerados portadores de DM2, os autoanticorpos de ilhotas são normalmente testados se a probabilidade clínica de se tratar de LADA for elevada, o que é geralmente avaliado com base no IMC. Assim, os adultos com DM2 que têm um peso normal são considerados como potenciais portadores de LADA, enquanto aqueles que têm sobrepeso ou obesidade são presumivelmente portadores de DM2, não devendo ser submetidos rotineiramente a testes de autoanticorpos. Contudo, esta abordagem não considera os vários estudos que demonstram que o LADA também pode ser diagnosticado em alguns indivíduos com suspeita de DM2 que têm excesso de peso ou são obesos¹⁰.

Já a dosagem do peptídeo C, na maioria dos casos é indetectável no DM1 clássico e normal ou aumentada no DM2, enquanto no LADA, ela tende a estar baixa, mas ainda detectável no momento do diagnóstico. Em acréscimo, os níveis estimulados de peptídeo C, em geral, são maiores em todos os pontos do seguimento do “teste de tolerância a refeição mista (MMTT)” no LADA do que no DM1. De fato, como a testagem de anticorpos anti-ilhotas pode não estar indicada por causa dos elevados custos, a proposta de *screening* pela mensuração dos níveis de peptídeo C poderia ter uma relação custo-benefício melhor. Nesse caso, o *screening* com anticorpos anti-ilhotas, especialmente anti-GAD, seria requisitado como 2º passo nos pacientes com DM do adulto com baixos níveis de peptídeo C⁵.

Resumidamente, para o diagnóstico de LADA, o examinador não deve se prender a um quadro clínico em específico, devendo-se atentar para algumas características mais importantes, dentre elas a presença de outras doenças autoimunes associadas e os níveis de peptídeo C circulantes e positividade de autoanticorpos, porque se nos prendermos apenas ao quadro clínico, podemos

classificar o indivíduo erroneamente como um portador de DM1 ou DM2.

Tratamento:

Não existe atualmente consenso sobre o tratamento ótimo do LADA. No entanto, embora o prognóstico dos pacientes com LADA possa ser melhor do que o dos pacientes com DM2 em termos de doença macrovascular, os nossos dados sugerem que os pacientes com LADA podem se beneficiar de um alvo mais agressivo no controle de dislipidemia e HAS do que os pacientes com DM1 e deficiência de insulina em geral¹⁰.

Tratamento Farmacológico

Metformina

Não seria uma escolha de primeira linha para o LADA, sendo também pouco útil no DM1 e mais utilizada no DM2. No entanto, nos casos de LADA com baixos títulos de autoanticorpos, por se assemelharem ao DM2, o fármaco poderia ajudar inicialmente no controle glicêmico dos pacientes com IMC elevado, embora, isoladamente, não preserve a função ou interfira na destruição das células β ¹⁵. Apesar desse potencial benefício, como ainda não se conhecem os impactos da metformina na massa e função das células β no LADA, estudos como os de Buzzetti R et al. e Koufakis T et al. garantem sua aplicabilidade clínica atual, recomendando mais estudos sobre o assunto^{2,8}.

Sulfonilureias

Não são medicações recomendadas, já que aumentam a secreção de insulina, o que é contraditório com o fenótipo do LADA, em que se observa a secreção diminuída, ou seja, não existiria um pâncreas sadio para ser estimulado, promovendo um controle glicêmico pobre quando utilizados, não sendo recomendados pela maioria dos estudos^{2,15}. Essa estimulação das células β também traria consequências danosas para os indivíduos, pois elas levariam a célula à exaustão, por estimulá-las a liberar insulina. Além disso, o estímulo aumentado de secreção de insulina levaria ao aumento da expressão de autoantígeno, o que potencialmente pioraria o quadro¹². Em consequência, esses fármacos também foram relacionados a um maior declínio dos níveis de peptídeo C em comparação com outros tratamentos⁸.

Glitazonas

As glitazonas possuem um mecanismo sensibilizador da ação da insulina. Considerando que o LADA compartilha uma progressão semelhante ao DM2, esses fármacos poderiam ser úteis no tratamento da condição, uma vez que persiste controvérsia sobre a estratégia terapêutica ideal nos pacientes com baixos níveis de anticorpos anti-GAD. A rosiglitazona mostrou preservar os níveis de peptídeo C de modo mais eficiente do que a terapia com sulfonilureia em portadores de LADA, provavelmente como resultado da habilidade das glitazonas em proteger as células β do estresse oxidativo e estímulo à apoptose. Quando coadministradas com insulina, as glitazonas também demonstraram preservar a função das células β em portadores de LADA. Elas também são úteis nos casos em que a RI está presente. Por outro lado, as glitazonas se provaram ineficientes em reduzir a glicemia em indivíduos magros com DM autoimune⁸. Esses fármacos têm efeitos negativos no peso corporal e são contraindicados nos indivíduos com osteoporose e insuficiência cardíaca.

Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1):

Os análogos de GLP-1 são medicamentos que possuem como mecanismo de ação o aumento das ações produzidas pelo GLP-1; com isso, eles aumentam a síntese e secreção de insulina. No que se refere às evidências sobre seu uso, os estudos de maneira geral concordam que esta é uma classe promissora, apesar das evidências limitadas². O fato que os torna promissores é a relação com os níveis de peptídeo C e melhor controle glicêmico, de forma semelhante aos inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (IDPP4)⁴. Ainda que existam evidências limitadas com o uso de análogos de GLP1 em DM autoimune, seu uso nos casos com produção insulínica preservada, IMC aumentado e/ou doença aterosclerótica parece válido. No DM1, quando adicionados à terapia com insulina, esses agentes demonstraram reduzir o peso dos pacientes tratados, a dose de insulina utilizada (particularmente das doses de *bolus*) e o nível de HbA1c⁸.

Inibidores da dipeptidil peptidase IV (IDPP4):

Os IDPP4 são promissores quando usados isoladamente ou associados à insulina, para a preservação da função da célula beta. Sua ação primária é aumentar os níveis de GLP1, promovendo a diminuição dos níveis de glucagon e o aumento da secreção de insulina, depois do aumento da glicemia, pela ativação de receptores DPP4. Também foram identificados receptores de DPP4 em linfócitos T, onde eles teriam um efeito imunorregulador. Como existe um potencial mecanismo patogênico no LADA envolvendo o desequilíbrio entre os linfócitos T patogênicos e os linfócitos T reguladores, resultando na destruição efetiva das células β , a inibição desse receptor pode ter importância em retardar a destruição autoimune das células β no LADA. Em consonância com essa visão, existem evidências relacionando a terapia com IDPP4 com *downregulation* da autoimunidade e perspectivas acerca da preservação da massa e da função das células β em portadores de LADA tratados com IDPP4. O fato da potência dos IDPP4 em diminuir a glicemia ser relativamente baixa significa que eles podem precisar ser combinados com outros agentes hipoglicemiantes, a fim de serem atingidas as metas glicêmicas. Cabe destacar, porém, que ainda não foi totalmente compreendido se a modulação imunológica mediada pela inibição da DPP4 está envolvida na progressão da doença⁸.

O estudo de Sudan A et al, os autores afirmam que os IDPP4 parecem fornecer um melhor controle glicêmico do que as opções farmacológicas alternativas atualmente disponíveis em doentes com baixos níveis séricos de peptídeo C. Este efeito parece ser semelhante independentemente do tipo de DM subjacente e da presença ou ausência de anticorpos anti-GAD65. Em acréscimo, a mensuração dos níveis de peptídeo C pode também prever melhor resposta aos IDPP4 em comparação com ISGLT2 ou sulfonilureias¹⁸. Contudo, essa análise da literatura, nos permite entender por que essas drogas seriam as atuais candidatas favoritas para o tratamento do LADA, apesar da necessidade persistente de mais estudos.

Inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (ISGLT2):

Atuam inibindo a reabsorção tubular renal de glicose, promovendo glicosúria, sendo muito utilizadas no DM2. Como eles podem ser usados no DM1 e DM2, é possível considerar que eles poderiam ser usados no tratamento do LADA, embora ainda sejam necessários mais estudos nesse contexto, devido possibilidade de cetoacidose euglicêmica². Por conta disso, até então, esta

classe não é recomendada na terapia do LADA¹⁵.

Insulinoterapia:

Como é bem conhecido, a insulina é um dos hormônios responsáveis por regularizar os níveis de glicemia do indivíduo. Portanto, a função primordial da insulinoterapia é tentar emular esse ciclo para que se possa obter a normoglicemia. A insulinoterapia é considerada a terapia de escolha para os pacientes portadores de LADA. No entanto, apesar da segurança da terapia, ainda são necessários mais estudos para determinar qual é o melhor momento para introdução dessa modalidade terapêutica em fases iniciais da condição, sobretudo naqueles indivíduos com função residual de células β ⁸. Embora estes pacientes sejam mais propensos a precisar usar insulina por conta do resultado final da degradação das células β , a regulação otimizada da glicose é geralmente mais difícil do que naqueles com DM2¹³.

Embora considere-se que a insulinoterapia deve idealmente representar o tratamento de escolha do LADA, ainda há debates em aberto se os pacientes com anticorpos anti-ilhotas deveriam ser tratados com insulina, de forma que, independentemente da aparente necessidade de insulina e da presença de marcadores preditivos da necessidade de insulina entre os pacientes com LADA que ainda se encontrem independentes de insulina, sua indicação deve ser cuidadosamente considerada.

A maioria dos estudos atesta que a intervenção com insulina é efetiva e segura para os pacientes acometidos por LADA com função residual de células β . Outro lado da insulinoterapia que deve ser considerado é a capacidade de permitir que as células β descansem e, subsequentemente, diminuam a exposição ao autoantígeno¹². Além disso, a administração exógena de insulina pode contribuir para a melhora da resposta imune contra as células β , além da promoção de seu descanso, por diversas propriedades anti-inflamatórias⁸.

Mudança do estilo de vida:

O tratamento não farmacológico inclui dieta com controle (contagem) de carboidratos e calorias, exercícios e precauções para prevenir complicações. A prioridade é para intervenções que preservam a função das células β , que é evidenciada pela manutenção dos níveis de peptídeo C, HbA1C normal e diminuição da concentração de autoanticorpos¹⁵. Como o LADA possui uma certa semelhança com o DM2, é possível que, teoricamente, se possa prevenir ou adiar o LADA através da instituição das mesmas modificações no estilo de vida (MEV). Em acréscimo a isso, o fato de o anticorpo anti-GAD ter sido detectado em doentes com LADA vários anos antes do diagnóstico sugere que a condição, semelhante à DM2, tem uma longa fase pré-diabética durante a qual seria possível intervir¹⁹. Contudo, há que se ressaltar que o potencial preventivo da MEV pode ser menor para o LADA do que para a DM2, onde a RI é o principal motor do desenvolvimento da doença². Sendo assim, é necessária uma maior investigação sobre o impacto da MEV no LADA, enquanto esses estudos não são feitos essas medidas são muito bem-vindas para o paciente de forma geral.

Outras intervenções:

Em alguns pacientes obesos e diabéticos, a cirurgia bariátrica é realizada a fim de controlar o peso e a glicemia. Certos pacientes, presumidamente com DM2 e obesidade, na realidade têm

LADA. Nesses pacientes, a cirurgia bariátrica é bem-sucedida na perda de peso, mas inadequada para o controle glicêmico pós-cirúrgico e a remissão da DM frequentemente vista na DM2 não está presente no LADA, confirmando a insuficiência progressiva das células β . Além disso, pacientes com LADA têm aumento no risco pós-operatório de cetoacidose e devem ser monitorados. Alguns especialistas sugerem o *screening* da função das células β antes da cirurgia bariátrica em todos os obesos com DM, para impedir desapontamentos com o controle glicêmico¹⁵.

CONCLUSÕES

A presente revisão de literatura concluiu que, apesar das semelhanças, o LADA possui características suficientemente distintas para que possa ser considerado uma entidade separada. Todavia, apesar dos avanços em sua compreensão, ainda persistem muitas dúvidas sobre o seu processo fisiopatológico, tornando necessários mais estudos a fim de esclarecê-las. Outro ponto que necessita ser comentado é o fato do estudo demonstrar a existência de drogas promissoras para o tratamento da condição, muito embora ainda seja cedo para prescrevê-las de forma rotineira. Por fim, este trabalho reforça a ideia de que os critérios clássicos utilizados para o diagnóstico do LADA estão desatualizados e não comportam todas as suas particularidades, indicando uma demanda por novos critérios, cujos objetivos seriam a facilitação do diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento adequado em fases mais precoces do quadro.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Diabetes | Biblioteca Virtual em Saúde Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/diabetes/>
2. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. American Diabetes Association. 2020 Aug 26 [citado em 29 Ago. 2022]:2037-2047. DOI 10.2337/dbi20-0017.
3. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.
4. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinology and Metabolism. 2018 Jun 21 [citado em 11 Maio 2022]:147–159. DOI 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
5. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. Diabetes & Metabolism Journal. 2018 Dec 17 [citado em 30 Maio 2022]:451-464. DOI 10.4093/dmj.2018.0190.
6. International Diabetes Federation – IDF. Diabetes Atlas 10th edition 2021. ISBN: 978-2-930229-98-0 Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
7. Gougourelas D, Tsentidis C, Koufadaki AM, et al. Associated autoimmunity in Type 1 Diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: The role of glutamic-acid decarboxylase autoantibodies. Diabetes Research and Clinical Practice. 2021 May 01 [citado em 28 Ago. 2022]:1-9. DOI 10.1016/j.diabres.2021.108847.

8. Koufakis T, Vas P, Kotsa K. Treating latent autoimmune diabetes in adults in the era of cardiovascular outcomes trials: Old dog should learn new tricks. *Diabetic Medicine*. 2021 Jan 11 [citado em 9 Set. 2022]:1-17. DOI 10.1111/dme.14496.
9. Koufakis T, Katsiki N, Zebekakis P, Dimitriadis G, Kotsa K. Therapeutic approaches for latent autoimmune diabetes in adults: One size does not fit all. *Journal of Diabetes*. 2019 Sep 10 [citado em 1 de Out. 2022]:110-118. DOI 10.1111/1753-0407.12982.
10. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017 Nov 13 [citado em 13 Jul. 2022]:674-686. DOI 10.1038/nrendo.2017.99.
11. Wod M, Yderstræde KB, Halekoh U, Beck-Nielsen H, Højlund K. Metabolic risk profiles in diabetes stratified according to age at onset, islet autoimmunity and fasting C-peptide. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 Oct 05 [citado em 20 Set. 2022]:62-71. DOI 10.1016/j.diabres.2017.09.014.
12. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019 Jul 31 [citado em 14 Set. 2022]:3205-3223. DOI 10.1002/dmrr.3205.
13. Tam AA, Ozdemir D, Bestepe N, et al. Low rate of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients followed for type 2 diabetes: A single center's experience in Turkey. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2021 May 18 [citado em 31 Jul. 2022]:1-7. DOI 10.20945/2359-3997000000268.
14. Marcon LM, Fanelli CG, Calafiore R. Type 1 Diabetes (T1D) and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): The Difference Between a Honeymoon and a Holiday. *Case Report Endocrinology Journal [Internet]*. 2022 Mar 18 [citado em 20 Set. 2022]:1-5. DOI 10.1155/2022/9363543.
15. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. [Updated 2022 Jan 28]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
16. Sørgjerd EP, Åsvold BO, Grill V. Low C-peptide together with a high glutamic acid decarboxylase autoantibody level predicts progression to insulin dependence in latent autoimmune diabetes in adults: The HUNT study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021 Aug 10 [citado em 30 Ago. 2022]:2539-2550. DOI 10.1111/dom.14501.
17. Aulanni'am A, Wuragil DK, Susanto H, et al. The early detection of type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) through rapid test reverse-flow immunochromatography for glutamic acid decarboxylase 65 kDa (GAD65). *Heliyon*. 2021 Dec 31 [citado em 21 Jul. 2022]:1-7. DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e08695.
18. Sudan A, Kalra A, Mirza AA, Kant R. Efficacy of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors compared to sulphonylureas in adult patients with diabetes with low c-peptide levels with or without anti-GAD65 antibody positivity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2021 Jul 05 [citado em 20 Set. 2022]:1-6. DOI 10.1016/j.dsx.2021.102197.
19. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Frontiers in Physiology*. 2019 Mar 26 [citado em 19 Set. 2022]:10-17. DOI 10.3389/fphys.2019.00320 Free PMC article.

A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PACIENTES CIRÚRGICOS

THE IMPORTANCE OF PRE-ANESTHETIC EVALUATION IN SURGICAL PATIENTS

Luiza da S. Gonzaga¹; Carlos P. Nunes²;

¹Aluna do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. tcmed@unifeso.edu.br.

RESUMO

Introdução: A avaliação pré-anestésica é uma ferramenta usada para detalhar informações clínicas atuais e prévias do paciente que será submetido a um procedimento cirúrgico sob anestesia. Essa avaliação utiliza, dentre outras, anamnese, exame físico, exames laboratoriais e classificação de estado físico ASA. **Objetivos:** Mostrar como uma boa avaliação pré-anestésica promove melhor desenvolvimento cirúrgico além de maior segurança para o paciente, com redução da morbimortalidade e do número de complicações. **Métodos:** as consultas foram realizadas nos repositores SCIELO, BVS, Revista Brasileira de Anestesiologia e Pubmed. **Resultados e Discussão:** Confirmam-se os benefícios da avaliação, apresentando suas particularidades relacionadas a diferentes condições clínicas. **Conclusões:** Avaliações pré-anestésicas tem se tornado mais habituais no cenário pré-operatório e estão relacionadas à diminuição de custos perioperatórios, melhor desenrolar cirúrgico, além de menor ansiedade para o paciente e melhores resultados pós-operatórios.

***Descritores:** Cuidados pré-operatórios; Anestesia; Cirurgia;*

ABSTRACT

Introduction: The pre-anesthetic evaluation is a tool used to detail current and previous clinical information of the patient who will undergo a surgical procedure under anesthesia. This assessment uses, among others, anamnesis, physical examination, laboratory tests and ASA classification of physical status. **Aims:** To show how a good pre-anesthetic evaluation promotes better surgical development in addition to greater patient safety, with a reduction in morbidity and mortality and the number of complications. **Methods:** consultations were conducted in SCIELO, VHL, Thieme Connect and Pubmed repositories. **Results and Discussion:** The benefits of the evaluation are confirmed, presenting its particularities related to different clinical conditions. **Conclusions:** Pre-anesthetic assessments have become more common in the preoperative setting and are related to a decrease in perioperative costs, better surgical progress, in addition to less anxiety for the patient and better postoperative results.

***Keywords:** Preoperative care; Anesthesia; Surgery;*

INTRODUÇÃO

A avaliação pré-anestésica (APA), consiste em conhecer o paciente clinicamente antes de ser submetido a um procedimento cirúrgico, detalhando informações como comorbidades, alergias e internações prévias. Seja em cirurgias de grande porte ou pequenos procedimentos, a APA é uma ferramenta essencial que deve ser usada de maneira proveitosa pelo médico anestesista responsável. Através de exame físico, solicitação de exames laboratoriais e entrevista direcionada, na qual o paciente oferece informações valiosas que influenciam na escolha do tipo de anestesia, na indicação ou contraindicação cirúrgica e uso de drogas específicas, reduzindo o tempo cirúrgico, de recuperação no pós-operatório imediato e, conseqüentemente, o tempo total de internação. O momento da avaliação também constitui uma oportunidade para o paciente sanar possíveis dúvidas sobre o procedimento e diminuir níveis de ansiedade e estresse, garantindo maior conforto e confiança na equipe que o assistirá.

As consultas de anestesia pré-operatórias têm se tornado mais comuns, o que gera benefícios, especialmente para pacientes com comorbidades, que representam parte significativa como, por exemplo, 20% apresentam diabetes mellitus, enquanto 14% têm doença pulmonar obstrutiva.¹

Uma ferramenta indispensável é o sistema de classificação de estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists), que tem como objetivo avaliar e relatar comorbidades clínicas pré-anestésicas em pacientes.² Através dessas ferramentas o médico pode determinar a necessidade de maior avaliação clínica com exames complementares, já que a realização desses exames em todos os pacientes não significa benefícios diretos no custo perioperatório nem no manejo clínico.³ Todas as informações colhidas devem ser registradas na Ficha de Avaliação Pré-anestésica (APA), que servirá para determinar o planejamento cirúrgico.

Em um cenário cirúrgico eletivo, a APA será mais efetiva seguindo um caminho lógico, sendo primeiro a revisão do prontuário do paciente, anamnese para coleta da história clínica, uso de medicações, internações e cirurgias prévias, e exame físico. Seguindo para avaliação da necessidade e selecionar quais exames laboratoriais serão pertinentes, assim resultando na definição de medicações anestésicas a serem utilizadas.

JUSTIFICATIVA

Devido ao grande número de procedimentos cirúrgicos realizados diariamente, nem sempre os pacientes são bem instruídos sobre o procedimento ao qual serão submetidos ou mesmo esquecem de fornecer informações importantes para a equipe. Uma consulta pré-anestésica feita com profissionais dispostos à comunicação, permite esclarecimento de dúvidas que reduzem ansiedade e estresse do paciente, além de diminuir o tempo de internação, intercorrências, complicações e mortalidade. Especialmente pacientes com comorbidades prévias tem maiores riscos perioperatórios que geram maiores gastos durante e após a cirurgia.

OBJETIVOS

Mostrar como a avaliação pré-anestésica promove melhor desenvolvimento cirúrgico além de maior segurança para o paciente, com redução da morbimortalidade.

MÉTODOS

Para a realização desse trabalho, escolheu-se fazer uma revisão bibliográfica, para qual foram utilizadas as fontes de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e MEDLINE/PubMed (National Institutes of Health).

Foram selecionados 17 artigos, priorizando aqueles publicados nos últimos 20 anos, com o intuito de analisar a relação com o tema e sua maior aplicabilidade ao longo do tempo. Os descritores foram: “anestesia”, “cuidados pré-operatórios”, “complicações pós-operatórias” e “cirurgia”. Os critérios de exclusão foram teses ou capítulos de teses, anais de congressos, livros e capítulos de livros. Após a seleção dos artigos, contendo título, autores, objetivos, resumo e ano de publicação, o Quadro 1 os apresenta para análise.

Quadro 1: artigos selecionados para revisão

Título	Autores	Objetivos	Conclusões	Ano
Preoperative consultations by anesthesiologists	Duminda N. Wijeyesundera	Processos de cuidado e resultados relacionados à consulta de anestesia pré-operatória.	Efeitos benéficos nos cuidados e resultados perioperatórios.	2011
Sistema de Classificação de Estado Físico ASA	American Society of Anesthesiologists	O sistema de classificação, usado com outros fatores, pode ser útil na previsão de riscos perioperatórios.	A atribuição final da classificação do estado físico é feita no dia da anestesia pelo anesthesiologista após avaliar o paciente.	2020
Avaliação pré-operatória e cuidados em cirurgia eletiva: recomendações baseadas em evidências	Fernandes EO, Guerra EE, Pitrez FAB, Fernandes FM, Rosito GBA, Gonzáles HE, et al.	Otimizar a condição clínica do paciente candidato a cirurgias com vistas a reduzir a morbidade e a mortalidade perioperatória	Estas recomendações propõem critérios baseados em evidências na avaliação pré-operatória de pacientes adultos e pediátricos candidatos a cirurgias eletivas.	2010
Avaliação pré-anestésica e redução dos custos do preparo pré-operatório	Issa MRN, Isoni NFC, Soares AM, Fernandes ML.	O objetivo deste estudo foi comparar os custos do preparo pré-operatório realizado pelo cirurgião com os custos estimados a partir da APA.	O preparo pré-operatório baseado na avaliação pré-anestésica criteriosa pode resultar em significativa redução dos custos quando comparado ao preparo orientado pelo cirurgião.	2011

A avaliação pré-anestésica para cirurgia oftalmológica em idosos é realmente necessária? A realidade de um hospital público	Bisinotto FMB, Mesquita GB, Miziara AN, Martins LB, Barcellos GO, Silveira LAM da.	O objetivo deste estudo foi determinar se a APA é realmente necessária nestes pacientes em um hospital público.	A APA em oftalmologia é capaz de detectar doenças não diagnosticadas, ou condições clínicas instáveis, desempenhando papel importante na saúde global da população.	2016
Complicação anestésica em hospital de reabilitação. A incidência tem relação com a consulta pré-anestésica?	Schwartzman UP, Batista KT, Duarte LTD, Saraiva RÂ, Fernandes MCBC, Costa VV, et al.	Descrever as complicações relacionadas à anestesia, identificar os fatores que contribuem para o seu surgimento e refletir sobre formas de melhoria na prática clínica.	Pacientes com estado físico mais debilitado (ASA 3 e 4), com comorbidades e as anestésias muito prolongadas apresentam maior risco de complicações relacionadas à anestesia.	2014
Hipertensão arterial sistêmica e anestesia	Lorentz MN, Santos AX.	O objetivo desse trabalho foi analisar as evidências da literatura que possam nortear a prática clínica.	Os critérios para a suspensão da cirurgia no paciente hipertenso mal controlado são muito mais baseados em dados empíricos que em evidências.	2005
Implicações anestésicas do tabagismo	Furtado RD	O objetivo desta revisão é mostrar o manuseio de pacientes fumantes durante a preparação pré-anestésica e complicações pós-operatórias.	Medidas preventivas em relação aos efeitos sistêmicos devem ser tomadas, minimizando assim os riscos dos procedimentos.	2002
Importância da avaliação pré-anestésica: relato de caso de paciente com apneia obstrutiva do sono	Soares RR, Valadares FW, Araujo MB, Lorentz MN	O objetivo deste relato foi mostrar a importância da avaliação pré-anestésica na redução da morbimortalidade de pacientes cirúrgicos com apneia obstrutiva do sono.	O ambulatório de pré-anestésico é de máxima importância na redução da morbimortalidade do paciente cirúrgico com apneia obstrutiva do sono.	2011
Correlação entre síndrome da apneia obstrutiva e via aérea difícil na cirurgia otorrinolaringológica	Pera MH, Tardelli MA, Novo NF, Juliano Y, Silva HCA	Avaliar se pacientes submetidos à cirurgia otorrinolaringológica com diagnóstico de síndrome da apneia obstrutiva do sono apresentariam maior risco de complicações.	Todos os pacientes com via aérea difícil apresentaram síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada e acentuada, apesar desta síndrome não implicar em via aérea difícil.	2017

Anestesia para obesidade mórbida	Lorentz MN, Albergaria VF, Lima FAS	Demonstrar que o paciente obeso mórbido não é apenas um paciente com excesso de peso, e, portanto, procurou-se nortear as principais condutas a serem observadas.	A abordagem do paciente com obesidade mórbida exige um planejamento minucioso que se estende até o pós-operatório, quando a incidência de complicações é maior que na população não-obesa.	2007
Avaliação anestésica pré-operatória de pacientes com artrite reumatoide	Aires RB, Carvalho JF, Mota LMH	Familiarizar o reumatologista com os principais conceitos relacionados à avaliação anestésica pré-operatória de pacientes com diagnóstico de AR.	Ao reumatologista, cabe conhecer o procedimento a que seu paciente será submetido e ter noção da técnica anestésica mais indicada em cada caso	2014
Indicação de exames pré-operatórios segundo critérios clínicos: necessidade de supervisão.	Garcia AP, Pastorio KA, Nunes RL, Locks GF, Almeida MCS	Analisar se os exames pré-operatórios em cirurgias eletivas são solicitados segundo critério clínico e avaliar os custos desnecessários para a instituição.	os exames pré-operatórios nem sempre são solicitados de acordo com critérios clínicos, o que resulta em maiores custos para a instituição.	2014
Relevância de exames de rotina em pacientes de baixo risco submetidos a cirurgias de pequeno e médio porte	Soares DS, Brandão RRM, Mourão MRN, Azevedo VLF, Figueiredo AV, Trindade ES	Avaliar o benefício de exames de rotina pré-operatório de pacientes de baixo risco em cirurgias de pequeno e médio porte.	Exames laboratoriais padronizados não são bons instrumentos de screening de doenças, além de gerar gastos elevados e desnecessários.	2013
Preoperative education reduces preoperative anxiety in cancer patients undergoing surgery: Usefulness of the self-reported Beck anxiety inventory	Lemos MF, Lemos-Neto SV, Barrucand L, Verçosa N, Tibirica E	Investigar os efeitos da orientação pré-operatória sobre o nível de ansiedade de pacientes com câncer submetidos à cirurgia, utilizando o inventário Beck de ansiedade.	A orientação do paciente no período pré-operatório deve ser o atendimento padrão para minimizar a ansiedade dos pacientes antes da cirurgia, especialmente os pacientes com câncer.	2019
Impacto da avaliação pré-anestésica sobre a ansiedade e a depressão dos pacientes cirúrgicos com câncer	Magalhães Filho LL, Segurado A, Marcolino JAM, Mathias LST	Verificar o impacto da avaliação pré-anestésica sobre os níveis e prevalência de ansiedade e de depressão dos pacientes cirúrgicos com câncer.	A avaliação pré-anestésica reduziu a prevalência e os níveis de ansiedade dos pacientes deste estudo, mas não teve qualquer efeito sobre a prevalência e os níveis de depressão.	2006

Impacto do tipo de informação pré-anestésica sobre a ansiedade dos pais e das crianças	Cumino DO, Cagno G, Gonçalves VFZ, Wajman DS, Mathias LST	Verificar se a informação oferecida aos responsáveis interfere na ansiedade da criança.	Independente da qualidade de informação oferecida aos responsáveis, o nível e a prevalência de ansiedade das crianças foram baixos no momento SE e aumentaram significativamente no momento SO.	2013
--	---	---	---	------

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação pré-anestésica e a classificação ASA

A avaliação pré-operatória tem grande influência no manejo da anestesia. Por meio de uma abordagem sistemática, incluindo anamnese, exame físico e investigação pré-operatória, os anestesistas podem otimizar a condição médica do paciente, determinar riscos perioperatórios apropriados, desenvolver planos de anestesia perioperatória apropriados e melhorar a qualidade do atendimento.⁴

O Sistema de Classificação de Estado Físico ASA, considera o estado atual de saúde do paciente e a aptidão a realizar funções diárias, determinando a capacidade funcional e cardiorrespiratória que orienta a avaliação.

Quadro 2: Classificação de estado físico ASA

Classificação ASA	Definição	Exemplos adultos	Exemplos pediátricos	Exemplos obstétricos
ASA I	Paciente saudável	Saudável, não fumante, nenhum ou mínimo uso de álcool	Saudável (sem doença aguda ou crônica), percentil de IMC normal para a idade	
ASA II	Paciente com doença sistêmica moderada	Doenças leves apenas sem limitações funcionais substantivas. Fumante atual, etilista social, gravidez, obesidade (30<IMC<40), DM/HT bem controlado, doença pulmonar leve	Doença cardíaca congênita assintomática, arritmias bem controladas, asma sem exacerbação, epilepsia bem controlada, diabetes melito não insulínica, IMC percentil anormal para a idade, AOS leve/moderada, estado oncológico em remissão, autismo com limitações leves	Gravidez normal, hipertensão gestacional bem controlada, pré-eclâmpsia controlada sem características graves, diabetes gestacional controlada por dieta

ASA III	Paciente com doença sistêmica grave	Limitações funcionais substantivas; uma ou mais doenças moderadas a graves. DM ou hipertensão mal controlada, DPOC, obesidade mórbida (IMC ≥ 40), hepatite ativa, dependência ou abuso de álcool, marca-passo implantado, redução moderada da fração de ejeção, doença renal terminal submetida a diálise programada regularmente, história (>3 meses) de infarto do miocárdio, AVC, TIA ou CAD/stents.	Anomalia cardíaca congênita estável não corrigida, asma com exacerbação, epilepsia mal controlada, diabetes mellitus dependente de insulina, obesidade mórbida, desnutrição, AOS grave, estado oncológico, insuficiência renal, distrofia muscular, fibrose cística, história de transplante de órgãos, malformação cerebral/medula espinhal, hidrocefalia sintomática, PCA prematuro <60 semanas, autismo com limitações graves, doença metabólica, via aérea difícil, nutrição parenteral de longo prazo. Lactentes nascidos a termo <6 semanas de idade.	Pré-eclâmpsia com características graves, DM gestacional com complicações ou altas necessidades de insulina, uma doença trombofílica que requer anticoagulação.
ASA IV	Paciente com doença sistêmica grave que gera constante risco de vida	IAM, AVC, TIA ou DAC/stents recentes (<3 meses), isquemia cardíaca em curso ou disfunção valvular grave, redução grave da fração de ejeção, choque, sepse, DIC, ARD ou ESRD sem diálise programada regularmente	Anomalia cardíaca congênita sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, sequelas ativas de prematuridade, encefalopatia hipóxico-isquêmica aguda, choque, sepse, coagulação intravascular disseminada, cardioversor-desfibrilador automático implantável, dependência de ventilador, endocrinopatia, trauma grave, dificuldade respiratória grave, estado oncológico avançado.	Pré-eclâmpsia com características graves complicadas por HELLP ou outro evento adverso, cardiomiopatia periparto com FE <40, doença cardíaca não corrigida/descompensada, adquirida ou congênita.

ASA V	Paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem cirurgia	Aneurisma abdominal/torácico rompido, trauma maciço, sangramento intracraniano com efeito de massa, intestino isquêmico diante de patologia cardíaca significativa ou disfunção de múltiplos órgãos/sistemas	Trauma massivo, hemorragia intracraniana em massa, paciente que requer ECMO, insuficiência ou parada respiratória, hipertensão maligna, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, encefalopatia hepática, intestino isquêmico ou disfunção de múltiplos órgãos/sistemas.	Ruptura uterina
ASA VI	paciente com morte cerebral declarada cujos órgãos estão sendo removidos para fins de doação			

Fonte: ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) ²

Esse esquema de pontuação é útil para definir o risco cirúrgico do paciente, principalmente aquele com comorbidades. Bisinotto⁵ afirma que a maioria dos pacientes acima de 60 anos apresentam comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus. Assim, seu estudo mostra que, mesmo em cirurgias eletivas e com anestesia local, deve-se realizar uma boa avaliação antes da anestesia que confirme que o paciente está em sua melhor condição clínica para ser submetido à cirurgia.

Em seu estudo, Schwartzman⁶ buscou identificar as complicações relacionadas à anestesia e seus fatores de risco, concluindo uma relação direta com o padrão da classificação ASA.

Quadro 3: Chance de complicação anestésica de acordo com quadro clínico do paciente

Complicação Anestésica	
Pacientes	Risco de Complicação
ASA 3 ou 4	16,73 vezes mais chances de apresentar complicações em anestesia do que pacientes ASA 1;
Doença Respiratória	2,30 vezes mais chances de ter complicações em anestesia do que pacientes sem doença respiratória;
Tumor ou doença parenquimatosa pulmonar	3,60 vezes mais chances de ter complicações em anestesia do que pacientes sem doença respiratória;

Doença Tireoidiana	2,41 vezes mais chances de ter complicações em anestesia do que pacientes sem doença endocrinológica;
Tabagistas	1,89 vezes mais chances de ter complicações em anestesia do que pacientes não fumantes;
Necessidade de prolongar a cirurgia	a chance de complicação aumenta em 11,1%;

Fonte: Complicações anestésicas em hospital de reabilitação: a incidência está relacionada à visita pré-anestésica? | Revista Brasileira de Anestesiologia.⁶

Pacientes com comorbidades e o ato anestésico

Hipertensão Arterial Sistêmica

Segundo Lorentz ⁷, a hipertensão é uma das principais causas médicas de suspensão de cirurgias, já que os pacientes portadores dessa comorbidade frequentemente apresentam comprometimento vascular e instabilidade hemodinâmica durante o procedimento, após indução anestésica e à intubação e extubação. Esse paciente deve ser bem avaliado com pesquisa de comorbidades, lesão em órgãos alvo e medicações em uso, também solicitando exames complementares pertinentes ao caso. Para esse paciente, o principal alvo pré-cirúrgico será a pressão arterial previamente controlada, reduzindo riscos e complicações.

Tabagismo

Furtado ⁸, também cita que tabagistas submetidos a procedimentos cirúrgicos anestésicos apresentam complicações pulmonares pós-operatórias importantes com maior frequência, aumento da pressão sanguínea, frequência cardíaca, inotropismo e vasoconstrição periférica. Além de aumentarem a resistência vascular coronariana, má oxigenação miocárdica e liberação de catecolaminas. Esses pacientes evoluem com morbimortalidade aumentada e prognóstico reservado.

Apneia Obstrutiva do Sono

De acordo com Soares⁹, a prevalência da apneia obstrutiva clássica chega a 2% nas mulheres e 4% nos homens, sendo mais prevalente em idosos e obesos. Grande parte dos casos não são diagnosticados o que dificulta a tarefa do médico anestesista de identificar tal agravo durante a avaliação. Sua importância é justificada pois, pacientes em episódios de AOS podem apresentar hipercapnia e baixa saturação de oxigênio, ambos se relacionam com doenças cardiovasculares.

Os riscos da anestesia em pacientes com AOS variam de acordo com a complexidade, tempo do procedimento e dose necessária de anestésicos, devendo ser omitida medicação pré-anestésica nesses pacientes.

“Os efeitos depressores dos anestésicos inalatórios e opioides sobre o sistema respiratório causam relaxamento da musculatura das vias aéreas, depressão do centro respiratório em nível central e deficiência de resposta dos mecanismos compensatórios por alteração da função neural ¹².”⁹

São frequentes complicações como hipóxia, hipercapnia, arritmias, isquemia miocárdica e parada cardiorrespiratória, as quais resultam em maior tempo de internação hospitalar. Pera¹⁰

confirma que pacientes com AOS possuem maior risco de via aérea difícil, com maior necessidade de intubação sem sedação e maior risco de óbitos por má condução da via aérea mostrando mais uma vez a relevância da APA.

Obesidade

O paciente obeso apresenta diversas alterações endócrinas e geralmente acompanha outras comorbidades, sendo as mais prevalentes a síndrome metabólica, que associa dislipidemia, gordura visceral, hipertensão arterial e resistência à insulina, e apneia obstrutiva do sono. Assim, exigindo planejamento e manejo adequado além de um cuidado perioperatório individualizado. Sobre isso, Lorentz¹¹ afirma que há maior dificuldade na punção de acesso venoso, e até mesmo a ventilação e o posicionamento do paciente devem respeitar particularidades. Apresentam mortalidade perioperatória elevadas em relação a outros pacientes, chegando a ultrapassar o tabagismo¹¹, devido a esse risco, todo paciente obeso deve ser submetido a avaliação cardiológica pré-operatória e sua recuperação pré-operatória deve ser no CTI. A técnica de indução anestésica varia de acordo com o grau de obesidade, assim como a escolha das medicações, já que a maioria delas tem potencial lipofílico sendo necessário ajuste de dose para o peso corporal corrigido.

Para o anestesista, a APA deve ser muito bem detalhada com toda a história clínica e com exame físico minucioso, buscando informações sobre uso de medicações anorexígenas, devido ao risco de interação com drogas anestésicas utilizadas. Há importante indicação de solicitação de exames complementares como eletrocardiograma, radiografia de tórax, além de hemograma, coagulograma, função hepática, ureia, creatinina e urina.

Artrite Reumatoide

Pacientes com artrite reumatoide apresentam peculiaridades relacionadas à doença por apresentarem maior chance de distúrbios das vias aéreas e necessidade de vigilância do padrão farmacológico individual de cada paciente.¹²

“É essencial que o médico anesthesiologista esteja familiarizado com as peculiaridades da doença e com as características específicas dos medicamentos usados no seu tratamento, pois, assim, ele poderá planejar da melhor forma possível a técnica anestésica para o ato cirúrgico em questão, oferecendo segurança e conforto ao paciente.”¹²

Solicitação de exames e a redução de custos

Para Issa⁴, é histórico e costumeiro que solicitem diversos exames pré-operatórios, porém, desde a década de 1990, esse padrão tem se transformado pela mudança no cenário econômico, com a definição de indicações específicas clínicas avaliadas individualmente para cada paciente. Assim também afirma Garcia¹⁴, ao dar a devida importância à anamnese e exame físico, a necessidade de exames complementares diminui consideravelmente.

A funcionalidade da APA vem como ferramenta para orientação de toda a equipe envolvida, otimizando o preparo cirúrgico, o que gera redução de custos com menos exames a serem solicitados.

“A solicitação de exames complementares pré-operatórios tem os seguin-

tes objetivos: identificar uma doença ou um distúrbio que possa afetar a conduta anestésica, verificar ou avaliar uma doença já conhecida ou terapia alternativa que possa afetar o plano anestésico e formular alternativas para o cuidado perioperatório¹. Assim, para a definição dos exames indicados, os fatores a serem considerados são: relevância da anormalidade observada, prevalência de determinadas doenças em pacientes sintomáticos ou não, sensibilidade, especificidade e custo desses exames¹⁴. Guias práticos para racionalizar a solicitação de testes pré-operatórios têm sido utilizados como um recurso para reduzir o número desses exames sem trazer prejuízo algum para a segurança do paciente.”⁴

Em alguns casos citados anteriormente, Soares¹⁴ confirma que, se torna necessária e prudente, a solicitação de exames complementares avaliando a indicação específica. Quando se julga que o benefício para o paciente será torna maior do que o custo, não há dúvidas da importância da realização de exames que auxiliarão no desenvolvimento perioperatório.

Avaliação pré-anestésica e sua relação com a ansiedade

É notório que pacientes que serão submetidos a procedimentos anestésicos-cirúrgicos demonstram elevado nível de ansiedade, especialmente pré-operatória. A sala de cirurgia ainda é vista como um ambiente frio e distante da realidade da maioria da população, o que gera desconforto e até medo, por isso a instrução pré-operatória é tão relevante para a diminuição da ansiedade pré-cirúrgica.¹⁵

Esses fatores somados à condição clínica que torna necessária a intervenção cirúrgica, evidenciam o quadro ansioso provavelmente apresentado pelo paciente e ressalta a necessidade de avaliá-lo como um ser biopsicossocial. Magalhães¹⁶ também comenta sobre pacientes com câncer, serem solicitados.

“Tão importante quanto saber todos os detalhes da história clínica do paciente, acidentes anestésicos anteriores, alergias e outros itens da APA clássica, é o entendimento de que o paciente com câncer, às vésperas de um procedimento cirúrgico, que pode ter implicações cruciais para o seu futuro, está provavelmente ansioso e deprimido.”¹⁶

Cumino¹⁷ escreve que o médico anestesista também tem como papel identificar a ansiedade do paciente, já que esta influencia em toda a condução perioperatória e escolha farmacológica.

CONCLUSÕES

Através do tema discutido nessa revisão, pode-se confirmar a existência de efeitos benéficos claros nos cuidados e resultados operatórios principalmente em pacientes com comorbidades e outros agravos clínicos que foram submetidos à avaliação pré-anestésica. Mesmo com a popularização da APA, ainda são necessárias pesquisas para identificar intervenções mais eficazes para reduzir risco cirúrgico, morbimortalidade e complicações. Além de buscar melhorar

a educação dos pacientes sobre os cuidados necessários e reduzir o número de cirurgias suspensas.

REFERÊNCIAS

1. Wijeyesundera DN. Preoperative consultations by anesthesiologists. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Jun;24(3):326-30. doi: 10.1097/ACO.0b013e328345d844. PMID: 21451401.
2. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. Asahq.org. 2014. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
3. Fernandes EO, Guerra EE, Pitrez FAB, Fernandes FM, Rosito GBA, Gonzáles HE, et al. Avaliação pré-operatória e cuidados em cirurgia eletiva: recomendações baseadas em evidências. *Rev AMRIGS* [Internet]. 2010;240–58. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-685614>
4. Issa MRN, Isoni NFC, Soares AM, Fernandes ML. Avaliação pré-anestésica e redução dos custos do preparo pré-operatório. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011 Feb;61(1):65–71.
5. Bisinotto FMB, Mesquita GB, Miziara AN, Martins LB, Barcellos GO, Silveira LAM da. A avaliação pré-anestésica para cirurgia oftalmológica em idosos é realmente necessária? A realidade de um hospital público. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 4];75:279–85. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/t9FqrjYxxTK9yn7rgm4s8zP/?lang=pt>
6. Schwartzman UP, Batista KT, Duarte LTD, Saraiva RÂ, Fernandes MCBC, Costa VV, et al. Anesthetic complications in a rehabilitation hospital: is the incidence related to the pre-anesthetic visit? *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 4];64:357–64. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/t6z7nSQhQbLcq6cfmgPxPty/?lang=en>
7. Lorentz MN, Santos AX. Hipertensão arterial sistêmica e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2005 Oct;55(5):586–94
8. Furtado RD. Smoking and anesthetic implications. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2022 Jan 18];52:354–67. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/dpVVRqsBnDFMRjtsV9ywSvm/abstract/?lang=en>
9. Soares RR, Valadares FW, Araujo MB, Lorentz MN. Importância da avaliação pré-anestésica: relato de caso de paciente com apneia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2011 Dec;61(6):789–92.
10. Pera MH, Tardelli MA, Novo NF, Juliano Y, Silva HCA. Correlação entre síndrome da apneia obstrutiva e via aérea difícil na cirurgia otorrinolaringológica. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 7];68:543–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/Hyqk9mLPnWWCvbt8y9CVn8G/?lang=pt>
11. Lorentz MN, Albergaria VF, Lima FAS. Anestesia para obesidade mórbida. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2007 Apr;57(2):199–213.
12. Aires RB, Carvalho JF, Mota LMH. Avaliação anestésica pré-operatória de pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014 May;54(3):213–9.

13. Garcia AP, Pastorio KA, Nunes RL, Locks GF, Almeida MCS. Indicação de exames pré-operatórios segundo critérios clínicos: necessidade de supervisão. *Brazilian Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Nov 21];64(1):54–61. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/F87XWJpdkXtspRTJCSzb8Tp/?format=pdf&lang=pt>
14. Soares DS, Brandão RRM, Mourão MRN, Azevedo VLF, Figueiredo AV, Trindade ES. Relevância de exames de rotina em pacientes de baixo risco submetidos a cirurgias de pequeno e médio porte. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Dec 4];63:197–201. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/qFb6zKvfrJrqMtZvcvewcJp/?lang=pt>
15. Lemos MF, Lemos-Neto SV, Barrucand L, Verçosa N, Tibirica E. Preoperative education reduces preoperative anxiety in cancer patients undergoing surgery: Usefulness of the self-reported Beck anxiety inventory. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2019 Jan;69(1):1–6.
16. Magalhães Filho LL, Segurado A, Marcolino JAM, Mathias LST. Impacto da avaliação pré-anestésica sobre a ansiedade e a depressão dos pacientes cirúrgicos com câncer. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2006 Apr;56(2).
17. Cumino DO, Cagno G, Gonçalves VFZ, Wajman DS, Mathias LST. Impacto do tipo de informação pré-anestésica sobre a ansiedade dos pais e das crianças. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Dec 4];63:473–82. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/p5ZwzdrxgK6pKPWJQSNzzbx/?lang=pt>

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: UM RELATO DE CASO

EPIDERMOLYSIS BULLOSA, THE CASE REPORT.

Lahiz. C. Escrivães; Ana Christina N.C.Escrivães ²;

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma doença rara dermatológica associada a fragilidade cutânea resultado na formação de bolhas em toda extensão do corpo. Sendo dividida em adquirida ou hereditária, sendo esta subdivida em simples, junctional, distrófica e mista. O tipo distrófico pode ser subdivido em dominante e recessivo, sendo esse último caracterizado pela extrema fragilidade da pele, formação generalizada de vesículas e bolhas, causando a formação de cicatrizes distróficas extensas, pseudosindactilia, estenose esofágica, anal e uretral. **Objetivo:** Descrever um caso de um escolar com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva. **Métodos:** Estudo descritivo de um caso de Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva, por meio da leitura do prontuário eletrônico. O trabalho foi submetido e aprovado pelo CEP da instituição. **Relato de caso:** Escolar com diagnóstico de EB chega ao consultório com queixa de febre associado a vômito, anorexia e sinais flogísticos em cotovelo esquerdo com saída de secreção purulenta que cursava com limitação do movimento. Restante do exame físico sem alterações. Médica prescreve antibiótico oral, orienta sobre o curativo oclusivo, solicita exames laboratoriais e retorno em sete dias. Ao retorno, paciente relata melhora do quadro local e sistêmico. **Conclusão:** A patologia em questão possui alta morbimortalidade e impacto na vida do paciente e familiares, com isso é de grande importância um cuidado multiprofissional com o objetivo de prevenir complicações e promover uma boa qualidade de vida.

Descritores: Epidermólise bolhosa distrófica; genética; terapêutica; classificação

ABSTRACT

Introduction: Epidermolysis Bullosa (EB) is a rare dermatological disease associated with skin fragility resulting in the formation of blisters throughout the body. Being divided into acquired or hereditary, which is subdivided into simple, junctional, dystrophic and mixed. The dystrophic type can be subdivided into dominant and recessive, the latter being characterized by extreme fragility of the skin, generalized formation of vesicles and bullae, causing the formation of extensive dystrophic scars, pseudo syndactyly, and esophageal, anal and urethral stenosis. **Objective:** To describe a case of a student with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. **Methods:** Descriptive study of a case of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa, by reading the electronic medical record. The work was submitted and approved by the CEP of the institution. **Case report:** A student diagnosed with EB arrives at the office complaining of fever associated with vomiting, anorexia and phlogistic signs in the left elbow with purulent

discharge that accompanied movement limitation. The remainder of the physical examination was unchanged. The physician prescribes oral antibiotics, advises on the occlusive dressing, requests laboratory tests and returns in seven days. Upon return, the patient reports improvement in the local and systemic condition. Conclusion: The pathology in question has a high morbidity and mortality and impact on the lives of the patient and family, therefore, multidisciplinary care is of great importance in order to prevent complications and promote a good quality of life.

Keywords: Epidermolysis Bullosa Dystrophica, genetics, therapeutic; classification.

INTRODUÇÃO

A Epidermólise Bolhosa (EB) é um grupo de desordens genéticas associada às fragilidades cutâneas levando a formação de bolhas após mínimo trauma mecânico¹. A prevalência de epidermólise bolhosa mundial varia entre 1:50.000 e 1:500.000, afetando ambos os sexos, sob a forma genética ou adquirida. No entanto, no Brasil inexistem dados oficiais^{1,2}. As alterações fisiopatológicas das bolhas ocorrem devido a anormalidades estruturais, bioquímicas da queratina, hemidesmossomos, placas e fibras de ancoragem, e alterações no colágeno da pele³. Inicialmente, divide-se essa patologia em Epidermólise bolhosa hereditária (EBH) e Epidermólise bolhosa adquirida (EBA).

A Epidermólise Adquirida não possui transmissão genética, sendo decorrente de autoanticorpos anticolágeno VII e associada ao HLA-DR2. Geralmente, inicia-se na fase adulta e está associada com outras patologias como diabetes mellitus, doença de Crohn, lúpus eritematosos sistêmicos e trombocitopenia autoimune e possui duas formas clínicas: inflamatória e mecanobolhosa, que é mais comum^{4,5}.

Já a EBH pode ser classificada em quatro grandes tipos e estes se diferenciam em fenótipo, genótipo e nível de clivagem na junção dermoepidérmica⁶. A epidermólise bolhosa simples (EBS) possui herança autossômica dominante, há formação de bolhas na epiderme e com início congênito, envolvendo mãos, pés e lesões mucosas mínimas e marcado pelo defeito nas ceratinas 5 ou 14 dos ceratinócitos basais. A epidermólise bolhosa juncional (EBJ) possui herança autossômica recessiva, com desordem ao nível da junção dermo-epidérmica, acometendo atresia pilórica, lesões de mucosa, dentes displásicos e perda das unhas, com defeito nas proteínas da membrana basal, como laminina V, antígeno II do penfigóide bolhoso e integrina $\alpha 6\beta 4$. A epidermólise bolhosa distrófica (EBD) possui herança autossômica dominante ou recessiva, dependendo do subtipo, sendo decorrente do defeito na ancoragem de fibrilas e conseqüentemente separação da lâmina sub-basal, devido a mutação no gene que codifica o colágeno tipo VII. A síndrome Kindler ou mista, a clivagem ocorre em diferentes planos, envolvendo a kindlina que consiste em uma proteína associada a adesão, motilidade e proliferação das células, provocando desorganização do citoesqueleto em caso de anormalidade.^{7,8,9}

A EBD é o tipo menos comum e mais grave, principalmente o subtipo recessivo¹². Esta variante é caracterizada pela extrema fragilidade da pele, formação generalizada de vesículas e bolhas, cursando com cicatrizes distróficas extensas, pseudosindactilia, estenose esofágica, anal

e uretral. A anemia ferropriva e déficit de desenvolvimento ocasionados pela desnutrição podem ser observados. Esses pacientes podem desenvolver severas complicações como glomerulonefrite, insuficiência renal crônica, cardiomiopatia e osteoporose ^{12,13}

A EB tem como tratamento o controle dos sintomas e prevenção das possíveis complicações, envolvendo uma equipe multiprofissional, incluindo diferentes especialidades médicas, no entanto, terapêuticas que utilizam a engenharia genética, por meio de células tronco trazem novas perspectivas. ^{9,10,11}

Diante do exposto, este presente trabalho visa relatar o caso de um escolar portador de EB do tipo distrofia recessiva com destaque em umas das mais frequentes complicações: infecção secundária das lesões dermatológicas.

OBJETIVOS

Descrever o caso de Epidermólise Bolhosa do tipo hereditário distrofia recessiva, em um escolar, com ênfase na infecção secundária das lesões dermatológicas

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de um caso de Epidermólise Bolhosa do tipo distrófica, com ênfase na infecção secundária das lesões dermatológicas, por meio da leitura do prontuário eletrônico.

Por ser uma pesquisa que envolve seres humanos, todos os procedimentos foram encaminhados e posteriormente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, pelo CAAE: 58976622.4.0000.5247.

Além da assinatura da folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos, carta de anuência, termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), foi assinado pela mãe do escolar a autorização de utilizar fotos e dados do mesmo. Sendo exposto os riscos e benefícios da pesquisa.

RELATO DE CASO

Queixa principal: Febre

História atual: Escolar de 5 anos, comparece ao consultório participar com queixa de febre (39,8°C) há 48 horas, associado a anorexia, vômitos, dor abdominal e hiperemia e edema em cotovelo esquerdo com saída de secreção purulenta. Nega sintomas respiratórios, disúria e diarreia. Em uso de Ibuprofeno.

História progressa: Paciente com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa distrófica recessiva segundo o parecer do geneticista pelo cariótipo (Figura 01). História de constipação crônica.

História vacinal: Esquema vacinal completo para a idade.

Exame físico: Ao exame, paciente em bom estado geral, lúcido, orientado, febril (38°C), eupneico, acianótico, anictérico, hidratado

Medidas antropométricas: peso 12 KG e estatura: 102 centímetros. IMC: 11,5(baixo peso)

Aparelho cardiovascular: Ritmo cardíaco sinusal em dois tempos, com bulhas normofonéticas. Sem sopro ou extra-sístoles.

Aparelho respiratório: Murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios.

Abdome: Ausência de cicatriz umbilical e presença de cicatrizes distróficas. Presença de ruídos hidroaéreos. Percussão sem alterações. Palpação superficial e profunda indolor e ausência de massa e visceromegalias.

Membros superiores: Presença de bolhas com conteúdo seroso e cicatrizes distróficas, além de presença pseudosindactilia bilateral. No cotovelo esquerdo, presença intensa hiperemia, exsudato e edema com saída de secreção purulenta pela bolha rompida, demonstra leve limitação articular. (Figura 02)

Membros inferiores: Sem alterações, com pulsos amplos e panturrilhas livres.

Genitália: típica masculina com exposição completa da glândula e testículos tópicos.

Exame complementar: Foi solicitado hemograma completo e proteína C reativa.

Conduta: Foi prescrito amoxicilina com clavulanato por 10 dias, higiene da lesão e curativo oclusivo com mupirocina com troca diária por sete dias. Encaminhamento do paciente para nutricionista e gastroenterologista para avaliação e acompanhamento do baixo peso e constipação intestinal. Orientação no caso de piora clínica e retorno em 7 dias para reavaliação. Solicitado exames laboratoriais.

Evolução médica: Escolar retorna à consulta com os resultados dos exames solicitados (figura 03). Com melhora do quadro e afebril 72 horas após o início do tratamento (figura 04). Ainda aguardando a consulta com a nutricionista e gastroenterologista.

Figura 01: Exame de cariótipo

Método de análise

Investigação da presença de mutações em íntrons e éxons do gene COL7A1 através de amostra de DNA do sangue. A amostra foi extraída com o kit *DNA extraction Genra Qiagen* e sequenciada no equipamento *Ion Torrent PGM* (Life Technologies). As análises foram realizadas no *software Ion Reporter v. 4.4*.

Resultados e Conclusão

Foi identificada a mutação heterozigota c.6527_6528insC no éxon 80 e a mutação heterozigota c.2783_2784insGACAC no éxon 21 do gene COL7A1. A primeira causa a formação de um códon de terminação prematuro e a segunda uma mudança no frame de leitura.

Este resultado indica que o paciente possui Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva. Casos semelhantes a este já foram descritos anteriormente em outros trabalhos científicos:

Kern (2009) *Br J Dermatol*, Kern (2006) *J Inv Dermatol*, Escámez (2010) *Br J Dermatology*, Hovnanian (1997) *Am J Human Genetics*, c.6527_6528insC no éxon 80.

Não foram encontrados casos para a mutação c.2783_2784insGACAC no éxon 21

Priscila Keiko Matsumoto Martin
Biomédica, MSc.

Sang Won Han
Professor Associado da Unifesp, PhD

Chong Ae Kim
Geneticista Responsável MD PhD - ICR, FM-USP

Centro de Investigação em Terapia Gênica - Universidade Federal de São Paulo
Rua Mirassol, 207 Vila Clementino, São Paulo- SP CEP: 04044-010 Tel: 11 50847582

Sequenciamento do Gene COL7A1

Fonte: Escrivães, ACN

Figura 02: Ferida em cotovelo esquerdo



Ferida com bolha rota, presença de edema, hiperemia e exudato. Pequena área com crosta após rompimento. Presença de bolhas íntegras próximas à lesão principal.

Fonte: Escrivães, ACN

Figura 03: Exame laboratorial

HEMOGRAMA COMPLETO

		valores de referência: (crianças 1 a 2 anos)	
Hemácias.....	4,58 milhões/mm ³	3,70 a 5,30	
Hemoglobina.....	13,2 g/dL	10,5 a 13,5	
Hematócrito.....	38 %	33 a 39	
VGM.....	82,9 fl	70 a 86	
HGM.....	28,8 pg	23 a 31	
CHGM.....	34,7 g/dL	30 a 36	
LEUCÓCITOS TOTAIS.....	11.400 /mm ³	6.000 a 17.000	
		em %	/mm ³
Basófilos.....	0 % - 0 /mm ³	0,6	36 a 102
Eosinófilos.....	2 % - 228 /mm ³	3	180 a 510
Mielócitos.....	0 % - 0 /mm ³	0	
Metamielócitos.....	0 % - 0 /mm ³	0	
Bastões.....	1 % - 114 /mm ³	3	180 a 510
Segmentados.....	42 % - 4788 /mm ³	30	1800 a 5100
Linfócitos.....	51 % - 5814 /mm ³	59	3540 a 10030
Monócitos.....	4 % - 456 /mm ³	5	300 a 850
PLAQUETAS.....	528.000 /mm ³	200.000	a 500.000
Hematoscopia.....	Sem alterações significativas.		

Hemograma completo sem alterações significativas.

Fonte: Escrivães, ACN

Figura 04: Curativo oclusivo



Curativo oclusivo composto pelas seguintes camadas: camada impermeável- hidrofibra-antibiótico tópico.

Fonte: Escrivães, ACN

DISCUSSÃO

A Epidermólise Bolhosa consiste em uma patologia heterogênea e complexa que pode aumentar o risco de morte em crianças e recém-nascidos. Sua fisiopatologia se dá pela alteração ou ausência de colágeno, causando em fragilidade das células basais epidérmicas, permitindo assim,

um espaço na epiderme com preenchimento de fluido extracelular, com posterior formação de bolhas. Devida a fragilidade cutânea semelhante a asa da borboleta, crianças com tal doença são consideradas “Crianças Borboletas”.¹⁴

A Epidermólise bolhosa distrófica recessiva, patologia do paciente do estudo, se caracteriza pela diminuição total ou parcial da expressão do colágeno tipo VII (COL7) por mutação de diversos genes. Em relação ao quadro clínico, há presença de bolhas em toda extensão do corpo, ausência ou distrofia das unhas, pode apresentar anquiloglossia, microstomia e estase esofágica que culminam na dificuldade nutricional. Além disso, a presença de pseudosindactilia nas mãos e pés e contraturas articulares resultam na perda importante da motricidade e funcionalidade.^{13,16 e 17.}

Trata-se de uma doença incurável, porém com cuidados e orientações pertinentes que exigem a participação de uma equipe multidisciplinar para prevenção de complicações. Dentre as recomendações gerais consta como dar prioridade por roupas de fácil vestimenta, banho com água morna, utilizando ácido acético 0,25 a 1% com o objetivo de melhor controle bacteriano. Em relação aos cuidados das bolhas, diferentemente de outras patologias dermatológicas, as bolhas intactas devem ser drenadas visando limitar a extensão e danos nos tecidos circundantes^{16,18}. Dessa forma, as bolhas devem ser drenadas com agulha estéril e leve compressão com gaze estéril. Como a ferida do paciente do estudo apresentava sinais flogísticos locais e sistêmicos, é recomendado a utilização de um curativo a base de hidrofibra, alginato e antibiótico oral.

CONCLUSÃO

A Epidermólise Bolhosa é uma condição dermatológica rara, sem cura, de alta morbimortalidade e de grande impacto biopsicossocial no paciente e familiares. Com isso, seu diagnóstico e cuidados são de extrema importância para a qualidade de vida do paciente, bem como para evitar complicações.

O manejo do paciente deve ser individualizado de acordo com a apresentação da doença e esta deve ser multiprofissional e os familiares treinados para os curativos oclusivos estéreis, minimizando assim, a ocorrência de sintomas e a proteção ao combate de infecções.

As novas abordagens terapêuticas que envolvem engenharia genética por meio do uso de células tronco são promissoras. No entanto, há necessidade de mais estudos e principalmente o debate da temática entre várias classes da saúde, incluindo também a família e comunidade.

REFERÊNCIAS

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Diretrizes Brasileiras da Epidermólise Bolhosa. Brasília- DF, 2021. Acesso: 08 de julho de 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210920_DDT_EB_CP79.pdf
2. Ramalho, SC, Egypto IAS, Egypto LV. Apresentações clínicas da epidermólise bolhosa: relato de caso. Brazilian Journal of Development [internet]. Vol 7, No 3 (2021). Acesso em: 8 de julho de 2022. DOI: 10.34117/bjdv7n3-313. Disponível em: <https://www.brazilianjournals>.

com/index.php/BRJD/article/view/26254/20824

3. Nunes HR, Bettker A, Amaral TC, Korte RI, Lenzi F, Farina EL. Epidermólise bolhosa em recém-nascidos no Hospital de Base Ary Pinheiro: relato de três casos. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2019;34(0):74-76. Acesso: 08 de julho de 2022. Disponível em: <http://www.rbc.org.br/details/2574/epidermolise-bolhosa-em-recem-nascidos-no-hospital-de-base-ary-pinheiro--relato-de-tres-casos>
4. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa adquirida: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019 Aug;18(8):786-795. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.007. Epub 2019 Jun 7. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.06.007. Acesso em 08 de Julho de 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181325/>
5. Fernandes MD, Chiminazzo MD, Tebcherani AJ, Aoki V, Sanchez APG. Epidermólise bolhosa adquirida inflamatória. Relato de caso. *Na Bras Dermatol.* 2009;84(2):181-4. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000200012>. Acesso em 08 de Julho de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/mdJT8q88LHbVDpbNkYCVmJC/?lang=pt>.
6. Sampaio BTG, Pacheco LR, Grünwald STF. Epidermólise bolhosa juncional congênita: Relato de caso. *Sociedade Brasileira de Pediatria.* 2018.v8n2-07. DOI: 10.25060. Acesso em 08 de Julho de 2022. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/aop250.pdf>
7. Rachid L. Tratamento Homeopático Da Epidermólise Bolhosa: Relato De Caso. São Paulo. Centro Alpha De Ensino Associação Paulista De Homeopatia. 2014, 66p. Acesso em: 08 de julho de 2022. Disponível em: <http://www.bvshomeopatia.org.br/aph/LorenlayEpidermolise.pdf>
8. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewsk AE. Epidermólise bolhosa hereditária: atualização dos aspectos clínicos e genéticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* Vol. 95. Núm. 5. Páginas 551-569. DOI: 10.1016/j.abdp.2020.07.006. Acesso em 08 de Julho de 2022. Disponível: <http://www.anaisdermatologia.org.br/pt-epidermolise-bolhosa-hereditaria-atualizacao-dos-articulo-S2666275220302472>
9. Boeira VLSY. Epidermólise Bolhosa Hereditária: Uma Revisão De Literatura. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2012. 42p.
10. Boeira V L S Y. Epidermólise Bolhosa Hereditária: Uma Revisão De Literatura. Monografia de conclusão do curso de medicina, UFBA; 2012, 42p Acesso em: 08 de Julho 2022. Disponível: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/8117/1/Vanessa%20Lys%20Simas%20Yamakawa%20Boeira%20%282012_1%29.pdf
11. Lopes DKO. Epidermólise Bolhosa do tipo Distrófico Recessivo: Relato de caso e revisão da literatura. Monografia de conclusão do curso de medicina, Centro de Ciências Médicas Departamento de Pediatria e Genética, Universidade Federal da Paraíba. 2014, 14p. Acesso em: 08 de Julho de 2022. Disponível: <http://www.ccm.ufpb.br/ccm/contents/documentos/biblioteca-1/tccs/tccs-2014/tcc-douglas-kaique-de-oliveira-lobes.pdf>
12. Monteiro LLS. Análise Molecular De Mutações Associadas Ao Gene Col7a1 Na Epidermólise Bolhosa Distrófica (Ebd). (Trabalho de Conclusão de Curso). Brasília. Centro Universitário

- De Brasília Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, graduação em biomedicina. 2016. Acesso de 09 de novembro de 2022. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/9028/1/21252018.pdf>
13. Santos ASF. Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva – Case Report. (Dissertação mestrado integrado em medicina). Porto- Portugal. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto. 2010. Acesso em 09 de novembro de 2022. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/52796/2/TesedeMestrado.pdf>
 14. Tamires Shadyani Pacheco TS, Oselame GB. Epidermólise bolhosa: revisão narrativa. Rev. de Medicina e Saúde de Brasília. 2015; 4(3):350-357
 15. Jefferson Braga-Silva JB, Gerhardt S. Epidermólise bolhosa distrófica: aspectos dermatológicos e cirúrgicos. Rev da AMRIGS, Porto Alegre, 2014 58 (1): 65-68. Acesso em: 11 de novembro de 2022. Disponível em https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/12646/2/Epidermolise_bolhosa_distrofica_aspectos_dermatologicos_e_cirurgicos.pdf
 16. Couto CS, Gouveia C, Miguéns C, Marques R. Guia prático na abordagem ao doente com Epidermólise Bolhosa. 2015-2018 Debra Portugal. Acesso em 11 de novembro de 2022. Disponível em: https://debra.med.up.pt/wp-content/uploads/sites/19/2018/06/Epiderm%C3%B3lise-Bolhosa-guia-pratico_2017.pdf
 17. Lima LF , Vasconcelos PF. Epidermólise bolhosa: suas repercussões restritivas na vida diária do paciente. J. Health Biol Sci. 2019; 7(4):423-428
 18. Corrêa FB, Coltro PS, Farina Junior JA. Tratamento geral e das feridas na epidermólise bolhosa hereditária: indicação e experiência usando curativo de hidrofibra com prata. Rev. Bras. Cir. Plást.2016;31(4):565-572. Acesso em 03 de Dezembro de 2022. Disponível em: <http://www.rbc.org.br/details/1798/pt-BR/tratamento-geral-e-das-feridas-na-epidermolise-bolhosa-hereditaria--indicacao-e-experiencia-usando-curativo-de-hidrofibra-com-prata>.

A ULTRASSONOGRAFIA À BEIRA LEITO NO CONTEXTO DAS AFECÇÕES PULMONARES

BED-SIDE ULTRASONOGRAPHY IN THE CONTEXT OF LUNG DISEASES

Mateus F. Souza¹; Mario C. A. Perez²; Isabella C. V. Antunes³

¹Acadêmico de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), mateusfarinhadesouza@gmail.com

²Docente do curso de medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

³Médica do serviço de terapia intensiva do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Ottaviano (HCTCO).

RESUMO

Introdução: As afecções pulmonares são responsáveis por grandes prejuízos, principalmente após surgimento da covid-19. Somado ao exame clínico, os exames de imagem são de grande ajuda na conduta para tais condições. Recentemente a ultrassonografia vem evoluindo e demonstrando ser uma excelente ferramenta. **Objetivos:** Descrever o papel do *Point Of Care UltraSound* (POCUS) na conduta das principais afecções pulmonares. **Métodos:** Para a elaboração do trabalho foram feitas buscas no PubMed e Scielo com o filtro de 7 anos sobre POCUS e condições médicas específicas totalizando 21 artigos. **Resultados:** O POCUS é um exame barato, de fácil manuseio, livre de exposição do paciente a radiação ionizante. Sua principal desvantagem é ser operador dependente. No que se refere as afecções, o POCUS de maneira geral necessita de mais estudos, devido ao fato de ter sido super utilizado na pandemia. Apesar disso já há indícios de que ele seria útil no diagnóstico de tuberculose, pneumonia, derrame pleural, embolia pulmonar, dispneia e na própria covid-19, além de estimar a gravidade do quadro e facilitar o manejo clínico de forma geral. **Conclusões:** A conclusão primordial do trabalho é de que o POCUS é uma ferramenta que pode vir a se tornar muito útil em diversas patologias por conta de suas facilidades financeiras e operacionais, no entanto sua principal desvantagem é a baixa quantidade de estudos em outras doenças, além da covid-19.

Descritores: Utilização de Procedimentos e Técnicas, ultrassonografia, pulmão e testes imediatos.

ABSTRACT

Introduction: Lung disorders are responsible for great injury, especially after the evolution of covid-19. In addition to the clinical examination, imaging tests are of great help in the management of such conditions. Recently, ultrasonography has been evolving and proving to be an excellent tool. **Aims:** To describe the role of Point Of Care UltraSound (POCUS) in the management of major pulmonary disorders. **Methods:** For the elaboration of the study, searches were carried out in PubMed and Scielo with a seven-year filter on POCUS and specific medical conditions, totaling 21 articles. **Results:** POCUS is an inexpensive, easily manageable test that allows the patient to be free of exposure to ionizing radiation. Its main disadvantage is to be a dependent operator.

With regard to the conditions, POCUS in general needs further studies, due to the fact that it was overused during the pandemic. Despite this, there are already indications that it would be useful in the diagnosis of tuberculosis, pneumonia, pleural effusion, pulmonary embolism, dyspnea and covid-19 itself, in addition to estimating the severity of the condition and facilitating clinical management in general. **Conclusions:** The primordial conclusion of the study is that POCUS is a tool that may become very useful in several pathologies due to its financial and operational facilities, however its main drawback is the low number of studies in other diseases, in addition to covid-19.

Keywords: Procedures and Techniques Utilization, ultrasonography, lung and Point-of-Care Testing.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares são condições mórbidas com elevada importância na prática médica, pela elevada incidência e prevalência, em ambientes ambulatoriais e hospitalares, além do impacto significativo nas taxas de mortalidade. Existem vários dados atuais que reforçam esta ideia, como o balanço recente do *Data Unicef* (Fundo das Nações Unidas para a Infância), que levantou que a cada trinta e nove segundos uma criança morre de vítima de pneumonia, e o levantamento da organização mundial da saúde (OMS) sobre as principais causas de óbito mundiais durante o ano de 2019, último ano antes da pandemia de covid-19, demonstrando que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi a terceira maior causa de morte, seguida de infecções respiratórias inferiores como quarta causa e doenças de traqueia ou brônquios junto com o câncer de pulmão na sexta posição.^{1,2}

Na abordagem inicial das patologias pulmonares, o pilar da investigação se dá através da anamnese completa e exame físico do aparelho respiratório, constituído pela inspeção, palpação, percussão e ausculta. No entanto, existem situações em que a anamnese e o exame físico são pobres, não fornecendo pistas adequadas o suficiente para estabelecimento do diagnóstico, ou a situação clínica do paciente não permite a realização minuciosa de tais avaliações para a diferenciação entre os quadros, pela ausência de tempo hábil. Nestes cenários, os exames complementares de imagem são peças fundamentais para a tomada de decisões rápidas e orientação da conduta mais adequada. Os principais exames utilizados na pneumologia são a radiografia de tórax (RXT) e a tomografia computadorizada (TC). Com o início da pandemia de covid-19, um exame já conhecido ganhou bastante destaque, o POCUS que será o foco deste trabalho.

Desde então, o US passou por inúmeras evoluções até que pudesse ser utilizado à beira leito, tendo tido o POCUS uso ampliado, sobretudo pela pandemia de covid-19, devido a suas vantagens. Dentre elas, podemos destacar o baixo custo, o fato de não expor o paciente a radiação ionizante, sua rapidez, ser um exame não invasivo e sua portabilidade.^{3,4} Como principal desvantagem, o POCUS é operador-dependente, ou seja, para que o exame possa ser utilizado com seu potencial máximo, é preciso que os profissionais sejam qualificados.

Sendo assim, o POCUS tornou-se um divisor de águas na medicina diagnóstica de emer-

gência, a tal ponto que foi criado um protocolo diagnóstico específico, o protocolo BLUE (*Bed-side Lung Ultrasound in Emergency*), proposto por Lichtenstein et al. Este protocolo é utilizado para diagnosticar pneumonia, edema agudo pulmonar cardiogênico, doença pulmonar obstrutiva (DPOC ou asma), pneumotórax (Pntx) e embolia pulmonar (EP) na insuficiência respiratória aguda, sendo classificados em perfis baseados em achados que serão melhor discutidos posteriormente, ao longo do presente trabalho.⁵

Em resumo, o POCUS possui inúmeras aplicações e este trabalho abordará como o seu uso pode diagnosticar as pneumopatias, enquanto compara o seu uso com outros exames de imagem mais tradicionalmente utilizados. Dentre as principais pneumopatias, o trabalho em questão abordará a pneumonia, derrame pleural (DP), tuberculose, edema pulmonar, embolia pulmonar e a covid-19.

OBJETIVO

Primário: Descrever o papel do POCUS na conduta das principais afecções pulmonares.

MÉTODOS

Para a realização do trabalho, foram feitas pesquisas com diferentes escritores utilizando a plataforma PubMed, com filtro de 7 anos em todas as buscas. As pesquisas utilizaram os termos *pneumonia AND radiographic, severe acute respiratory syndrome AND POCUS, (((pocus) AND (lung)) NOT (neonatal)) NOT (covid)), pocus AND tuberculosis, pocus AND pleural effusion, pocus AND pulmonary embolism e pocus AND lung diseases*. Também foram utilizados os bancos de dados do Scielo, com os seguintes descritores, *pocus AND Lung*. Os artigos que não seguiam estas adequações foram considerados incompatíveis com a proposta desta revisão de literatura e foram excluídos. Ao total foram selecionados 20 artigos do PubMed e do Scielo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O exame à beira leito já é o padrão de cuidados na maioria dos cenários de emergência e em pacientes críticos. Com o advento da USG portátil, esta tecnologia está se tornando cada vez mais acessível, oferecendo a capacidade de se obter maestria na técnica e interpretação dos exames de forma relativamente rápida (~25-50 exames). Os aparelhos portáteis têm menor resolução espacial e temporal e carecem de muitas das características mais avançadas da ecocardiografia padrão; contudo, vários estudos demonstraram que eles são mais precisos do que a simples realização do exame físico e que profissionais competentes produzem resultados que se correlacionam bem com a ecocardiografia padrão.⁶

Apesar das vantagens, o POCUS pode ser danoso pela utilização e interpretação impróprias. Ele precisa ser aplicado de forma deliberada e ponderada: devem ser obtidas múltiplas visualizações para uma interpretação apropriada, e as imagens devem ser avaliadas no contexto clínico. Sua precisão depende da capacidade e do julgamento do operador, mesmo que as des-

cobertas básicas sejam compreendidas, existem muitas situações que exigem mais atenção. Os clínicos podem ser falsamente tranquilizados por descobertas aparentemente normais, enquanto o paciente tem uma doença grave que um estudo radiológico poderia detectar. Por outro lado, descobertas incidentais podem levar a tratamentos e testes desnecessários por causa de resultados falsos positivos.⁷

Ainda sobre as limitações, deve-se ter em mente que as estruturas sob a pleura em um pulmão cheio de ar só serão escassamente visualizadas - a maioria dos artefatos serão vistos em USG pulmonar. A USG pulmonar depende da visualização direta de estruturas e artefatos, bem como sua interpretação. Deve ter-se sempre em mente que USG pulmonar não exclui anomalias pulmonares que não cheguem até à pleura. Esta limitação é de vital importância na procura de consolidações, levando em consideração que podem estar medialmente localizadas, o que impedirá a sua visualização por sonografia porque estas serão cercadas por parênquima pulmonar aerado. A visualização adequada pode ser impedida por enfisema ou grandes curativos torácicos e pode ser difícil em obesos devido ao aumento da espessura do tecido subcutâneo.⁸ O paciente candidato para o uso do POCUS precisa ser colocado na posição sentada ou semi-sentada. Também se aplicam as regras da gravidade com o intuito de acumular líquido nas partes dependentes do pulmão. A posição sentada é utilizada para avaliar o tamanho de uma efusão pleural.⁹

A USG pulmonar tem seu potencial máximo ao ser usado com a técnica de oito zonas obtidas a partir das secções divididas a partir da linha hemiclavicular e linha axilar anterior e uma linha cortando estas ao meio dividindo em quatro quadrantes. As vistas longitudinais e transversais em cada quadrante devem ser obtidas bilateralmente. Para a melhor prática, considera-se o uso da sonda linear para estruturas superficiais como a pleura e uma sonda linear curva para estruturas mais profundas como o diafragma ou DP.¹⁰

O POCUS, por possuir uma grande versatilidade, pode ser utilizado em várias situações clínicas, sendo desenvolvidos diversos protocolos de acordo com sua utilidade, por exemplo, dentre eles o da ecocardiografia transtorácica (FATE), POCUS, avaliação focalizada alargada com sonografia para trauma (e-FAST), USG cardíaca focada (FOCUS), ecografia de emergência no local de tratamento (EPCUS), ecografia pulmonar à beira do leito em emergência (BLUE), ecografia de medicina interna à beira do leito (IMBUS), avaliação ultra-sonográfica obstétrica rápida (ROSE), avaliação ecocardiográfica focalizada na vida (FEEL), ecocardiografia focalizada em cuidados intensivos (FICE), ecocardiografia focalizada perioperatória de avaliação de risco envolvendo ultrassons hemodinâmicos e transtorácicos gastro-abdominais (FORESIGHT), exame ecocardiográfico hemodinâmico em tempo real (HART), visualização rápida da dispneia com USG (RADiUS) e USG rápido no choque (RUSH).^{9,11} Todos estes protocolos têm como objetivo facilitar o manejo e a investigação do paciente de forma independente da situação hemodinâmica.

A título de comparação com outros exames já bem estabelecidos na rotina propedêutica, o POCUS pulmonar é mais sensível do que a RX simples no diagnóstico de condições, como DP (Sensibilidade de 94%) e contusão pulmonar (Sensibilidade de 92%). Ele diminui o tempo de diagnóstico na emergência em duas horas em comparação com o RX padrão, TC ou ecocardiografia.¹²

O POCUS possui uma série de sinais importantes que são utilizados pelos médicos a fim

de auxiliar no diagnóstico do quadro provável do paciente. Dentre os vários sinais e achados ultrassonográficos, destacam-se os citados a seguir.

O sinal do morcego refere-se à aparência característica da linha pleural (que representa a pleura parietal) junto com as costelas adjacentes. As costelas se assemelham às asas do morcego, enquanto a linha pleural que se encontra por volta de meio centímetro abaixo das costelas imita o corpo do morcego. É possível avistá-lo quando a sonda é colocada longitudinalmente na parede do tórax. Se colocada obliquamente ao longo do espaço intercostal (evitando as costelas), vê-se apenas a linha pleural, que não é interrompida pelas costelas. Está presente em todas as condições, exceto no caso de enfisema subcutâneo, uma vez que o ar nos tecidos subcutâneos impede a imagem adequada das estruturas localizadas abaixo.⁸

As linhas A são linhas horizontais ecogênicas dispostas em intervalos iguais abaixo da linha pleural, e representam o achado de repetição da pleura parietal. A sua presença indica que o ar/gás está presente abaixo da pleura, o que reflete as ondas ultrassonográficas de volta ao transdutor, provocando o movimento das ondas para entre o transdutor e o ar sob a pleura, resultando neste artefato. A distância entre as linhas A é quase a mesma distância entre a superfície da pele e a linha pleural. Devido a sua origem, as linhas A são encontradas em pulmões normais e no PNTX sendo mais apreciadas com o transdutor linear.⁸

O sinal da cortina (SC) é a característica sonográfica da parte mais inferior do pulmão lateral que ocupa o recesso costofrênico, sendo indicador da normalidade nesta região. Normalmente, o tecido aerado do pulmão no recesso costofrênico sobrepõe-se a parte superior do abdômen (fígado/esferas) e o diafragma, criando uma borda dianteira demarcada do artefato do ar pulmonar, dando o aspecto de uma cortina (de ar) sobre eles.⁸

O SC num pulmão normal demonstrará duas características, (i) movimento dinâmico da cortina pulmonar que se deve à expansão e retração do pulmão, pois a cortina pulmonar move-se para baixo e para cima cobrindo proporções variáveis do abdome superior e do diafragma, e (ii) o aspecto lateral do diafragma e do abdome superior é sempre coberto pela cortina pulmonar, independentemente da fase do ciclo respiratório. A ausência de uma ou de ambas características resulta no sinal anormal da cortina comumente visto no DP. A identificação deste sinal é crucial durante o POCUS, uma vez que a sua presença implica que as partes basais e periféricas do pulmão foram adequadamente examinadas e são normais. Quaisquer alterações do SC normal apontam para uma anomalia pulmonar precoce envolvendo as bases periféricas.⁸

O sinal de deslizamento pulmonar refere-se ao movimento entre os folhetos pleurais durante a respiração. A sua presença indica que as duas camadas pleurais estão em contato uma com a outra. À semelhança das linhas A, este sinal é melhor visualizado ao se utilizar um transdutor linear de maior frequência, não sendo visto em condições em que as duas lâminas pleurais não se opõem entre si como no PNTX ou DP. Do mesmo modo, não é visto quando a pleura está firmemente aderida uma à outra como na pneumonia complicada por adesões, pleurodese, ou nos casos em que não há respiração.⁸

O deslizamento pulmonar visto nas imagens do modo M (movimento) aparece como o sinal da praia em que a pleura e as estruturas subjacentes aparecem como linhas ecogênicas

horizontais, enquanto o pulmão tem uma aparência arenosa. A aparência estratificada acima da linha pleural deve-se à parede peitoral imóvel (ondas do mar); enquanto abaixo da linha pleural, o movimento do pulmão mostra um padrão arenoso (a costa). A ausência do deslizamento pulmonar aparecerá nas imagens do modo M como linhas retas horizontais uniformes conhecidos como o sinal da estratosfera ou o sinal do código de barras, onde o aspecto arenoso não é visto devido à ausência de movimento. Esse sinal sugere PNTX como uma causa provável do quadro.⁸

As linhas B ocorrem devido a artefatos discretos de reverberação vertical originados na linha pleural, estendem-se até à profundidade da imagem sem diminuir a intensidade, e movem-se em sincronia com o deslizamento pulmonar. Uma de suas características é que elas obscurecem as linhas A. Um aumento da densidade do pulmão subjacente causado pela substituição do ar por exsudato, transudato, colágeno, sangue, etc. reduz o desajuste acústico entre a pleura e as estruturas subjacentes. Isto provoca a reflexão do feixe de ultrassons de volta ao transdutor, produzindo artefatos de cauda de cometa distintos. As linhas B não são observadas no PNTX, uma vez que são vistas apenas na interface acústica pleuro/tecidual. As linhas B ocasionais (até duas) podem ser vistas em pulmões normais (em geral nas bases). São consideradas significativas se três ou mais linhas B forem vistas numa única imagem entre duas costelas. A síndrome intersticial aparece como múltiplas linhas B e o seu número aumenta à medida que o conteúdo de ar nos pulmões diminui e há um aumento na densidade pulmonar. Quando pouco espaçados (≤ 3 mm), parecem confluentes e são, devido a alvéolos subpleurais preenchidos com fluido, correspondente a opacidades de vidro fosco na TC. No caso de edema intersticial, precursor do edema alveolar, sua presença ou ausência pode orientar a administração de fluidos.⁸

Nos casos de DP, em que os dois folhetos pleurais estão separados por líquido no meio, a pleura visceral aparece como uma linha (linha pulmonar), que é regular e quase paralela à pleura parietal (linha pleural). Juntamente com as sombras das costelas adjacentes, estas linhas desenham uma figura de quatro lados que é conhecida como o sinal do quadrado. Ao utilizar a USG no modo M, observa-se um padrão sinusoidal que se deve ao movimento da linha pulmonar em direção à linha pleural na inspiração, e de volta na expiração. Isto é referido como o sinal sinusoidal, indicando a presença de fluido de baixa viscosidade entre as lâminas pleurais.⁸

O sinal de ponto pulmonar é visto no PNTX e é altamente específico para esta condição. O ponto em que o pulmão saudável se encontra com o deslizamento ausente no PNTX é conhecido como ponto pulmonar. Isto dá uma mensuração do tamanho do PNTX a partir da sua localização. Se o deslizamento pulmonar não for visto, a sonda deve ser movida gradualmente para posições mais laterais e posteriores do tórax, procurando a localização do ponto pulmonar. Quanto mais lateral ou posterior for a posição onde é identificada, maior é o PNTX. Apesar disso, o sinal do ponto pulmonar não é visto em todos os casos de PNTX, especialmente em PNTX significativos, onde o pulmão está colapsado e o sinal de deslizamento pulmonar é ausente globalmente. Esse sinal possui uma sensibilidade global de 66%, e uma especificidade de 100% na detecção de PNTX.⁸

Outros sinais aparentes são aqueles que indicam a presença de consolidação pulmonar. Se a consolidação for no lado direito, o pulmão assemelha-se ao fígado, sendo conhecido como

“hepatização pulmonar”. Se a área de consolidação for do lado esquerdo, se assemelha ao baço.⁹

O DP é um dos achados mais comuns e ao exame, tal condição se manifesta como uma região anecóica de líquido livre acima do diafragma e entre as lâminas parietal e visceral da pleura torácica. Os corpos vertebrais das vértebras torácicas podem ser vistos acima do diafragma no DP.¹⁰

Outra condição em que o POCUS pode ser usado é o edema pulmonar, em que de maneira simplificada, a presença de mais de três linhas B por espaço intercostal, indica um aumento de fluidos dentro do parênquima.¹⁰

A seguir, o trabalho terá como foco as características do uso do POCUS e sua comparação com outros exames de imagens em condições comuns na prática médica, sendo estas a tuberculose, pneumonia, derrame pleural, embolia pulmonar, dispneia não especificada e covid-19.

Tuberculose:

A partir do estudo feito por Bigio et al.¹³, pode-se perceber que o POCUS também poderia ser utilizado como ferramenta no contexto de tuberculose (TB) pulmonar ativa. O trabalho afirma que o POCUS pode ser aplicado em cenários de alta demanda e poucos recursos, nos quais a RX de tórax pode não estar disponível. Essa utilidade pode ser expandida e embasada cientificamente ao aplicarmos o protocolo *focused assessment with sonography for HIV-associated TB* (FASH), também abordado pelos autores, no contexto da coinfeção HIV-TB, já amplamente conhecida.¹³

Atualmente, a ferramenta de rastreamento recomendada é o RX de tórax, cuja sensibilidade é de 87% e especificidade de 89%. Uma vez comprovada a precisão diagnóstica semelhante do POCUS em relação à RX de tórax para o diagnóstico da TB, ele seria uma opção inovadora, já que, além de ser mais barato, é mais seguro e portátil do que a RX de tórax. A ferramenta pode ser aplicada por não-radiologistas. No contexto de casos mais graves com TB extrapulmonar presumível, o FASH pode ser rapidamente ensinado a médicos sem experiência prévia em USG, o que tornaria o método uma ferramenta acessível e valiosa para diagnóstico em ambientes com recursos limitados.

A conclusão deste estudo assinala que ainda não existem provas suficientes para julgar a exatidão diagnóstica do POCUS para TB pulmonar ativa, uma vez que apenas poucos trabalhos em adultos foram incluídos na revisão e todos apresentavam limitações metodológicas. Nesse sentido, é importante assinalar que o perfil de produto alvo (PPA) da OMS para uma ferramenta de triagem para TB exige um mínimo de 90% de sensibilidade e 70% de especificidade, com um preço de custo do exame inferior a dois dólares por teste e um tempo para o resultado menor que trinta minutos. O POCUS cumpre tais requisitos de custo e velocidade de PPA.¹³

Novos estudos de precisão diagnóstica que tenham como proposta elaborar um protocolo geral de uso, no qual se inclua para onde a sonda deve ser apontada, a especificação de quais resultados devem ser detectados e como interpretar a imagem obtida, definindo qual combinação de resultados do exame de imagem é necessária para comprovar a efetividade dessa ferramenta como uma fonte de triagem aplicável.

Pneumonia e derrame pleural:

Ao analisar os artigos que abordam o uso da USG pulmonar no contexto da pneumonia, pode-se constatar que tanto o estudo de Thind et al. quanto o de Neethling et al. concordam que

a USG pulmonar é superior à RX de tórax para visualização de consolidações parenquimatosas e DP, identificando os achados característicos em que o POCUS se apresenta como ferramenta diagnóstica superior.^{7,9}

Quanto ao diagnóstico de DP, Thind et al aponta que o POCUS tem 94% de sensibilidade e 98% de especificidade enquanto o *guideline* do ACP mostra que, quando somado ao método diagnóstico padrão, o POCUS apresenta 89% a 100% de sensibilidade nos pacientes com dispneia não especificada, com especificidade de 98% a 100% de especificidade, enquanto, como teste de substituição, no contexto de dispneia não especificada, ele apresenta sensibilidade de 78% a 89% e especificidade, de 88% a 99%.^{7,14}

Tendo em vista os cenários expostos, o POCUS se mostrou superior à RX de tórax – que, atualmente, ainda seria o padrão-ouro – no atendimento do paciente com pneumonia e DP, seja para fim diagnóstico ou identificação de um pior prognóstico, a partir da detecção de achados específicos da condição. Dessa forma, a realização do exame, em associação com a clínica, poderia guiar e individualizar uma terapêutica mais apropriada de maneira mais rápida, com melhor resposta ao tratamento, uma vez que a decisão é tomada mais precocemente, resultando também em um menor tempo de internação.

Embolia pulmonar:

A patologia possui um alto risco de morte, que pode ser caracterizada por uma oclusão da vasculatura pulmonar. Apesar de existirem diversos sistemas de pontuação clínica validados para o diagnóstico da condição, ainda há casos de dúvida diagnóstica, o que acarreta maior morbidade e risco de desfecho fatal. Em verdade, a taxa de mortalidade da EP já foi estimada em 44,7 %, ocorrendo devido ao choque obstrutivo secundário à oclusão das artérias pelo trombo.⁶

Duas das modalidades de diagnóstico da EP são a angiotomografia (angioTC) da vasculatura pulmonar e a cintilografia de ventilação-perfusão. Ademais, foi constatado que o ecocardiograma transtorácico e o POCUS visualizam trombos em movimento, como uma massa intracárdica no coração direito.¹⁵

O trombo em trânsito é definido na USG, pela existência de um material ecogênico móvel temporariamente presente nas câmaras cardíacas direitas a caminho da vasculatura pulmonar, o que é altamente sugestivo de EP. Nesse sentido, a presença de trombos visualizados na imagem do coração direito, na ausência de qualquer condição clínica de risco correlacionada com a sua ocorrência, está quase exclusivamente associada à existência ou desenvolvimento de EP.¹⁵

Por fim, a análise dos estudos supracitados corrobora a conclusão de que o POCUS possui um valor preditivo negativo maior do que o valor preditivo positivo na EP. Além disso, ele se mostrou um exame promissor para o diagnóstico e definição de conduta na suspeita de EP, por ser facilmente assimilado pelos profissionais de saúde, sendo uma outra opção de ferramenta diagnóstica quando a angioTC e cintilografia pulmonar não se encontram disponíveis.

Dispneia não especificada:

Na dispneia não especificada, diversas possibilidades diagnósticas devem ser aventadas, confirmadas, ou descartadas o mais rápido possível. A identificação precoce dessas alterações pulmonares, possibilita decisão de conduta terapêutica mais rápida e baseada no maior número

possível de informações.

Dentro desse cenário, o POCUS pode ser usado desde recém-nascidos até adultos na UTI, para identificar a presença de pneumonia, edema pulmonar ou injúria pulmonar. No contexto da sepse, a SARA complica a resposta inflamatória, assim como muitas infecções virais.¹⁶

No estudo de Umuhire OF et al. foi descrita a técnica de “varredura tripla” em que se avalia o coração, pulmão e VCI foi capaz de auxiliar na diferenciação dos diagnósticos de dispneia. O padrão de linha B ultrassonográfica, DP, consolidação pulmonar e broncogramas aéreos foram as características ultrassonográficas mais comuns na USG pulmonar alterada entre os doentes dispneicos. Esse estudo realizado no departamento de emergência relatou que a USG multiorgânica mudou o diagnóstico principal do clínico em 65,7% dos casos. A confiança do médico no diagnóstico principal mudou de uma média de 3,5 para uma média de 4,7 (escala Likert 0-5) antes e depois da USG.¹⁷

Segundo o American College of Physicians (ACP), nenhum estudo informou sobre a superioridade dos resultados gerais de saúde para POCUS como um substituto da via de diagnóstico já conhecida em indivíduos com dispneia aguda. Em geral, as provas para fazer uma recomendação a favor ou contra a utilização de POCUS como teste de substituição em pacientes com dispneia aguda são inconclusivas. O que está estabelecido é o fato de o POCUS aumentar a proporção de diagnósticos corretos em 32% quando usado em adição à via de diagnóstico habitual. Além disso, a precisão do teste, particularmente a sensibilidade, dos testes de diagnóstico padrão com a adição de POCUS é melhor do que a precisão do teste da via de diagnóstico padrão por si só, sem troca substancial de especificidade.¹⁴

Segundo o estudo redigido por Baloescu et al.¹⁸, em doentes hospitalizados por dispneia ou dores no peito, verificou-se que as linhas B eram melhores preditores de mortalidade por todas as causas e complicações, como por exemplo o infarto do miocárdio, do que os preditores reconhecidos como a fração de ejeção do VE ou a doença renal em fase terminal, também reforçando a importância das linhas B nesse contexto. Sendo assim, um sistema de pontuação de USG pulmonar baseado na quantificação das linhas B em doentes de UTI foi considerado como preditivo de mortalidade, tempo de permanência e tempo em ventilação mecânica (VM). O estudo em questão propôs que a classificação de gravidade para as linhas B também poderia ser potencialmente utilizada para seguir as alterações no perfil da linha B ao longo do tempo como marcador da gravidade da doença, e para avaliar a resposta a tratamentos tais como fluidos intravenosos e medicamentos. O que também pode ser aplicado na avaliação de pacientes com covid-19.¹⁸

De maneira concisa, após a análise dos artigos conclui-se que o POCUS tem como utilidade aumentar a segurança em estabelecer o diagnóstico de pacientes dispneicos ao ser utilizado em conjunto com outros métodos já estabelecidos, justificado pela sua alta sensibilidade e especificidade. Em contrapartida, apesar dos resultados promissores, ainda é cedo para se pensar em utilizar apenas o POCUS como ferramenta diagnóstica padrão, sendo necessários mais estudos para que possam elaborar novos fluxogramas de uso para esse fim e que se possa pensar no uso isolado da ferramenta de maneira segura.

Covid-19:

A COVID-19 foi uma doença que se tornou uma das mais importantes da atualidade em decorrência da pandemia iniciada em 2019. Com essa nova demanda, surgiu uma necessidade de estudos para que se pudesse estabelecer as melhores condutas para os casos suspeitos ou confirmados de covid-19, a fim de se proporcionar o melhor manejo para os pacientes. Assim, o POCUS, que já possuía uma função importante nos grandes centros, se difundiu, sendo utilizado em modelos clínicos para prever a gravidade e o resultado de doenças críticas multifacetadas, bem como a lesão pulmonar residual após a alta hospitalar.¹⁹

O RXT é tipicamente o exame de imagem de primeira linha naqueles com suspeita de infecção por covid-19, porém com sensibilidade limitada na fase inicial e em casos leves da infecção. As limitações apresentadas pela TC obrigaram os médicos a buscarem outras alternativas, sendo a USG pulmonar sugerida para triagem e ferramenta diagnóstica na suspeita ou casos confirmados da doença. O principal achado da USG na pneumonia causada por covid-19, consiste nas linhas B, que deve se diferenciada de edema pulmonar, pneumonia intersticial e fibrose pulmonar e ser correlacionada com quadro clínico, histórico médico e cenário epidemiológico.²⁰

Os dados do estudo feito por Sorlini et al.²¹ demonstraram a falta de sensibilidade e especificidade do RXT em detectar envolvimento intersticial associado ao covid-19. Com isso foi demonstrado que comparada com as referências padrões, POCUS possuía uma sensibilidade maior. Por outro lado, a especificidade do POCUS permanece moderadamente baixa, já que não permitem um diagnóstico etiológico por si só. Apesar disso, no contexto da pandemia, quando a prevalência de doenças era muito alta, há forte associação entre RT-PCR positivo e achados ultrassonográficos.

A maioria dos estudos utilizados para elaboração desta revisão de literatura tinha como aspecto em comum a importância do achado das linhas B no covid-19 sendo eles a coorte elaborada por Caroselli et al.²², a análise analysis of covariance (ANCOVA). Surpreendentemente, depois da análise ANCOVA, apenas linhas B e pequenas consolidações foram associadas com testes moleculares positivos, contrastando com o estudo que classificou linhas pleurais irregulares como sinônimos de alta probabilidade de infecção de COVID-19.²²

As linhas B seguem sendo um dos parâmetros mais confiáveis na avaliação de pacientes doentes, pois além da associação com testes moleculares positivos já mencionada, o estudo de Kumar et al.²³ conclui que achados do POCUS mais frequentes já descritos na covid-19 não sofrem mudanças drásticas após os primeiros vinte e oito dias em relação aos pacientes críticos, não havendo diferença da periodicidade dos mesmos ao longo do tempo. Também foi relatado que as linhas B apareceram frequentemente em todas as zonas pulmonares, e persistiram durante o período de vinte e oito dias. Em contraste, as consolidações e o espessamento pleural ocorreram com maior frequência em pacientes que sofreram deterioração clínica.²³

Após avaliação dos já citados estudos, fica evidente que as linhas B são um achado no exame do POCUS e que são facilmente identificadas por profissionais treinados. Essa agilidade somada ao fato de que as linhas B por si só serem estruturas capazes de determinar o prognóstico, não só da covid-19, mas de várias outras condições já explicitadas sugere que o seu uso possa ser

ampliado, e que novos estudos sejam feitos, podendo até ser criada uma escala norteadora para sua utilização. De maneira geral, concluiu-se que para os casos de covid-19, apesar do grande potencial diagnóstico da TC, ela apresenta limitações importantes de uso para rastreamento pela necessidade da locomoção do paciente ao aparelho, o potencial de disseminação infecciosa de uma máquina mal higienizada e exposição em excesso a radiação em um paciente que necessita de TCs seriadas. Por conta disso, o POCUS surgiu como uma alternativa segura para o diagnóstico de casos duvidosos e suspeitos, podendo estimar o prognóstico deste paciente através da observação do número de linhas B auxiliando na tomada de decisão, seja em pacientes com uma mobilidade limitada, associados à VM ou em pacientes com sintomatologia mais leve.

CONCLUSÃO

Após leitura e análise dos artigos que compuseram esta revisão, é possível concluir que o POCUS é uma ferramenta com grande aplicabilidade clínica. Em localidades onde existem limitações de acesso aos exames convencionais, serviços de saúde que dispõem de poucos recursos, a existência de mais uma opção, que seja de fácil transporte, de baixo custo e que possibilite aos profissionais de saúde um aprendizado rápido, com fácil manuseio, faz do POCUS uma excelente alternativa diagnóstica.

Além disso, durante a busca de artigos, constatou-se que a popularização do POCUS – ocorreu em função da pandemia de covid-19. Em razão da natureza recente e inicial de tais trabalhos, grande parte dos estudos foi inconclusivo por si só, devido ao intervalo de tempo pequeno, com condições de avaliação limitadas e em um cenário de excepcionalidade mundial. Assim, a despeito do importante papel já observado em casos de COVID-19 e nos protocolos já estabelecidos, é interessante que novos estudos sejam feitos, a fim de descobrir novos usos, otimizar e criar protocolos, com o intuito de facilitar a identificação de doenças, a tomada de decisões e o manejo dos pacientes, diminuindo o tempo de internação e melhorando a qualidade do atendimento.

REFERÊNCIAS

1. UNICEF. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. Pneumonia in Children. UNICEF DATA. 2018. Disponível em: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
2. WHO – World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
3. Arnold MJ, Jonas CE, Carter RE. Point-of-Care Ultrasonography. *American Family Physician*. 2020 Mar 1;101(5):275–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109031/>
4. Moore S, Gardiner E. Point of Care and Intensive Care Lung Ultrasound: A Reference Guide for Practitioners During COVID-19. *Radiography*. 2020 Apr; [citado em 09 Set. 2022] (4):297-302. DOI: 10.1016/j.radi.2020.04.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327383/>

5. Dexheimer Neto FL, Andrade JMS, et al. Diagnostic accuracy of the Bedside Lung Ultrasound in Emergency protocol for the diagnosis of acute respiratory failure in spontaneously breathing patients, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015 Feb [citado em 13 Ago. 2019];41(1):58–64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350826/>
6. Skipina TM, Petty SA, Kelly CT. A near miss: subclinical saddle pulmonary embolism diagnosed by handheld ultrasound. *Oxford Medical Case Reports*. 2021 Apr 28 [citado em 2 Set. 2022]:127–130. DOI 10.1093/omcr/omab011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948184/>.
7. Thind GS, Fox S, Gupta M, Chahar P, Jones R, Dugar S. Point-of-care ultrasonography for the hospitalist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021 Jun 02 [citado em 08 Jul. 2022]:345-359. DOI 10.3949/ccjm.88a.20141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078618/>
8. Bhoil R, Ahluwalia A, Chopra R, Surya M, Bhoil S. Signs and lines in lung ultrasound. *Journal of Ultrasonography*. 2021 Aug 16 [citado em 08 Jul. 2022]:225-233. DOI 10.15557/JoU.2021.0036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34540277/>.
9. Neethling E, Roodt F, Beck C, Swanevelder JLC. Point-of-care and lung ultrasound incorporated in daily practice. *SAMJ: South African Medical Journal*. 2018 May 1 [citado em 26 Jun. 2022];108(5):376–81. Disponível em: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742018000500009&lang=pt
10. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: A reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography [Internet]*. 2020 Nov 26 [citado em 7 Set. 2022]:297-302. DOI 10.1016/j.radi.2020.04.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327383/>.
11. Kameda T, Kimura A. Basic point-of-care ultrasound framework based on the airway, breathing, and circulation approach for the initial management of shock and dyspnea. *Acute Medicine & Surgery*. 2020 Jan 20 [citado em 6 Set. 2022]:481-494. DOI 10.1002/ams2.481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988793/>.
12. Arnold MJ, Jonas CE, Carter RE. Point-of-Care Ultrasonography. *American Family Physician [Internet]*. 2020 Mar 01 [citado em 2 Set. 2022]:275-285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109031/>.
13. Bigio J, Kohli M, Klinton JS, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for pulmonary tuberculosis: A systematic review. *PLOS ONE*. 2021 May 07 [citado em 08 Jul. 2022]:1-14. DOI 10.1371/journal.pone.0251236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961639/>.
14. Qaseem A, Ikobaltzeta IE, Mustafa RA, et al. Appropriate Use of Point-of-Care Ultrasonography in Patients With Acute Dyspnea in Emergency Department or Inpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2021 Apr 27 [citado em 1 Set. 2022]:985-993. DOI 10.7326/M20-7844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900792/>.
15. Kariyanna PT, Celenza-Salvatore J, Jayarangaiah A, Punnakudiyil GJ, McFarlane IM. A Case of Thrombus in Transit: Role of POCUS in Early Diagnosis of Pulmonary Thromboembolism.

- American Journal of Medical Case Reports. 2020 Jan 07 [citado em 1 Set. 2022]:67-69. DOI 10.12691/ajmcr-8-2-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154365/>.
16. Elsayed YN, Hinton M, Graham R, Dakshinamurti S. Lung ultrasound predicts histological lung injury in a neonatal model of acute respiratory distress syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2020 Aug 02 [citado em 6 Jul. 2022]:2913-2923. DOI 10.1002/ppul.24993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741109/>.
 17. Umuhire OF, Henry MB, Levine AC, Cattermole GN, Henwood P. Impact of ultrasound on management for dyspnea presentations in a Rwandan emergency department. *The Ultrasound Journal*. 2019 Aug 20 [citado em 31 Ago. 2022]:11-18. DOI 10.1186/s13089-019-0133-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432282/>
 18. Baloescu C, Toporek G, Kim S, et al. Automated Lung Ultrasound B-Line Assessment Using a Deep Learning Algorithm. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. 2020 Jun 15 [citado em 6 Set. 2022]:2312-2320. DOI 10.1109/TUFFC.2020.3002249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746183/>.
 19. Alharthy A, Abuhamdah M, Balhamar A, et al. Residual Lung Injury in Patients Recovering From COVID-19 Critical Illness: A Prospective Longitudinal Point-of-Care Lung Ultrasound Study. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020 Nov 13 [citado em 2 Set. 2022]:1823-1838. DOI 10.1002/jum.15563. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185316/>.
 20. Cellina M, Martinenghi C, Marino P, Oliva G. COVID-19 pneumonia-ultrasound, radiographic, and computed tomography findings: a comprehensive pictorial essay. *Emergency Radiology*. 2020 Jul 04 [citado em 06 Jul. 2022]:519-526. DOI 10.1007/s10140-021-01905-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517546/>.
 21. Sorlini C, Femia M, Nattino G, et al. The role of lung ultrasound as a frontline diagnostic tool in the era of COVID-19 outbreak. *Internal and Emergency Medicine*. 2021 Apr 16 [citado em 7 Jul. 2022]:749-756. DOI 10.1007/s11739-020-02524-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090353/>.
 22. Caroselli C, Blaivas M, Marcosignori M, et al. Early Lung Ultrasound Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Multicenter Study of 479 Patients. *Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]*. 2022 Jan 18 [citado em 7 Jul. 2022]:2547-2556. DOI 10.1002/jum.15944. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35040507/>.
 23. Kumar A, Weng Y, Duanmu Y, et al. Lung Ultrasound Findings in Patients Hospitalized With COVID-19. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Mar 05 [citado em 1 Set. 2022]:89-96. DOI 10.1002/jum.15683. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665872/>.

O PAPEL DO ANESTESIOLOGISTA NA MEDICINA PERIOPERATÓRIA

THE ROLE OF THE ANESTHESIOLOGIST IN PERIOPERATIVE MEDICINE

Arthur de O. Monteiro¹; Guilherme A. B. C. Alencar²

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 consulta e avaliação pré-anestésica são direitos garantidos por lei aos pacientes, procedimentos de responsabilidade do anesthesiologista, que para serem bem-feitos devem visar uma avaliação holística. **Objetivos:** Objetivo primário é entender a importância do anesthesiologista no período perioperatório. Objetivo secundário é analisar diferentes práticas e parâmetros utilizados em uma avaliação perioperatória anestésica. **Métodos:** Foram utilizados 30 artigos dos 71 obtidos inicialmente com a pesquisa feita na plataforma Scielo, o critério de seleção foi leitura dos títulos e resumos e congruência com os objetivos primário e secundário. Foram utilizados dois livros texto da biblioteca virtual do Centro Educacional Serra dos Órgãos.

Resultado e discussão: O anesthesiologista está relacionado com diferentes funções durante o período perioperatório, como estabelecer uma comunicação efetiva com o paciente durante a consulta e avaliação pré-anestésica para sanar suas eventuais dúvidas sobre o procedimento anestésico a que passará; avalia o quão ansioso o paciente está e empregar diferentes formas para tranquilizá-lo e melhorar a sua qualidade de vida; atua maximizando o estado físico geral do paciente, rastreando condições específicas que possam impactar o planejamento anestésico; se há ou não necessário de realização de exames complementares ou consulta com especialista antes de realizar a cirurgia. Além disso, ele é responsável por pesquisar e preparar-se com equipamentos mais adequados para complicações que envolvam vias aéreas difíceis.

Conclusões: O anesthesiologista atua traçando a melhor conduta possível no pré, intra e pós cirúrgico, minimizando as chances de complicações para o paciente e assegurar-lhe bem-estar.

Descritores: Anestesiologia; Cuidados pré-operatórios; Período pré-operatório.

ABSTRACT

Introduction: Pre-anesthetic consultation and evaluation are rights guaranteed by law to patients, procedures under the responsibility of the anesthesiologist, which, in order to be well performed, must aim at a holistic evaluation. **Aims:** The primary objective is to understand the importance of the anesthesiologist in the perioperative period. Secondary objective is to analyze different practices and parameters used in a perioperative anesthetic evaluation. **Methods:** Thirty articles were used out of the 71 initially obtained from the research carried out on the Scielo platform, the selection criterion was reading the titles and abstracts and congruence with

the primary and secondary objectives. Two textbooks from the Serra dos Órgãos Educational Center virtual library were used. **Results:** The anesthesiologist is related to different functions during the perioperative period, such as establishing effective communication with the patient during the consultation and pre-anesthetic evaluation to resolve any doubts about the anesthetic procedure he will undergo; assess how anxious the patient is; acts by maximizing the general physical state of the patient, tracking specific conditions that may impact anesthetic planning; whether or not there is a need for additional tests or consultation with a specialist before performing the surgery. In addition, he is responsible for researching and preparing with the most appropriate equipment for complications involving difficult airways. **Conclusions:** The anesthesiologist acts by tracing the best possible conduct in the pre, intra and post surgery, minimizing the chances of complications for the patient and ensuring his/her well-being.

Keywords: *Anesthesiology; Preoperative Care; Preoperative Period.*

INTRODUÇÃO

O exercer da atividade do anestesiológista no momento perioperatório é de suma importância para segurança do paciente, tanto a ponto de ser encarado como questão de saúde pública e, por isso, possui a Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.147/2017, que dispõe sobre a prática do ato anestésico, como a obrigatoriedade da realização da consulta ou avaliação pré-anestésica, com exceção feita aos casos de urgência e emergência, além de afirmar responsabilidades que cabem ao profissional realizar para que se assegure a vida e o bem estar do paciente.¹

Apesar disso, parte da população desconhece as atribuições do anestesiológista,² o que evidencia a carência da comunicação entre o binômio médico-paciente,³ de forma que as consequências disso são índices elevados de ansiedade e preocupação das pessoas acerca do procedimento anestésico a que serão submetidas ou mesmo sobre o período de recuperação pós-cirúrgico, fato que pode ser amenizado por meio da realização de uma avaliação pré-anestésica que leve em consideração tais pontos.^{4,5}

Ainda vale ressaltar outras questões importantes de atuação do médico anestesiológista como o rastreio e avaliação de comorbidades relevantes ao ato anestésico, atuar estabilizando-as e decidir se é preciso ou não solicitar exames complementares ou consultas com especialistas no período pré-operatório e, com base nessa avaliação, traçar uma conduta intraoperatória que minimize a ocorrência de complicações no pós-operatório. Ademais, a avaliação da via aérea também entra como um importante fator a ser observado na avaliação pré-anestésica, já que o rastreio para preditores de via aérea difícil possibilita uma melhor planejamento anestésico e preparação de recursos técnicos.^{1,6,7,8,9}

OBJETIVOS

Primário: Entender a importância do anestesiológista no período perioperatório.

Secundário: Analisar diferentes práticas e parâmetros utilizados em uma avaliação perioperatória anestésica.

MÉTODOS

Este é um trabalho de revisão de literatura narrativa de literatura.

Para este artigo foi utilizado o banco de dados do Scielo, livros disponíveis na biblioteca do Centro Educacional Serra dos Órgãos e uma resolução do Conselho Federal de Medicina.

Foi realizada uma pesquisa na plataforma Scielo com os descritores ((Avaliação pré-anestésica) OR (Risco cirúrgico) OR (Medicina perioperatória)) AND (Anestesiologia) 71 artigos encontrados, que resultou em 71 artigos. Após leitura e avaliação do título, resumo e metodologias utilizadas foram selecionados 30 artigos que se encaixavam com os objetivos do presente trabalho.

Foi utilizada a Resolução CFM nº 2.180/2018 do Conselho Federal de Medicina publicada no Diário Oficial da União.

Foi utilizada a biblioteca virtual do Centro Educacional Serra dos Órgãos para obtenção de informação de dois livros texto pertinente sobre o tema abordado.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Avaliação do estado do paciente

A realização de uma boa anamnese é o ponto mais importante da avaliação pré-operatória, pois é por meio dela que se obtém a história médica do paciente sobre cirurgias anteriores, se houve complicações relacionadas com anestesia, alergias e hábitos de vida como etilismo e tabagismo. Além disso, ela também permite identificar doenças e tratamentos que possam ter impacto significativo no processo anestésico cirúrgico, o que ressalta a necessidade de uma avaliação criteriosa dos diferentes sistemas do paciente.¹⁰

No que se refere ao sistema cardiovascular, por exemplo, o anestesiológista deve investigar condições frequentes como hipertensão arterial sistêmica (HAS), se está devidamente controlada e suas complicações, principalmente isquemia coronariana e disfunção ventricular, haja vista que descontrole da hipertensão está relacionado com maior instabilidade hemodinâmica e maior propensão a desenvolver complicações no período perioperatório.^{10,11}

Além disso, é preciso conhecer quais são os medicamentos utilizados pelo paciente, uma vez que as classes medicamentosas mais utilizadas para o tratamento de HAS estão relacionadas com alterações fisiológicas, como os diuréticos que causam diminuição de volume intravascular graças a sua ação natriurética, além poder proporcionar hipopotassemia, hipomagnesemia e hiperuricemia; os betabloqueadores que diminuem o inotropismo, podem causar broncoespasmo, e até provocar hipertensão rebote caso sejam suspensos abruptamente; os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina II que podem causar quadros de hipotensão durante o procedimento cirúrgico.^{11,12}

Outra condição comumente encontrada é utilização de amiodarona para tratamento de disritmias ventriculares e supraventriculares, apesar de habitualmente segura e eficiente, pode

causar efeitos adversos exacerbados no sistema cardiovascular durante procedimentos anestésico-cirúrgicos, o que se deve às interações entre esse fármaco e agentes anestésicos, associados principalmente à anestesia geral, podendo causar bloqueios atrioventriculares de diferentes graus e bradicardias. Nessas casos o paciente deve ser rigorosamente monitorizado, especialmente nos procedimentos de grande porte, e cabe ao anesthesiologista estar preparado no perioperatório com drogas vasoativas e marcapasso cardíaco artificial temporário, caso seja necessário.¹³

Além do mais, é importante que seja feita uma estratificação de risco operatório cardiovascular, sendo os fatores com maiores risco as síndromes coronarianas instáveis, insuficiência cardíaca descompensada, disritmias importantes e doenças valvares graves. Nesses casos é necessário que seja estabelecido um rigoroso controle clínico e, caso tal objetivo não seja alcançado, procedimentos eletivos devem ser suspensos.¹⁴

Com o intuito de facilitar a avaliação do estado geral do paciente foi criado pela *American Society of Anesthesiologist (ASA)* um sistema que estratifica o quanto uma doença está controlada, como é mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação do estado físico segundo a ASA

Classe	Descrição	Exemplo
ASA 1	Paciente sem doenças	Paciente sadio
ASA 2	Paciente com doença sistêmica controlada	Hipertensão controlada
ASA 3	Paciente com doença sistêmica grave	Angina, diabetes mal controlada, insuficiência renal em diálise
ASA 4	Paciente com doença sistêmica grave que é ameaça constante à vida ou que necessita de terapia intensiva	Angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepatorenal
ASA 5	Paciente moribundo com pouco chance de sobrevida nas próximas 24 horas sem cirurgia	Paciente séptico com falência múltipla de órgãos, trombose da artéria mesentérica
ASA 6	Paciente com morte cerebral cujos órgãos serão removidos para doação	

*Descrição da classificação do estado físico e seus respectivos exemplos.

Fonte: Amaral JLGD.¹⁰

Com base na classificação ASA também foram instituídos quais eram os exames pré-operatórios mínimos a serem realizados pelo paciente, Tabela 2. Entretanto, vale a pena ressaltar que apesar da padronização, ainda são solicitados exames em excesso para pacientes ASA I que passarão por cirurgia de pequeno e médio porte.¹⁵ O estudo realizado por Issa et al.,¹⁶ demonstra que a utilização adequada do score ASA juntamente com a realização de anamnese e exame físico por anesthesiologistas implicou na redução de solicitações de exames complementares no período perioperatório, além de os tornarem mais assertivos quanto a critérios de indicação, fato que também tem consequência redução de custos médicos.

A demais, Mendes et al.¹⁶ constatou que uma forma de contornar o problema do exames

em excesso e sem indicações é por meio da implementação de questionários que consigam avaliar de forma detalhada e individualizada as necessidades de cada paciente sem aumento desnecessário de custo e, mais importante, que permita encontrar condições de aspectos específicos que requeiram manejo adequado com antecedência.

Tabela 2: Exames pré-operatórios operatórios mínimos recomendados

ASA 1	
< 60 anos	Hb/Htc
> 60 anos	Hb/Htc, ECG, creatina, glicemia
> 75 anos	Hb/Htc, ECG, creatina, glicemia, RX de tórax
ASA 2	
Qualquer idade	Hb/Htc mais exames de acordo com a doença
Com doença cardiovascular	Hb/Htc, ECG, RX de tórax, creatina, Na ⁺ , K ⁺ (se usar diurético)
Com diabetes	Hb/Htc, ECG, creatina, glicemia, Na ⁺ , K ⁺
ASA 3, 4, 5	
	Hb/Htc, ECG, RX de tórax, creatina, glicemia, Na ⁺ , K ⁺ e exames de acordo com a doença

*Hb hemoglobina; Hct: hematócrito; ECG: eletrocardiograma; RX: radiografia; Na sódio; K: potássio.

Fonte: Amaral JLGD¹⁰

Quanto a avaliação do sistema respiratório, o anesthesiologista atua tentando minimizar os riscos de se desenvolver complicações relacionadas com a anestesia geral, uma vez que a sua realização causa alterações no funcionamento do mesmo de diversas maneiras, como a diminuição da complacência pulmonar, diminuição da vasoconstrição reflexa à hipóxia, broncoconstrição, diminuição da depuração ciliar de muco e depressão da atividade imunológica nos alvéolos e brônquios. Tais alterações aumentam as chances de complicações pulmonares pós-operatórias como insuficiência respiratória aguda, pneumonia, atelectasia com repercussão clínica e broncoespasmo.¹⁸

Além disso, fatores de risco devem ser pesquisados, a exemplo do tabagismo, que está relacionado a complicações pulmonares e cardíacas, além de impactar no planejamento anestésico intraoperatório, já que pacientes fumantes necessitam de quantidades maiores de anestésicos para que cheguem ao mesmo nível de sedação que pacientes não fumantes alcançam. Uma forma de diminuição desse risco é o estabelecimento de um período de abstinência, entretanto mesmo os ex-fumantes possuem 1,89 vezes mais chances de apresentarem alguma complicação durante a anestesia do que os pacientes não fumantes.^{18,19,20}

O anesthesiologista consegue atuar de diferentes formas para minimizar a ocorrência dessas complicações, essa é a proposta do estudo de Degani-Costa et al.,¹⁸ no qual elenca que no período pré-operatório os pacientes devem possuir medicações maximizadas para que se otimize a função pulmonar, suspensão do uso de tabaco, e manutenção das medicações até o dia da cirurgia em pacientes estáveis; no intraoperatório há benefícios da utilização de monitores quantitativos de bloqueadores neuromusculares para que não haja efeito residual intenso, evitar

reposição de fluido excessiva de modo que não ocorra extravasamento de líquido para o interstício; quanto ao pós operatório, irá depender do estado do paciente, mas gira em torno da analgesia adequada, avaliação de oxigenação suplementar e nos casos em que o paciente está em ventilação mecânica invasiva, iniciar protocolo de desmame.

Comunicação

A comunicação entre médico-paciente é de uma importância ímpar, tanto que o estudo conduzido por Aguiar et al.³ se propôs a avaliar o nível de satisfação dos pais ou responsáveis quanto ao serviço anestésico desempenhado nos procedimentos aos quais seus filhos iriam ser submetidos. Verificou-se que quando se trata do conhecimento da área técnica a avaliação foi boa, entretanto, tal afirmação não pode ser feita sobre a comunicação durante a avaliação pré-anestésica entre as partes, já que houve falhas durante tal processo, de modo que a melhoria nessa etapa está justamente na capacidade do médico conseguir transmitir as informações de maneira adequada aos responsáveis.

Ansiedade

Haja vista que existe uma alta prevalência de ansiedade nos pacientes que estão internados e que aguardam uma avaliação pré-cirúrgica, desenvolveu-se uma escala para quantificar a intensidade dessa condição, sendo ela a escala de HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), cuja aplicação clínica possibilita a distinção de casos mais graves e dessa forma condutas mais precisas e individualizadas possam ser tomadas, o que pode ser feito no momento da avaliação pré-anestésica que busque entender o estado psicológico do paciente além da arguir sobre detalhes importantes para o procedimento a ser feito.^{21,4}

Dito disso, é necessário entender que diferentes procedimentos cirúrgicos irão gerar diferentes graus de ansiedade, o trabalho conduzido por Alves et al.²² estudou dois grupos de pacientes que iriam passar por diferentes procedimentos nas mamas após a consulta pré-anestésica por meio da escala de HADS, o primeiro agrupava aquelas relacionadas com biópsias para avaliação de possível diagnóstico de câncer e, o segundo, era referente àquelas que iriam passar por procedimentos estéticos. Constatou-se que há um grande percentual de pacientes com níveis de ansiedade de moderada a alta intensidade, além de haver uma maior prevalência de alta intensidade no grupo de pacientes com a eminência do diagnóstico de câncer de mama. Portanto, fica evidente que além das questões de rotina levantadas em uma avaliação pré-anestésica, também é necessário que seja levado em consideração o procedimento que o paciente irá ser submetido e a sua finalidade, uma vez que o esclarecimento das dúvidas pode amenizar a ansiedade sentida.

Vale a pena ressaltar que existem diferentes formas de tentar diminuir a sensação de angústia do paciente no que tange a área anestésica, uma delas é ofertar informações na avaliação pré-anestésica sobre o procedimento que será realizado, ouvir as preocupações e queixas do paciente além de sanar dúvidas caso elas existam. Verificou-se que tal prática está correlacionada com a diminuição da ansiedade por parte dos pacientes no período perioperatório tanto por meio da realização de questionários como também pela avaliação de sinais vitais como pressão arterial e frequência cardíaca.^{23,4}

Não se pode deixar de lado que existem diferentes formas de se transmitir informações

para os pacientes durante uma consulta médica, e foi justamente isso que foi avaliado no estudo feito por Cakmak et al.²⁴, no qual um grupo de pessoas foi exposta a uma abordagem que continha explicação verbal, escrita e a vídeos que ilustravam o processo anestésico a que seriam submetidos, e constatou-se que esses tiveram níveis de ansiedade menores do que aqueles que não tiveram o emprego da mídia áudio visual, o que mostra que existem abordagens que podem ser agregadas às estratégias tradicionais durante uma consulta pré-anestésica que podem contribuir para diminuição dos níveis de ansiedade dos pacientes no período perioperatório.

Tendo isso em vista, é importante que se estabeleça uma via de comunicação dupla de modo a favorecer a troca de informações entre o anesthesiologista e o paciente no período perioperatório, pois isso possibilita ao médico saber quais são as principais preocupações pós-anestésicas que os pacientes porventura possam ter, sendo que frequentemente os principais são acordar com o tudo na garganta, dor forte no local cirúrgico e lembrança de estar acordado durante a operação. A partir daí, é possível priorizar pontos a serem esclarecidos durante a consulta, de maneira que a ansiedade e apreensão do paciente sejam diminuídas e se aumente a qualidade de vida dos que passarão por algum procedimento.⁵

Além disso, deve-se ter em noção que o público pediátrico não é diferente, de maneira que é preciso levar em consideração fatores que vão além dos pontos fisiológicos e farmacológicos, como os aspectos psicológicos específicos cada faixa etária. Já que foi constatado que cerca de 80% das crianças já apresentam ansiedade no momento da avaliação pré-anestésica e que não importa o tipo de informação que seja oferecida antes do procedimento cirúrgico, o nível e a prevalência de ansiedade das crianças aumentaram de forma significativa no momento que elas entraram na sala operatória. Tendo isso em vista, é possível que o anesthesiologista trace estratégias que podem beneficiar o público infantil, de forma a tornar o período pré-operatório menos estressantes, como a realização da indução anestésica da criança na presença de seus pais em casos selecionados, além da administração de ansiolíticos como Midazolam.^{25, 26, 27}

Vias aéreas

A avaliação da via aérea é uma questão relevante antes de qualquer anestesia, porém não precisa ser feita com muita antecedência.¹⁶ Sendo o intuito desta prática justamente identificar os pacientes que apresentam preditores de laringoscopia e intubação difíceis, como o acúmulo de gordura em pescoço e região occipital, língua grande, estreitamento das vias aéreas e extensão cervical limitada. Conhecimento esse que quando aplicado dá ao anesthesiologista a chance de assegurar a disponibilidade, quando possível, de equipamentos que fogem do tradicional laringoscópio Macintosh, como o Airtraq®, que serve como alternativa nos casos de insucesso da laringoscopia convencional.⁸

Os estudos conduzidos por Magalhães et al. se propõem a avaliar preditores clínicos que possam ser utilizados na avaliação pré-operatória que indiquem dificuldade de intubação orotraqueal em pacientes obesos, entretanto, o que se constatou foi que somente uma variável estudada mostrou-se útil nesse ponto, sendo o diagnóstico da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono pela polissonografia, sendo essa condição associada com a classificação de Cormack e Lehane III ou IV.²⁸

Haja vista que nem todo centro de saúde tem disponibilidade de realizar estudos polissonográficos, outra forma de rastrear a Apneia Obstrutiva do Sono é por meio de questionários como o *STOP-BANG*, servindo como boa forma de avaliar o risco e, portanto, de serventia no planejamento anestésico uma vez que esses pacientes possuem risco aumentado de desenvolverem complicações por causa do uso de sedativos e opioides como eventos respiratórios graves e até mesmo parada cardíaca.⁸

Tabela 3: Questionário *STOP-BANG*

S – <i>Snoring</i> (ronco)	Você ronca alto?
T – <i>Tiredness</i> (cansaço)	Você se sente cansado, sonolento durante o dia?
O – <i>Observed</i> (observação)	Alguém já observou pausa respiratória durante seu sono?
P – <i>Blood Pressure</i> (pressão sanguínea)	Você trata ou já tratou hipertensão arterial?
B – <i>BMI</i> (IMC)	Índice de massa corpórea acima de 35?
A – <i>Age</i> (idade)	Idade acima de 50 anos?
N – <i>Neck</i> (pescoço)	Circunferência acima de 40 cm?
G – <i>Gender</i> (gênero)	Sexo masculino?

Questionário que avalia a predisposição de o paciente apresentar síndrome obstrutiva do sono.

Fonte: Soares RR.⁸

Cuidados no pós-operatório

É atribuição do anestesiológista pensar na segurança do paciente e assegurá-lo o melhor tratamento possível¹ e, por isso, antecipar situações no período pós-operatório deve ser uma rotina, como é abordado no trabalho de Uemura K et al.²⁹, que põe luz acerca de pacientes cirúrgicos que possuem indicação limítrofe para o emprego do cateter venoso central, como monitorização hemodinâmica, tempo estimado de acesso venoso próximo a dez dias ou mais, possibilidade de emprego de medicações irritantes e concentradas, e por isso o acesso é realizado de forma antecipada a possíveis descompensações ou emergências. Entretanto, tal estudo constatou que cerca de 10 % de suas realizações foram desnecessárias, provenientes de medidas excessivas e desnecessárias que acarretam gastos de recursos médicos e exposição do paciente a complicações.⁹

É importante que seja feito um planejamento anestésico de vise o controle da dor com o emprego de analgésicos não-opioides, foi o que constatou um estudo desenvolvido por Coeckelenbergh e Estebe,³⁰ no qual utilizou o índice de Analgesia/Nocicepção (IAN) e monitorização da nocicepção durante o período intraoperatório que mostrou benefícios na realização de cirurgia feita sem a utilização de opioides, uma vez que isso melhorar o conforto do paciente no período pós-operatório, já que os efeitos associados aos opioides como náuseas, insuficiência respiratória ou apneia obstrutiva pós-operatória tendem a diminuir, condições essas que causam ansiedade e diminuição de qualidade de vida aos pacientes.

Tal prática ocorre graças a analgesia multimodal, técnica que consiste na utilização de diferentes classes medicamentosas com efeitos analgésicos sinérgicos, como é bem elencado na

revisão feita por Kraychete³⁰ et al., na qual cita diferentes medicamentos que quando feitos de forma simultânea proporcionam um analgesia graças a ação em diferentes pontos das vias de nocicepção, como a cetamina que mimetiza o efeito da noradrenalina proporcionando assim analgesia ao atuar sobre o corno dorsal da medula; clonidina que possui efeito alfa agonista promovendo uma dissociação entre o sistema talamocortical e o límbico; além dos gabapentinoides pregabalina e a gabapentina, que atuam ligando-se às proteínas $\alpha 2\delta$ -1 impedindo o tráfego de receptores NMDA pré-sinápticos para a superfície celular, o que diminui a liberação de glutamato nas sinapses excitatórias nos locais relacionados a percepção da dor, de modo a causar assim a analgesia.^{10, 12}

CONCLUSÕES

O médico anestesiológista desempenha um papel de destaque no período perioperatório, pois é por meio dele que existe a possibilidade de se estabelecer uma comunicação efetiva com o paciente, um importantíssimo ponto que deve ser alcançado seja durante a consulta ou avaliação pré-anestésica, por meio disso é possível saber o que aflige psicologicamente o paciente quanto ao procedimento anestésico a que irá passar, além de traçar uma linha de cuidados adequada que proporcione maior conforto e qualidade de vida, o que pode ir desde explicações mais detalhadas sobre suas dúvidas, informar sobre os cuidados pós-operatórios, e até a administração de medicações ansiolíticas. Além disso, conhecer devidamente o paciente possibilita o melhor rastreamento de condições específicas ou hábitos que impliquem em maior risco cirúrgico, mas que podem ser minimizados com o devido planejamento anestésico, como é o caso da hipertensão arterial sistêmica, a doença obstrutiva do sono e o tabagismo. Ademais, uma entrevista associada a um exame físico, ambos adequados e feitos por um anestesiológista, são capazes de estratificar melhor os pacientes que precisam passar por algum exame ou consulta com um especialista de forma adicional, de modo a avaliar melhor se há indicação ou não da realização da cirurgia pelo paciente, além de que torna o processo anestésico-cirúrgico mais seguro, pois o anestesiológista toma conhecimento de medicações de uso cotidiano do paciente que possam ter algum efeito sobre o procedimento anestésico. Vale a pena ressaltar que a checagem padronizada da via aérea do paciente durante a avaliação pré-operatória é indispensável, pois por meio dela o anestesiológista é capaz de se preparar adequadamente para possíveis vias aéreas difíceis e garantir a realização do procedimento de forma segura ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.174/2017. Dispõe sobre a prática do ato anestésico e revoga a Resolução CFM nº 1802/2006. Diário Oficial da União. 2018 Fev 27; (seção 1) p 82.
2. Oliveira KF de, Clivatti J, Munechika M, Falcão LF dos R. O que o paciente sabe sobre o trabalho do anestesiológista? Rev Bras Anestesiol. dezembro de 2011;61(6):724–7.
3. Aguiar AS, Módolo NSP, Castiglia YMM, Bruschi BAM. Avaliação do atendimento anestésico da criança e do adolescente em um hospital universitário. Rev Bras Anestesiol [Internet].

- agosto de 2005 [citado 31 de agosto de 2022];55(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942005000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
4. Magalhães Filho LL de, Segurado A, Marcolino JAM, Mathias LA da ST. Impacto da avaliação pré-anestésica sobre a ansiedade e a depressão dos pacientes cirúrgicos com câncer. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. abril de 2006 [citado 30 de agosto de 2022];56(2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942006000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 5. Moro ET, Godoy RCS, Goulart AP, Muniz L, Modolo NSP. Principais preocupações dos pacientes sobre as complicações mais frequentes na sala de recuperação pós-anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*. dezembro de 2009;59(6):716–24.
 6. Oliveira Filho GR de, Nicolodi THC, Garcia JHS, Nicolodi MA, Goldschmidt R, Dal Mago AJ. Problemas clínicos pré-anestésicos de pacientes morbidamente obesos submetidos a cirurgias bariátricas: comparação com pacientes não obesos. *Rev Bras Anesthesiol*. abril de 2002;52(2):217–22.
 7. Soares RR, Valadares FW, Araujo MB, Lorentz MN. Importância da avaliação pré-anestésica: relato de caso de paciente com apneia obstrutiva do sono. *Rev Bras Anesthesiol*. dezembro de 2011;61(6):789–92.
 8. Ranieri Jr D, Riefel Zinelli F, Geraldo Neubauer A, P. Schneider A, do Nascimento Jr P. Dados da avaliação pré-anestésica não influenciam o tempo de intubação com o videolaringoscópio Airtraq® em pacientes obesos. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. maio de 2014;64(3):190–4.
 9. Kraychete DC, Sakata RK, Lannes L de OC, Bandeira ID, Sadatsune EJ. Dor crônica persistente pós-operatória: o que sabemos sobre prevenção, fatores de risco e tratamento? *Brazilian Journal of Anesthesiology*. setembro de 2016;66(5):505–12.
 10. Amaral JLGD, Geretto P, Tardelli MA, Machado FR, Yamashi. *Guia de Anestesiologia e Medicina Intensiva*. (1ª edição). Barueri, SP: Editora Manole; 2011.
 11. Lorentz MN, Santos AX. Hipertensão arterial sistêmica e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. outubro de 2005;55(5):586–94.
 12. Katzung BG, Vanderah TW. *Farmacologia básica e clínica*. (15th edição). Porto Alegre, RS: Grupo A; 2023.
 13. Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, Gabriel Neto S, Chaves E. Manuseio peri-operatório do paciente em uso de amiodarona. *Rev Bras Anesthesiol*. agosto de 2004;54(4):573–81
 14. Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E. Avaliação e preparo pré-operatório do portador de doença das artérias coronárias. *Rev Bras Anesthesiol*. dezembro de 2001;51(6):548–57.
 15. Soares D de S, Brandão RRM, Mourão MRN, Azevedo VLF de, Figueiredo AV, Trindade ES. Relevância de exames de rotina em pacientes de baixo risco submetidos a cirurgias de pequeno e médio porte. *Rev Bras Anesthesiol*. abril de 2013;63(2):197–201.
 16. Issa MRN, Isoni NFC, Soares AM, Fernandes ML. Avaliação pré-anestésica e redução dos custos do preparo pré-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. fevereiro de 2011;61(1):65–71.
 17. Mendes FF, Machado EL, de Oliveira M, Brasil FR, Eizerik G, Telöken P. Avaliação Pré-Operatória: Triagem Por Meio de Questionário. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. julho de

- 2013;63(4):347–51.
18. Degani-Costa LH, Faresin SM, Falcão LF dos R. Avaliação pré-operatória do paciente pneumopata. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. janeiro de 2014;64(1):22–34.
 19. Furtado RD. Implicações anestésicas do tabagismo. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. junho de 2002 [citado 30 de agosto de 2022];52(3). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942002000300012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 20. Schwartzman UP y, Batista KT, Duarte LTD, Saraiva RÂ, do Carmo Barreto de C. Fernandes M, da Costa VV, et al. Complicação anestésica em hospital de reabilitação. A incidência tem relação com a consulta pré-anestésica? *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. setembro de 2014;64(5):357–64.
 21. Marcolino JÂM, Suzuki FM, Alli LAC, Gozzani JL, Mathias LA da ST. Medida da ansiedade e da depressão em pacientes no pré-operatório. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*. abril de 2007;57(2):157–66.
 22. Alves MLM, Pimentel AJ, Guaratini ÁA, Marcolino JÂM, Gozzani JL, Mathias LA da ST. Ansiedade no período pré-operatório de cirurgias de mama: estudo comparativo entre pacientes com suspeita de câncer e a serem submetidas a procedimentos cirúrgicos estéticos. *Rev Bras Anesthesiol*. abril de 2007;57(2):147–56.
 23. Lemos MF, Lemos-Neto SV, Barrucand L, Verçosa N, Tibirica E. A informação no pré-operatório reduz a ansiedade pré-operatória em pacientes com câncer submetidos à cirurgia: utilidade do Inventário Beck de Ansiedade. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. janeiro de 2019;69(1):1–6.
 24. Cakmak M, Kose I, Zinzircioglu C, Karaman Y, Tekgul ZT, Pektas S, et al. Efeito de informações por meio de vídeo sobre a ansiedade e satisfação de pacientes submetidos à anestesia espinal. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. maio de 2018;68(3):274–9.
 25. Moro ET, Módolo NSP. Ansiedade, a criança e os pais. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. outubro de 2004 [citado 30 de agosto de 2022];54(5). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000500015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 26. Guaratini ÁA, Marcolino JÂM, Teixeira AB, Bernardis RC, Passarelli MLB, Mathias LA da ST. Estudo transversal de ansiedade pré-operatória em crianças: utilização da escala de Yale modificada. *Rev Bras Anesthesiol*. dezembro de 2006;56(6):591–601.
 27. Cumino D de O, Cagno G, Gonçalves VFZ, Wajman DS, Mathias LA da ST. Impacto do tipo de informação pré-anestésica sobre a ansiedade dos pais e das crianças. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. novembro de 2013;63(6):473–82.
 28. Magalhães E, Marques FO, Govêia CS, Ladeira LCA, Lagares J. Uso de preditores clínicos simples no diagnóstico pré-operatório de dificuldade de intubação endotraqueal em pacientes portadores de obesidade. *Rev Bras Anesthesiol*. junho de 2013;63(3):262–6.
 29. Uemura K, Inoue S, Kawaguchi M. A aplicação desnecessária de cateterização venosa central em pacientes cirúrgicos. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. julho de 2018;68(4):336–43.
 30. Coeckelenbergh S, Estebe J. Antinociceção intravenosa sem opioides orientada pelo Índice de Analgesia/Nociceção: relato de caso. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. novembro de 2020;70(6):678–81.

DIAGNÓSTICO E MANEJO DE UROLITÍASE EM PACIENTES PÓS TRANSPLANTE RENAL

Diagnosis and management of urolithiasis in patients after kidney transplantation

Zaqueu V. S. Duarte¹; Renato G. Barbosa²

¹Dissente 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 urolitíase é uma das principais patologias do trato urinário. É uma doença formadora de cálculos, rara em pacientes renais transplantados, apesar disso, nesses pacientes apresenta grandes consequências em caso de complicações, como a perda do enxerto. **Objetivos:** O objetivo primário é evidenciar os métodos clínicos e complementares para o diagnóstico e opções de tratamento para pacientes com urolitíase pós transplante renal. Objetivo secundário é apresentar as causas e processo de formação dos cálculos. **Métodos:** Este é um trabalho de revisão narrativa de literatura, que se utilizou de artigos disponíveis nas plataformas BVS, LILACS, EBSCOhost e PUBMED e livros disponíveis na biblioteca do Centro Educacional Serra dos Órgãos. **Resultado e discussão:** Os cálculos renais podem ser formados a partir de fatores ambientais, metabólicos, infecciosos e cirúrgicos. Este processo passa pela supersaturação da urina, cristalização dos solutos e precipitações dos cristais. Há uma série de moduladores promotores ou inibitórios da formação dos cálculos. Os pacientes renais transplantados, diferentemente da população em geral, não cursam com a cólica renal, sendo um fator muito importante para a dificuldade diagnóstica, além de ser realizado tardiamente. Os principais métodos diagnósticos são os de imagem como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada. Podem ser utilizados cinco métodos para tratamento: o expectante, litotripsia extracorpórea por ondas de choque, uretoscopia flexível, nefrolitotripsia percutânea e abordagem aberta. **Conclusões:** A urolitíase em pacientes pós transplante renal é de difícil diagnóstico, retardando sua identificação e elevando assim as possibilidades de complicações.

Descritores: Urolitíase; Transplante de Rim; Diagnóstico; Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Urolithiasis is one of the main pathologies of the urinary tract. It is a stone-forming disease, rare in kidney transplant patients, despite this, in these patients it has major consequences in case of complications, such as graft loss. **Aims:** The primary objective is to demonstrate clinical and complementary methods for the diagnosis and treatment options for patients with urolithiasis after kidney transplantation. Secondary objective is to present the causes and process of stone formation. **Methods:** This is a narrative review of the literature, which used articles available on the BVS, LILACS, EBSCOhost and PUBMED platforms and books

available at the Centro Educacional Serra dos Órgãos library. **Result and discussion:** Kidney stones can be formed from environmental, metabolic, infectious and surgical factors. This process involves supersaturation of the urine, crystallization of solutes and precipitation of crystals. There are several modulators that promote or inhibit stone formation. Kidney transplant patients, unlike the general population, do not have renal colic, which is a very important factor for diagnostic difficulty, in addition to being performed late. The main diagnostic methods are imaging such as ultrasonography and computed tomography. Five treatment methods can be used: watchful waiting, extracorporeal shock wave lithotripsy, flexible urethroscopy, percutaneous nephrolithotripsy and open approach. **Conclusions:** Urolithiasis in patients after renal transplantation is difficult to diagnose, delaying its identification and thus increasing the possibilities of complications.

Keywords: Urolithiasis; Kidney Transplantation; Diagnosis; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A urolíase é uma das principais patologias que acometem o trato urinário. Ela é definida como uma doença formadora de cálculo de gênese multifatorial, com um pico de incidência entre 20-50 anos, sendo três a quatro vezes mais prevalente em homens do que em mulheres. Embora seja comum, se mostra um acometimento raro em pacientes que são renais transplantados, acometendo cerca de 0,4-4,4% desses pacientes¹⁻³.

Esta doença pode se apresentar com formações calculosas únicas ou múltiplas, sendo dividido principalmente em quatro tipos, de acordo com sua composição: oxalato de cálcio, ácido úrico, estruvita (fosfato amônio-magnésio) e cistina. Quanto a incidências dos tipos, os cálculos de oxalato de cálcio têm uma maior prevalência em homens e os de fosfato de cálcio são mais prevalentes em mulheres, já em pacientes renais transplantados, independentes do sexo, se tem o oxalato de cálcio como cálculo de maior incidência^{1,4-6}.

A urolíase é uma doença com grande importância médica, já que, se não for tratada de forma adequada, suas formas mais graves, que cursam com obstrução, podem levar a quadros de piodonefrose ou pielonefrite xantogranulomatosa. Em pacientes renais transplantados, a importância diagnóstica dessa doença se eleva, visto que, o enxerto é único, e cálculos não diagnosticados ou detectados tardiamente podem levar a insuficiência renal, sepse, hematúria macroscópica dilatação pielocalicinal a até perda do enxerto por infiltração túbulo-intersticial por cristais de oxalato de cálcio⁷⁻⁹.

Então é de suma importância a identificação e manejo da urolíase o mais breve possível, principalmente em pacientes renais transplantados, visto que, suas complicações podem levar a diversas complicações e a possível perda do enxerto.

OBJETIVOS

Objetivo primário: evidenciar os métodos clínicos e complementares para o diagnóstico e opções de tratamento para pacientes com quadro de urolíase pós transplante renal.

Objetivo secundário: apresentar as principais causas de formação de cálculos e seu processo de formação em pacientes transplantados e não transplantados.

MÉTODOS

Este é um trabalho de revisão narrativa de literatura. Para estes artigos foram utilizados os bancos de dados BVS (biblioteca virtual em Saúde), LILACS, EBSCOhost e PUBMED.

Em uma primeira pesquisa na plataforma BVS, foi utilizado o termo “urolitíase”, com descritor “prevalência”, filtrando dos artigos em português, sendo encontrados 18 artigos selecionados dois artigos e escolhido um. Em uma segunda pesquisa na plataforma BVS foram utilizados os termos “transplante renal” descritor “urolitíase” sendo encontrados quatro artigos, foram selecionados três e utilizados três artigos.

Na plataforma LILACS foram utilizados termos “nefrolitíase” e o descritor “litíase urinária”, sendo filtrados artigos em português, sendo encontrados vinte e três artigos, selecionados quatro artigos e escolhido dois.

Na plataforma EBSCOhost foram utilizados termos “urolithiasis” com descritores “formation”, “etiology”, sendo filtrados artigos em inglês, sendo encontrados quarenta e três artigos foram selecionados seis artigos e escolhido um. Em uma segunda pesquisa na plataforma EBSCOhost foram utilizados o termo “transplanted kidney” e o descritor “lithiasis” sendo encontrado um artigo, que foi selecionado e utilizado. Em uma última pesquisa foram utilizados o termo “transplanted kidney” e o descritor “calculi”, sendo encontrados dois artigos que foram selecionados e utilizados.

Na pesquisa na plataforma Pubmed, foram utilizados os termos “transplanted kidney” e os descritores “lithiasis” e “renal colic” sendo encontrados vinte e um artigos, sendo selecionado e utilizado um artigo. Em uma segunda pesquisa foram utilizados os termos “Renal transplant” e o descritor “Urinary calculi”, sendo encontrados oitenta artigos e selecionado um artigo.

Esses artigos deveriam abordar as causas da formação dos cálculos, o processo de formação, sinais e sintomas, diagnóstico e opções de tratamento, assim sanando as demandas dos objetivos. Os artigos também deveriam estar em inglês ou português e sendo publicados no período dos anos de 2010 e 2022. O critério de exclusão foram artigos de acesso pago, que estavam fora do período proposto e outras línguas além do inglês e português.

Por fim foram selecionados dois livros disponíveis na biblioteca do Centro Educacional Serra dos Órgãos.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Causas

Os fatores para formação dos cálculos no trato urinário são diversos, mas quando se fala dos pacientes que realizaram transplante renal e possuem um enxerto, alguns fatores se destacam como: ambientais, metabólicos infecciosos e cirúrgicos.

Dos fatores ambientais a dieta é uma grande responsável pelas formações dos cálculos,

devido as mudanças de estilo de alimentação que se vive na atualidade com ingestão de alimentos ricos em sódio, proteínas animais e bebidas açucaradas, principalmente por frutose, proporcionam um ambiente mais favorável à formação de cálculos¹⁰.

Quanto a fatores metabólicos, diversas alterações podem levar a formação de cálculos, como hiperuricemia e hiperparatireoidismo. Este último, ocorre com uma hipersecreção do hormônio paratormônio pela paratireoide, assim, a consequência renal deste fato é o aumento da excreção de cálcio pela urina, que favorece a precipitação de cálculos, este fator tem tomado bastante relevância, quando se fala de pacientes pós-transplante renal¹¹.

Em pacientes transplantados deve haver a promoção da imunossupressão, isso com o objetivo de se impedir a rejeição do aloenxerto. Para que isso ocorra é lançado mão de medicamentos imunossupressores, no entanto alguns deles têm apresentado certa relação com a formação de cálculos urinários, desses medicamentos se destacam a ciclosporina e o tacrolimo, que agem promovendo quadros de hiperoxalaciúria, assim proporcionando um ambiente favorável à formação de novos cálculos¹¹.

Em pacientes renais transplantados também é comum a formação de cálculos de estruvita, estes que são oriundos de um processo de infecção do trato urinário por agentes produtores de urease como *Proteus e Pseudomonas*. Estes microrganismos agem hidrolisando a ureia, dessa forma produzindo amônia e dióxido de carbono, além de elevar o pH urinário, esse conjunto de fatores levam precipitação de cristais de fosfato-amônio-magnésio, que nada mais são, do que os cristais da chamada estruvita^{4,11}.

Por fim, outro fator importante é o próprio procedimento cirúrgico do transplante renal, que devido a presença de corpos estranhos no trato urinário como suturas não absorvíveis, ou mesmo a ausência ou presença de *stents*, promovem um ambiente favorável a formação de cálculos urinários nesses pacientes⁸.

No entanto há situações no qual a presença da urolitíase não é consequência somente do paciente receptor, ou seja, esse cálculo é originário do doador, seja ele vivo ou falecido. Isso ocorre principalmente por uma ausência de processo de triagem do órgão e do doador, permitindo assim o desenvolvimento dessa patologia após o procedimento de transplante¹¹.

Formação

Para que haja a gênese dos cálculos urinários é preciso que ocorra a saturação da urina e o processo de cristalização dos solutos, para assim haver a precipitação dos cristais. Mas para que esse processo ocorra é necessário acontecimentos patológicos e bioquímicos. Para a formação dos cálculos é necessário em algum grau comprometimento da função renal, isto associado a processos de supersaturação de solutos na urina (cálcio, ácido úrico, estruvita, aminoácidos e drogas), alterações no pH e a estase urinária por alterações anatômicas, ou cálculos pré-existentes, levam a formação dos cálculos urinários^{5,7}.

Existe uma série de moduladores que são promotores ou inibitórios, no que se refere ao processo de formação dos cálculos urinários. Dos processos promotores, um exemplo é a ação das proteínas nucleolin e annexin II, que agem na agregação e cristalização através de diversos mecanismos⁵.

Em contrapartida há substâncias como ânions e cátions metálicos e macromoléculas, que atuam inibindo o crescimento e a agregação dos cristais. Destes agentes inibitórios há uma macromolécula que se destaca em seu modo de ação, esta é a proteína Tamm-Horsfall (THP). Esta proteína age com o citrato, impedindo que haja a nucleação espontânea e a agregação dos cristais de oxalato de cálcio^{5,10}.

Sinais, sintomas e diagnóstico

Em pacientes que não passaram por transplante renal, a urolitíase cursa com dois sinais e sintomas clássicos que são a cólica renal e a hematúria macroscópica¹.

A cólica renal ocorre após o cálculo atingir um tamanho considerável, no qual irá repercutir com impactação do sistema coletor. Assim, a dor irá ocorrer pelo mecanismo de distensibilidade dessas estruturas e pelo processo de obstrução das vias urinárias. No entanto, alguns pacientes, podem cursar com um quadro assintomático. A cólica renal é um quadro algico intenso, localizado principalmente na região lombar, pode se irradiar para região dos testículos ou grandes lábios, também se direcionando para região de flanco^{7,12}.

Além do quadro clássico de cólica renal e hematúria macroscópica, o paciente pode apresentar sintomas concomitantes como náuseas, vômitos, distensão abdominal e disuria, devido o quadro de infecção urinária que muitas vezes esses pacientes podem apresentar simultaneamente à urolitíase^{7,12}.

Quando se fala do paciente que é um receptor de um rim doado, o sintoma clássico da urolitíase que é a cólica renal não se apresentará. Isso ocorre pois no processo de retirada do órgão do doador ocorre a secção dos nervos perirrenais, dessa forma o paciente receptor não conseguirá cursar com o processo algico que se espera do paciente com cálculos renais devido essa deservação. A ausência da cólica renal é uma grande e importante dificuldade diagnóstica da litíase renal nesses pacientes^{7,13}.

Então, muitas das vezes os pacientes descobrem o quadro calculoso ao acaso, através de uma avaliação geral pós-operatória ou mesmo investigando uma suspeita de rejeição do enxerto. Muitas vezes se têm essa suspeita graças a elevação de creatinina sérica, processo que ocorre nesses quadros, mas é importante dizer, que com a obstrução das vias urinárias pela litíase, também há a elevação dos níveis séricos de creatinina, então, é importante que se exclua urolitíase e outras causas dessa elevação sérica, antes de se fechar diagnóstico de rejeição aguda do enxerto^{3,7}.

Outra problemática da ausência da cólica renal, é que com a ausência de dor, não há um alerta ao paciente sobre o quadro que está a se estabelecer, o que pode levar muitas vezes a um diagnóstico tardio, assim, abrindo brechas para evolução com complicações⁸.

Também há outros sintomas que podem estar presentes como hematúria, oligúria/anúria e febre¹⁴.

Portanto essa ausência algica devido o quadro de denervação, o diagnóstico da urolitíase nos pacientes renais transplantados é feito através de exames complementares laboratoriais e de imagem.

Dos exames laboratoriais, se solicita a análise dos níveis séricos de creatinina e ureia, que devido ao provável quadro de obstrução das vias urinárias podem se apresentar em parâmetros

laboratoriais elevados. A dosagem de cálcio, fosfato e urato são importantes, pois, são solutos que participam da formação dos cálculos renais. Se pensando no distúrbio metabólico causado pelo hiperparatireoidismo, que é um dos principais formadores de cálculos, é recomendado que seja realizado a dosagem do paratormônio. Por fim, deve ser feito a análise de urina e sedimentos, além da urocultura, para se excluir infecção das vias urinárias^{3,7}.

Quanto aos exames de imagem, são dois os tipos escolhidos, por serem baratos, fidedignos e de fácil realização, estes são a tomografia computadorizada (TC) helicoidal sem contraste e a ultrassonografia (USG) abdominal ou de vias urinárias. O uso de cada um desses métodos de imagem irá depender de cada serviço, no entanto há uma certa predileção ao uso da TC como método de escolha diagnóstica. Isso se dá, pois, a USG é um exame que pode sofrer interferências dos ossos da bacia e o meteorismo intestinal, dificultando assim a visualização dos cálculos no trato urinário. No entanto, quando realizado de forma satisfatória, se mostra um ótimo aliado como um exame beira-leito, de fácil realização e sem expor o paciente à radiação, ainda auxiliando no manejo principalmente quando a abordagem terapêutica for a nefrolitotripsia percutânea^{13,14}.

Manejo

No manejo do paciente renal transplantado com quadro de litíase renal, se pode lançar mão de cinco possibilidades: tratamento expectante, litotripsia extracorpórea por ondas de choque, uretoscopia flexível, nefrolitotripsia percutânea, abordagem aberta. Desses a cirurgia aberta não é mais utilizada, isso se deve, a sua alta chance de infecção, abrindo quadro de ITU, além, da dificuldade de cicatrização^{15,16}.

Tratamento expectante

O tratamento expectante é quase um consenso entre os autores estudados como uma possibilidade terapêutica, ele está indicado quando o cálculo possui diâmetro menor que quatro milímetros (4mm). O ureter transplantado possui a característica de ser mais curto em comparação com o ureter não transplantado, além de não possuir os estiramentos anatômicos, assim, o tratamento expectante pode ser realizado pois os cálculos irão apresentar certa facilidade de serem eliminados naturalmente. No entanto é importante que ao se estabelecer este tipo de manejo é necessário um acompanhamento rigoroso do paciente, através da sua avaliação clínica, solicitação de exames laboratoriais e radiológicos de forma constante, a fim de garantir que não ocorra deterioração da função renal ou perda do enxerto^{11,15,16}.

Litotripsia extracorpórea por ondas de choque

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque, consiste em um procedimento que lança mão de emissores supersônicos que destroem os cálculos renais ao enviar energia em um espaço confinado, promovendo uma onda de choque acústica. É uma opção terapêutica não invasiva que tem uma boa resolutividade em cálculos não obstrutivos e que possuem diâmetro entre cinco e quinze milímetros (5-15mm)^{7,8,15}.

No entanto, este procedimento apresenta alguns pontos que demanda atenção. Um importante ponto é quanto à sua eficiência. Devido a presença do osso da bacia a localização radiológica dos cálculos pode ser dificultada, assim, dificultando o melhor posicionamento do aparelho, ademais, esses ossos podem promover a dissipação das ondas de choque, esse conjunto

de fatores podem diminuir a eficácia do tratamento. Outro ponto é o nível de acompanhamento pós-procedimento que esta opção terapêutica demanda pois não há fragmentação de forma total dos cálculos, além de ser necessário o aguardo de sua eliminação pela via urinária, assim, fragmentos residuais podem levar a obstruções da via urinária. Por fim, geralmente a litotripsia extracorpórea por ondas de choque demandam novas sessões ou mudança de terapêutica para que seja realizada a retirada completa dos cálculos^{8,15}.

Ureteroscopia flexível

A Ureteroscopia flexível é um procedimento endoscópico, no qual o ureterorenoscópio é inserido em sentido retrogrado dentro do ureter em direção à pelve renal. É uma opção à litotripsia extracorpórea por ondas de choque, devidos suas limitações terapêuticas. Então cada vez mais, tem se tornado uma opção terapêutica para os cálculos na mesma faixa de diâmetro. No entanto esse procedimento também apresenta alguns pontos negativos^{3,7}.

Com o processo de transplante ocorre um reposicionamento do rim e do óstio ureteral, assim, o fio-guia pode não conseguir passar por esse orifício neo-ureteral, dessa forma se torna impossível a realização desse procedimento. No entanto, com a presença de profissionais experientes e com os avanços tecnológicos esse procedimento cada vez mais tem se tornado viável e apresentado grandes taxas de resolutividade, assim, os serviços hospitalares cada vez mais vêm adotando esse método como uma opção terapêutica^{3,8,15}.

Nefrolitotripsia percutânea

A nefrolitotripsia é um procedimento com poder diagnóstico e terapêutico. Para sua realização é necessário um acesso percutâneo na região de inserção do enxerto, orientado de forma geral por um USG. E após a penetração da agulha no sistema coletor, é utilizado o processo de radioscopia intraoperatória, para realização do procedimento. Tem como objetivo a retirada dos cálculos principalmente do cálice e pelve renal^{3,7}.

É consenso entre os autores que na presença de cálculos urinários que possuam diâmetros maiores que quinze milímetros (15mm) seja tomado como opção terapêutica a nefrolitotripsia percutânea. Outras duas indicações importantes para esse procedimento são a presença de obstrução ou infecção do trato urinário^{11,15}.

É um procedimento com uma taxa de resolubilidade alta, com somente uma abordagem já é possível a retirada de todos os cálculos, sem necessidade de reabordagem, na maioria das vezes. Seu principal ponto negativo é quanto aos riscos de lesão de órgãos e estruturas adjacentes ao enxerto, como intestino, vasos ilíacos, artéria renal além do próprio enxerto. Apesar disso, é um dos métodos mais seguros e eficazes para tratamento da urolitíase com cálculos grandes em pacientes renais transplantados^{3,11,15}.

Tratamento de fatores metabólicos

Mesmo após a realização da retirada dos cálculos através das formas citadas acima, deve-se estar atendo aos fatores metabólicos de sua formação. É recomendado que seja realizado investigação das funções metabólicas, e se caso alteradas seguir com tratamento. Como dito anteriormente, uma das principais causas da formação de cálculos em pacientes renal transplantados era o hiperparatireoidismo, que cursa com uma elevação do paratormônio, elevando

a excreção de cálcio pelos rins. Nesse caso está recomendado o tratamento farmacológico com um calcimimético, o cloridrato de cinacalcete. No entanto, alguns pacientes podem se mostrar resistentes ao tratamento, então, para que se evite a formação de novos cálculos está indicado a realização da paratireoidectomia^{3,11}.

CONCLUSÕES

A urolitíase em pacientes pós-transplante renal é uma patologia rara, de difícil diagnóstico, retardando sua identificação e elevando assim as possibilidades de complicações, como a perda do enxerto. Logo, é importante que não seja negligenciada, devendo ser questionada sempre que houver elevações de creatinina sérica e surgimento de sinais e sintomas urinários. É um desafio diagnóstico devido à ausência da cólica renal, mas quando realizada possui opções de tratamento resolutivas e eficientes. Das opções de tratamento quanto a cálculos entre cinco e quinze milímetros, a ureteroscopia flexível é uma opção terapêutica mais efetiva, em comparação à litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Para cálculos menores que cinco milímetros a terapia expectante é uma ótima opção e cálculos maiores que quinze milímetros podem ser abordados pela nefrolitotripsia percutânea com uma boa resolubilidade.

REFERÊNCIAS

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al. Medicina interna de Harrison - 2 volumes. (20a edição). Porto Alegre, RS: Grupo A; 2019. p 2168-2173
2. Souza EV Junior, Moreira SLF, Rosa RS, Cruz DP, Boery RNS de O, Boery EN. Hospital morbidity and financial impacts for urolithiasis in Bahia, Brazil. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*. 2021 Jan 5;50–6.
3. Cicerello E, Merlo F, Mangano M, Cova G, Maccatrozzo L. Urolithiasis in renal transplantation: Diagnosis and management. *Arch Ital Urol Androl*. 30 de dezembro de 2014;86(4):257.
4. Torricelli FCM, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Tratamento cirúrgico da litíase vesical: revisão de literatura. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2013 Jun;40(3):227–33.
5. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *International journal of molecular medicine* [Internet]. 2021 Aug;48(2). Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=34132361&lang=pt-br&site=ehost-live>
6. Shearya F, Algethamy M, Ahmed S, Algehany W, Alshahrani M, Shaheen F. Urolithiasis in a Deceased Donor Kidney Transplant Recipient: Case Report. *Exp Clin Transplant*. dezembro de 2021;19(12):1341–4.
7. Mcaninch JW, Lue TF. *Urologia geral de Smith e Tanagho*. (18th edição). Porto Alegre – RS: AMGH editora Ltda; 2014
8. Branchereau J, Timsit MO, Neuzillet Y, Bessède T, Thuret R, Gigante M, et al. Management of renal transplant urolithiasis: a multicentre study by the French Urology Association

- Transplantation Committee. *World J Urol.* janeiro de 2018;36(1):105–9.
9. Rios JFN, Zuluaga M, Higueta LMS, Florez A, Bello-Marquez DC, Aristizábal A, et al. Primary hiperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: report of 2 cases and literature review. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [Internet]. 2017;39(4). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002017000400462
 10. Pachaly MA, Baena CP, Carvalho M de, Pachaly MA, Baena CP, Carvalho M de. Therapy of nephrolithiasis: where is the evidence from clinical trials? *Brazilian Journal of Nephrology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Oct 5];38(1):99–106. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002016000100099&script=sci_arttext&tIng=en11 - Wong KA, Olsburgh J. Management of stones in renal transplant. *Current Opinion in Urology.* março de 2013;23(2):175–9.
 11. Wong KA, Olsburgh J. Management of stones in renal transplant. *Current Opinion in Urology.* março de 2013;23(2):175–9.
 12. Regula SUS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. RegulaSUS: litíase renal / RegulaSUS: nephrolithiasis. Porto Alegre (RS): Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul; 2016
 13. He Z, Li X, Chen L, Zeng G, Yuan J. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for upper urinary tract calculi in transplanted kidneys. *BJU Int.* junho de 2007;99(6):1467–71.
 14. Palazzo S, Colamonico O, Forte S, Matera M, Lucarelli G, Ditunno P, et al. Experience of percutaneous access under ultrasound guidance in renal transplant patients with allograft lithiasis. *Arch Ital Urol Androl.* 30 de dezembro de 2016;88(4):337.
 15. Yuan H jia, Yang D dong, Cui Y shan, Men C ping, Gao Z li, Shi L, et al. Minimally invasive treatment of renal transplant nephrolithiasis. *World J Urol.* dezembro de 2015;33(12):2079–85.
 16. Gerber RC, Best SL, Hedican SP, Nakada SY. Flexible Ureteroscopy as the New Standard for the Management of Renal Transplant Urolithiasis <15 mm: A Single-Center Experience. *Journal of Endourology.* 1o de outubro de 2021;35(10):1443–7.

LOMBALGIA – UMA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

LOW BACK PAIN - A DIAGNOSTIC APPROACH

João Victor C. de Almeida¹; Walney R. Sousa²

¹Discente do curso de graduação em Medicina da UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos;

²Docente do Curso de graduação em Medicina da UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A dor lombar é uma das principais causas de atendimento hospitalar no mundo, tendo como prevalência, cerca de 38% dos atendimentos durante o ano. Pode ser definida de duas principais maneiras: específica e não-específica. Devido ao fato dessa dor ser de caráter multifatorial, o seu diagnóstico é de difícil elucidação, cerca de 90% dos casos têm seu quadro diagnóstico fechado como dor não-específica. **Objetivos:** Expor as evidências acerca da dor lombar e de sua diversidade diagnóstica baseados em evidências científicas. **Métodos:** Abordagem quantitativa, revisão na literatura, descritiva e comparativa, utilizando os DeCs: Lombalgia, Dor lombar e Hérnia de disco, e o operador booleano “AND” para realizar o chaveamento e busca nas bases de dados *Lilacs*, *Pubmed* e *Scielo*, nos últimos 6 anos, idioma português e inglês. **Resultados:** Foram incluídos 19 artigos, nas bases de dados MEDLINE, SCIELO e LILACS. **Discussão:** A dor lombar acomete uma altíssima porcentagem dos seres humanos ao longo de suas vidas, e para a realização de um tratamento eficaz, é necessário um raciocínio diagnóstico em etapas, que precisa levar em conta diversos fatores específicos de cada tipo de dor lombar. **Conclusão:** A presente revisão conclui que a abordagem inicial a dor lombar, deve priorizar uma série de etapas a fim de melhor elucidar o seu raciocínio diagnóstico, preconizando os sinais clínicos, a história e semiotécnica específica de cada tipo de dor, além da solicitação de exames complementares se necessários, traçando assim estratégias para uma melhor resolução do quadro.

Descritores: ‘Lombalgia’, ‘Dor lombar’ e ‘Hérnia de Disco’.

ABSTRACT

Introduction: Low back pain is one of the main causes of hospital care in the world, with a prevalence of approximately 38% of consultations during the year and can be defined in two main ways: specific and non-specific. Since this pain has a multifactorial character, its diagnosis is difficult to elucidate, since about 90% of them have their diagnostic picture closed as non-specific pain. **Objectives:** Expose the evidence about low back pain and the diagnostic diversity based on scientific evidence. **Methods:** Quantitative approach, literature review, descriptive and comparative, using the DeCs: Low back pain, backache and herniated disc, and the Boolean operator “AND” to perform the switching and search in the *Lilacs*, *Pubmed* and *Scielo* databases, in the last 6 years, Portuguese and English language. **Result:** 19 articles were included in the MEDLINE, SCIELO and LILACS databases. **Discussion:** Low back pain affects a very high percentage of human

beings throughout their lives, and to carry out an effective treatment, a step-by-step diagnostic reasoning is necessary, which needs to take into account several factors specific to each type of low back pain. **Conclusion:** This review concludes that the initial approach to low back pain should prioritize a series of steps in order to better elucidate its diagnostic reasoning, advocating clinical signs, history and specific semiotics for each type of pain, in addition to requesting complementary tests if necessary, thus tracing strategies for a better resolution of the picture.

Keywords: “low back pain”, “backache” and “Herniated Disc”.

INTRODUÇÃO

A coluna vertebral é composta pelas regiões: cervical, torácica, lombar, sacral e o cóccix, sendo que em algum momento da vida de 84% dos seres humanos a dor na região lombar será uma realidade, estando como uma das principais causas de consulta no pronto atendimento e postos de saúde, tendo como definição uma dor ou desconforto localizado abaixo do rebordo costal e acima da linha glútea superior, sendo as estruturas localizadas entre a 4^o e 5^o vertebra lombar, e a 5^o vertebra lombar e a 1^o vertebra sacral, as áreas que sofrem maior acometimento. ^{[1][2][9]}

Temos então a dor lombar como uma condição médica complexa, de formação multifatorial que pode acontecer em função de processos inflamatórios locais, de formas mecânicas comuns (maior prevalência), em ocorrência das hérnias de disco, dos osteomas osteóides, de um estreitamento do canal raquidiano artrósico ou mesmo em decorrer de uma sacro-iliíte uni ou bilateral, entre outras causas. ^{[1][3][4]}

Quanto ao tempo de duração da dor lombar, caracteriza-se em aguda, subaguda e crônicas, tendo respectivamente como definição os quadros que perduram por menos de 6 semanas, os com duração entre 6 e 12 semanas e os que persistem por mais de 3 meses. Existe ainda a classificação quanto a dor do tipo específica e não específica, sendo esta última um quadro onde não podemos observar ou apontar uma causa claramente definida, diferente das do tipo específica as quais podemos sinalizar uma causa formadora e que citadas como de formação multifatorial no parágrafo acima. ^{[1][3][4]}

Percebendo que a dor lombar pode se apresentar de diversas formas, o seu diagnóstico deverá ser realizado com uma anamnese e exame físico detalhado antes da solicitação de qualquer exame complementar, a fim de não mascarar uma possível causa multifatorial ou para que não se diagnostique de maneira errônea como uma dor do tipo não específica. ^{[1][3][4]}

Devido a tais argumentos apresentados, nota-se a importância da menor utilização de exames complementares em um primeiro contato com o paciente, pois sua utilização para fins diagnósticos geralmente não contribui para o manejo da dor, o que pode levar até mesmo a prejuízos e cronificação da mesma. Além disso, é firmado que exames de imagem possuem uma baixa correlação entre os achados e os sintomas que podem se apresentar nos diferentes tipos de dor lombar, sendo tal fato corroborado devido a relação existente entre indivíduos com 60 anos de idade ou mais e assintomáticos apresentarem discos herniados ou estenose de canal em 36% e 21% respectivamente nos exames de imagem convencionais. ^{[1][3][4]}

OBJETIVOS

Objetivo primário: Discorrer sobre o Diagnóstico da Dor Lombar, ressaltando os aspectos clínicos, semiotécnicos e os exames complementares necessários para o raciocínio diagnóstico.

Objetivo secundário: Relacionar as particularidades clínicas e de maior prevalência dos pacientes acometidos por dor lombar, para com a abordagem mais direcionada para cada caso.

MÉTODOS

O estudo é uma revisão de literatura, realizada através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar-se, em uma síntese rigorosa das pesquisas encontradas nas bases e possibilitar descrever a eficácia da intervenção para o questionamento realizado; uma revisão abrangente, imparcial e reproduzível. Esta foi desenvolvida através da busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação de cada publicação; coleta dos dados; síntese dos dados (sem metanálise); redação e publicação dos resultados.

A partir dos termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Lombalgia e Dor Lombar”; e dos Medical Subject Headings (MeSH): “Low Back Pain” and “Backache”, foram construídos as chaves e os cruzamentos de grupos de descritores e operadores da lógica booleana de cada base, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: pubmed, lilacs e scielo, mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”.

A partir dos descritores mencionados, foram aplicados, nas plataformas de pesquisa os seguintes filtros: texto completo; revisão sistemática; estudo realizado em humanos; últimos 6 anos (2017 - 2022); nos idiomas português, espanhol e inglês.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que nortearam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é o diagnóstico da dor lombar. Os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos, não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada ao público-alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

RESULTADO

A amostra final foi composta por 19 artigos científicos, além dos principais protocolos vigentes sobre o tema, sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção do trabalho.

Devido ao grande número de tópicos a respeito do tema, o presente estudo resultou de um grande esforço para a seleção das pesquisas que apresentassem dados condizentes e que fossem realmente relacionados com os objetivos do trabalho. Fatores de exclusão para a seleção dos artigos

incluíram: estudos que tratassem de animais; estudos que não se incluísem na área de ciências da saúde; estudos que tratassem exclusivamente de diagnóstico e/ou epidemiologia da doença; e amostras com dados faltando.

DISCUSSÃO

A dor lombar corresponde a um espectro de diferentes tipos de dor, como a nociceptiva, neuropática e neoplásica ou não específica, que frequentemente se sobrepõem. Os elementos que compõem a coluna lombar (tecidos moles, vértebras, articulações e sacroilíacas, discos intervertebrais e estruturas neurovasculares) são propensos a diferentes estressores, e cada um deles, sozinho ou em combinação, pode contribuir para a lombalgia. O modelo biopsicossocial descreve a dor lombar como uma interação dinâmica entre fatores sociais, psicológicos e biológicos que podem predispor e resultar de lesões, e deve ser considerado ao elaborar planos de tratamento interdisciplinares. ^{[8][9][13]}

A dor lombar é uma condição que pode atingir até 79.4% dos seres humanos em algum momento da vida, tendo uma prevalência anual de até 38%, o que apresenta então uma causa de grande demanda aos serviços e aos cofres públicos do mundo inteiro. Entretanto, esses valores não podem ser considerados de maneira fidedigna, uma vez que menos de 60% das pessoas que apresentam dor lombar, procuram o serviço médico para realizarem algum tipo de tratamento. Apesar do número expressivo de pessoas que apresentam dor lombar no ano ou em algum momento de suas vidas, o seu diagnóstico não é determinado em 90-95% das vezes, por apresentar um caráter multifatorial e que precisa ser levado em conta um conjunto de sinais e sintomas a fim de poder esclarecer com mais exatidão sua etiologia. ^{[4][11]}

Diversos são os fatores que têm sido associados a dor lombar, sendo eles principalmente, o sexo masculino, a idade superior a 30 anos, obesidade, uso excessivo de cigarro e álcool, postura inadequada, transtornos de humor, sedentarismo, prática de atividade física com uso excessivo de rotação e flexão do tronco, alta carga de peso sobre a coluna (como o realizado por trabalhadores na área de carga e descarga de materiais) e até mesmo o baixo nível social e de escolaridade. ^{[1][4][8]}

Devido a tais condições citados anteriormente, é de se perceber que a abordagem inicial da dor lombar apresentará um caráter difuso, e que necessitará de uma exploração mais detalhada quanto a história clínica e os exames físicos, que deverão ser realizados com maior atenção, para que após isso possa se pedir os exames complementares a fim de definir a etiologia da dor e não fazer uma relação direta com causas não específicas de maneira precipitada. ^[3]

Os elementos encontrados na anamnese e suas fisiopatologias, nortearam então o raciocínio diagnóstico para um olhar sobre a intensidade, a hora de aparecimento da dor, a irradiação, quanto ao local e a outras características específicas de cada etiologia. ^{[1][3]}

Quanto às relacionadas a lombalgia mecânica comum (forma mais prevalente), na maioria dos casos ela terá uma área de acometimento bem delimitada que se limita à região lombar e as nádegas, não necessariamente de forma concomitante e nem obrigatoriamente de forma isolada. Devido sua localização, ela raramente irradia para outras áreas do corpo, podendo se manifestar

subitamente pela manhã, acompanhada ou não de uma postura deformada involuntária, em tentativa de amenizar as dores. Quanto ao tempo de duração dessas lombalgias, o episódio costuma gerar em média de 3 a 4 dias, tendo remissão completa da dor, com ou sem tratamento específico.^[13]

Na formação das hérnias de disco, é necessário entender que quando realizamos esforços de flexão repetitivos durante a vida, o seu material nuclear localizado entre as vértebras da coluna vertebral, é deslocado em sentido antero-posterior, mesmo que de forma contida por diversas vezes. Entretanto podem ocorrer o surgimento de fissuras do seu anel fibroso, onde o seu conteúdo extravasado acometera as raízes nervosas espinhais de diferentes formas e graus, o que pode gerar danos de duas maneiras principais, seja através de uma compressão mecânica direta na raiz nervosa, sem necessariamente o extravasamento de seu material nuclear, ou através de um processo mediado por mediadores inflamatórios que são liberados durante o processo de fissura na herniação. Logo as características do quadro doloroso relacionados a hérnia de disco, serão de quadros agudos, intensos, com irradiação da dor para um ou outro membro inferior e que podem ser diagnosticadas com manobras semióticas positivas de compressão radicular, sendo sobretudo uma dor que se exacerba com os esforços e de caráter mais noturno, em razão de uma pressão intradiscal mais elevada neste período.^{[3][5][6]}

Nos casos dos osteomas osteoides, que são tumores ósseos primários e benignos, com maior índice de acometimento no sexo masculino e em pessoas a cima dos 30 anos de idade, se apresentara com uma dor de longa duração, desencadeada devido a liberação de prostaglandinas pelas células tumorais, de piora noturna por conta da excreção dos mediadores inflamatórios e melhora com o uso de salicilatos, tendo então como principal queixa do paciente uma dor que surge na madrugada ou início do dia, que melhora com o uso de AINE, não havendo outras queixas.^{[3][7]}

O estreitamento do canal raquidiano é uma condição patológica que cursa com a diminuição do canal vertebral e/ou dos forames intervertebrais, o que desencadeia a compressão das raízes nervosas, pode se localizar em um segmento específico da coluna vertebral ou em situações mais críticas abranger até dois ou mais segmentos, apresentando etiologias distintas. Com o foco no segmento lombar, a dor terá majoritariamente um caráter noturno, podendo vir ou não associada a citalgia do tipo uni ou bilateral de forma intensa, que terá melhora ao sentar-se. Concomitante a dor nessa região, ela poderá vir acompanhada de dor na panturrilha e de claudicação neurogênica intermitente, tendo seu processo doloroso exacerbado ao caminhar, principalmente em condições de descida de ladeiras e com uma melhora quando em condições de subidas, fazendo diagnóstico diferencial das claudicações vasculares que seriam exatamente o oposto dos estreitamentos de canal. Os exames semiotécnicos que devem ser realizados, são a manobra de Lasegue que deverá ser negativo, fazendo diagnóstico diferencial com as hérnias de disco e a manobra de Romberg que deverá vir positiva.^{[7][8]}

Nas espondilite anquilosante, ou seja: uma inflamação que afeta os tecidos conjuntivos e que se caracteriza por uma inflamação das grandes articulações e ou das pequenas articulações, tem em seu diagnóstico, uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 85% quando um conjunto de cinco sinais podem ser observados e citados pelo paciente, que incluem a lombalgia de caráter insidioso, antes dos 40 anos de idade, de duração superior a 3 meses, que acompanha rigidez

matinal e que melhora com a prática de exercícios físicos. ^[13]

Apesar da multifatoriedade e da gama de condições que podem levar a dor lombar, os elementos do exame físico e a sua fisiopatologia, são fundamentais para que seja elaborado um bom raciocínio diagnóstico. Ressaltando então as 6 principais manobras semiotécnicas para o fim diagnóstico da dor lombar, teremos:^[8]

- (1) A manobra de flexão e extensão da coluna lombar que tem como seu princípio, deslocar o disco presente entre as vértebras em sentido antero posterior na flexão, o que tenderia a piorar o quadro da dor que seja associada a hérnia de disco, tendo uma melhora ao deitar devido a pressão intradiscal diminuir nessa angulação, e sendo a manobra positiva no caso da extensão da coluna vertebral, um diagnóstico voltado para a confirmação do estreitamento do canal raquidiano. ^[14]
- (2) A manobra de valsalva que é uma técnica realizada no diagnóstico das hérnias abdominais, onde o paciente realiza uma tentativa de exalação contra uma via aérea fechada, pode na suspeita das compressões radiculares, apresentar uma exacerbação da dor ou uma irradiação dela até o pé, o que não necessariamente podia estar associada. ^[15]
- (3) A manobra de Lasègue falará a respeito de uma possível confirmação diagnóstica quanto a compressão radicular e será positiva ao apresentar dor ou na limitação da manobra quando o paciente em decúbito dorsal, com os membros inferiores estendidos em uma superfície plana, tenta realizar a flexão de até 60° da coxa, mantendo o joelho estendido, devendo ser realizada em um membro de cada vez, a fim de testar a compressão de raízes nervosas. ^[14]
- (4) A manobra de Romberg quando positiva é suspeita para o diagnóstico da estenose de canal, onde é feito uma avaliação clínica que revela alterações no equilíbrio estático do paciente, fazendo uma análise de 3 bases neurofisiológicas que possibilitam o equilíbrio: sistema vestibular, sistema visual e sistema proprioceptivos, considerados fora da normalidade, quando o corpo necessita de algum movimento compensatório para manter os pés fixos no mesmo lugar. ^[16]
- (5) O sinal das pontas é realizado na investigação das compressões medulares nas raízes L5 e S1 e tem seu teste confirmado quando respectivamente o paciente não consegue andar apenas apoiando os calcanhares ou não conseguindo andar na ponta dos pés. ^[14]
- (6) O sinal do arco de corda busca evidenciar o diagnóstico da hérnia discal e é uma manobra realizada da mesma maneira que a semiotécnica do sinal de Lasègue, entretanto, no momento em que surgir a dor, deverá ser realizado uma flexão do joelho, e quando houver a redução ou melhora súbita da dor, o sinal será considerado positivo. ^[14]

Apesar da não realização de manobras semiotécnicas, existem os sinais de alerta para três diferentes causas que podem cursar com a dor lombar, sendo elas os tumores e infecções que necessitam de atenção quando a idade superior a 50 ou inferiores a 20 anos de idade, história familiar ou pessoal positiva para câncer e sintomas como febre, perdas de peso recente sem explicação aparente, tremores, infecção bacteriana recente, dependência química como a medicamentos, álcool e drogas, e quanto a piora da dor a noite ou em posição de decúbito dorsal. Quanto a fratura, deve-se buscar sinais ou informações quanto a traumas recentes, quanto a idade avançada cursando

com possível osteoporose e outras fragilidades ósseas possíveis. Por último, é necessário também a atenção quanto à síndrome da cauda equina, onde pode cursar com anestesia em sela, disfunção de bexiga e déficit neurológico progressivo ou grave em membros inferiores.^[3]

Após a realização detalhada de tudo que já foi descrito, nem sempre será possível elucidar com exatidão uma suspeita diagnóstica, e a partir disso, pode se fazer necessário a realização de exames complementares com a finalidade de melhor elucidar o raciocínio diagnóstico, sendo na abordagem da dor lombar, 4 principais exames:^[3]

- (1) A tomografia computadorizada e a ressonância magnética, terão suas indicações para os pacientes que após um período de tratamento maior que seis semanas não obteve um resultado satisfatório quanto a dor lombar e tenha uma evolução atípica do esperado. Em relação a TC (tomografia computadorizada), ela trará boa elucidação dos contornos ósseos, devido a uma boa resolução espacial, trazendo um olhar mais detalhado quanto a forma que se apresentam os desarranjos disciais, e as alterações degenerativas das faces intervertebrais e áreas de fratura. Diferente da TC, a ressonância magnética tem como principal diferença a abordagem multiplanar o que permitirá uma melhor análise do conteúdo do canal vertebral, incluindo cone medular, raízes da cauda equina e medula óssea.^[17]
- (2) A eletroneuromiografia (EMG), é um método de estudo neurofisiológico usado no diagnóstico e prognóstico das lesões do sistema nervoso periférico, sendo o principal objetivo do exame, prover informações sobre a fisiopatologia, o grau de acometimento e o curso temporal dessas lesões, logo não existe em uma primeira abordagem uma indicação para as lombalgias agudas.^[18]
- (3) A densitometria óssea, é um exame realizado para definir a massa óssea em regiões como coluna lombar, fêmur e prover um diagnóstico de osteoporose, entretanto essa elucidação não deve ser usada de forma isolada, uma vez em que a definição de osteoporose no quadro da dor lombar pode ser secundária a alguma outra etiologia, logo os principais indicativos para a realização desse exames, estariam voltadas para o uso prolongado de corticosteroides, suspeita de hiperparatireoidismo ou alguma outra doença que não necessariamente curse com a dor lombar.^[19]

CONCLUSÃO

A dor lombar, por se tratar de um acometimento de altíssima prevalência, com uma epidemiologia que atinge até 84% de todos os seres humanos em algum momento de suas vidas, demanda o conhecimento das suas particularidades frente a abordagem clínica, realização da semiotécnica e da solicitação de exames complementares, para que seja possível garantir um raciocínio diagnóstico preciso, a fim de garantir a melhor abordagem para cada caso, e evitar possíveis complicações e até mesmo a cronificação da dor.

Diante da análise das referências adotadas no trabalho, fica claro que a abordagem inicial ao paciente com dor lombar, tem caráter crucial no diagnóstico, possibilitando identificar a etiologia da dor de tipo específica mesmo com suas características multifatoriais que tendem a

dificultar o diagnóstico.

Por fim, compreende-se que diante da multifatorialidade presente no diagnóstico da dor lombar, a utilização de uma técnica apurada, que siga uma série de etapas a fim de melhor elucidar o diagnóstico, diminuindo a prevalência das dores do tipo não-específicas, é a melhor via para guiarmos o tratamento de uma doença que atinge de maneira tão expressiva os seres humanos.

CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho nega qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Almeida DC, Kraychete DC. Low back pain – a diagnostic approach. Revista Dor [Internet]. 2017; 18(2):173-7. Available from: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/9JxZrqLhB7r5y8rKWtXDYXt/?lang=pt>
2. Maia FES, Gurgel FFA, Bezerra JCL, Bezerra CMV. Perspectivas terapêuticas da fisioterapia em relação à dor lombar. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba [Internet]. 2015; 17(4):179–84. Available from: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/18663/pdf>
3. Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, Fernandes AR, Appel C, Maçaneiro CH, et al. Diagnóstico e tratamento das lombalgias e lombociatalgias. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. 2004; 44:419–25. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/33bmVkrT4rXNw6TRTBKDtPm/?lang=pt>
4. Frasson VB. Dor Lombar: Como Tratar?. OPAS/OMS Representação Brasil [Internet]. 2016; 1(9). Available from: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/Fasciculo%209.pdf>
5. Sussela A, Bianchi A, Karina B, Raymondi G, Beltram S, Marcus T, et al. Hérnia de disco: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Acta méd. (Porto Alegre) [Internet]. 2017 38: (7). Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883477/hernia-de-disco-final_rev.pdf
6. Endo RR, Gama NF, Nakagawa SA, Tyng CJ, Chung WT, Pinto FFE. Osteoma osteoide – Tratamento com radioablação guiada por tomografia computadorizada: uma série de casos. Revista Brasileira de Ortopedia [Internet]. 2017; 52(3):337–43. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbort/a/WJY4nmQmjYGzrm7kRppC89t/?lang=pt&format=pdf>
7. Sá P, Marques P, Alpoim B, Rodrigues E, Félix A, Silva L, et al. Estenose lombar: caso clínico. Revista Brasileira de Ortopedia [Internet]. 2014; 49(4):405–8. Available from: https://www.scielo.br/pdf/rbort/v49n4/pt_0102-3616-rbort-49-04-00405.pdf
8. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. The Lancet. [Internet] 2021; 398(10294). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115979/>
9. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Zundert JV, Cohen SP. Low back pain. The Lancet. [Internet] 2021; 398: 78–92. Available from: [https://sci-hub.se/https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00733-9/fulltext](https://sci-hub.se/https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00733-9/fulltext).

10. Nascimento PRC, Costa LOP. Prevalência da dor lombar no Brasil: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2015; 31(6):1141–56. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/bXNZw98SnZTVK9CvDZt4TSg/abstract/?lang=pt>
11. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet* [Internet]. 2018; 391(10137):2356–67. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30480-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30480-X/fulltext)
12. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*. [Internet] 2019; 23(3). Available from: <https://sci-hub.se/https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-019-0757-1>.
13. Ferreira G, Costa LM, Stein A, Hartvigsen J, Buchbinder R, Maher CG. Tackling low back pain in Brazil: a wake-up call. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. [Internet] 2019; 23(3):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337255/>
14. Alexandre NMC, Moraes MAA. Modelo de avaliação físico-funcional da coluna vertebral. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [Internet]. 2001; 9:67–75. Available from: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/stWWkLxzxZmM6RbsB4gXgXq/?lang=pt>
15. Moojen C, Borges N, Luciano F, Gargioni A, Frast R, De Abreu E, et al. Manifestações Clínicas da Hérnia Discal Lombar. *Acta méd* [Internet]. 2013; 34:(7), 20130. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880746/manifestacoes-clinicas-da-hernia-discal-lombar.pdf>
16. Maranhão-Filho P, Maranhão ET. O “toque final” no sinal de Romberg. *Rev Bras Neurol*. [Internet]. 2013; 49(4):137-40. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2013/v49n4/a3916.pdf>
17. Amaro Júnior E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [Internet]. 2001; 23(Supl I):2-3. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/QkL5KhdH3WcYXmmHvmR7RCz/?format=pdf&lang=pt>
18. Carneiro FA, Carneiro AP, Vaz CJN, Cruz MW, Coelho R, Scola RH. Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados. Projeto Diretrizes AMB/CFM [Internet]. 2018 Available from: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/eletro-neuromiografia-e-potenciais-evocados.pdf
19. Álvares BC, Pelotas R, São P, Sp C, Brandão C, Camargos B, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;53(1). Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jMQwSSZVxQmLXqYxt4zjNkv/?format=pdf&lang=pt>

O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS IN HEART FAILURE

Maria Eduarda S. Gircys¹; José Eduardo da C. Gircys²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO; ²Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome na qual há dificuldade do coração em manter a adequada perfusão tecidual provocando sintomatologia de baixo débito e congestão pulmonar. Sua prevalência tem aumentado, caracterizando-se como a principal causa de hospitalização e elevada taxa de mortalidade. **Objetivos:** Apresentar a relevância do uso de inibidores de SGLT 2 no tratamento de insuficiência cardíaca. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores “SGLT 2 inhibitors”, “heart failure” e “ventricular ejection fraction”. **Resultados:** O uso de inibidores de SGLT 2 mostra redução significativa do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses fármacos atuam para reduzir a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais e possuem benefícios no sistema renal e cardiovascular que corroboram com a redução da mortalidade e reinternações decorrentes tanto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) quanto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), mediante mecanismos como a potencialização do efeito natriurético, no qual ocorre não somente a inibição da reabsorção de glicose, como também de sódio à nível renal, resultando na melhora dos sintomas de congestão pulmonar e sistêmica. **Conclusões:** Os inibidores de SGLT 2 se mostram benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca, por proporcionar controle glicêmico e efeitos cardioprotetores e nefroprotetores.

Descritores: Fração de ejeção ventricular; Inibidores de SGLT2; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a syndrome in which the heart has difficulty maintaining adequate tissue perfusion, causing symptoms of low output and pulmonary congestion. Its prevalence has increased, characterizing itself as the main cause of hospitalization and high mortality rate. **Aims:** To present the relevance of using SGLT 2 inhibitors in the treatment of heart failure. **Methods:** Integrative review of the literature with search in PubMed databases, using the descriptors “SGLT 2 inhibitors”, “heart failure” and “ventricular ejection fraction”. **Results:** The use of SGLT 2 inhibitors shows a significant reduction in the risk of hospitalization for heart failure. These drugs act to reduce glucose reabsorption in the renal proximal tubules and have benefits in the renal and cardiovascular system that corroborate with the reduction of mortality

and readmissions resulting from both heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with ejection fraction preserved ejection (HFpEF) through mechanisms such as potentiation of the natriuretic effect, in which not only glucose reabsorption is inhibited, but also sodium reabsorption at the renal level, resulting in improvement of symptoms of pulmonary and systemic congestion. **Conclusions:** SGLT 2 inhibitors are beneficial in patients with heart failure, as they provide glycemic control and cardioprotective and nephroprotective effects.

Keywords: Ventricular ejection fraction; SGLT2 inhibitors; Heart failure.

INTRODUÇÃO

Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica decorrente de alterações estruturais e/ou funcionais do coração que prejudicam seu enchimento e/ou esvaziamento de sangue, provocando aumento nas pressões intracavitárias que podem culminar em congestão venocapilar pulmonar e/ou venosa sistêmica, além de poder cursar com baixo débito cardíaco e má perfusão orgânica. Pode ser dividida, quanto ao aspecto temporal, em aguda ou crônica (será considerada crônica quando sua evolução for gradual ao longo do tempo). A IC crônica, por sua vez, é subdividida em dois grupos: (1) IC com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo ($FE \geq 50\%$), a ICfEp e (2) IC com fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo ($FE < 40\%$), a ICfEr. Os termos ICfEp e ICfEr remetem aos antigos termos insuficiência cardíaca “diastólica” e “sistólica”, respectivamente. Pacientes com fração de ejeção entre 40-49% possuem FE *borderline* ou limítrofe/intermediária, e muitos autores os enquadram no conceito de FE normal ou preservada (ICfEp).¹

A insuficiência cardíaca tem uma natureza progressiva e as estratégias preventivas devem ser adotadas precocemente porque iniciar o tratamento no estágio pré-clínico pode melhorar seus resultados futuros. A insuficiência cardíaca representa a primeira causa de hospitalização em pacientes idosos, além de ser um grande problema de saúde com um impacto significativo na morbidade, mortalidade, qualidade de vida e custos de saúde. Apesar dos avanços terapêuticos, o prognóstico da insuficiência cardíaca aguda é reservado, com mortalidade hospitalar variando de 4% a 7%. A hospitalização por insuficiência cardíaca carrega uma taxa de mortalidade de 10% em 30 dias após a alta, 20% em 1 ano, a taxa de readmissão em 6 meses é de 50% e o risco de mortalidade é maior a cada hospitalização.^{2,3,4,5}

Na fisiopatologia da IC, há uma importante sequência de eventos, que podem ser resumidos desta forma: a agressão inicial causa disfunção ventricular esquerda, e consequente ativação neuro-hormonal (NH), que resulta em sobrecarga e remodelação de volume/pressão do ventrículo esquerdo (VE), cujo desfecho final é a disfunção adicional do VE e ativação do NH.⁶

Atualmente a terapia farmacológica modificadora de prognóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr) é baseada em uma tripla combinação de inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores do receptor de angiotensina-II/inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina, associado à um beta bloqueador cardio seletivo e um antagonista do receptor mineralocorticoide. Posterior à realização de estudos, surgiu a hipótese de que uma nova classe de antidiabéticos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT 2), poderiam ter um impacto no tratamento da IC, otimizando a melhora da

sintomatologia de congestão pulmonar e sistêmica reduzindo significativamente a mortalidade cardiovascular, independentemente do estado do diabetes. Esses medicamentos são exemplificados pela dapagliflozina e empagliflozina, e foi comprovado que seu uso, adicionado à terapia otimizada para ICFeR, reduziu as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular. Sendo assim, foi estabelecido o uso dos inibidores do SGLT 2 como sendo o quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico da ICFeR.^{1,3,6}

O inibidor de SGLT 2 é um anti hiperglicemiante oral cujo mecanismo de ação consiste em inibir seletivamente o cotransportador de sódio e glicose do tipo 2 que está localizado no túbulo proximal do rim fazendo com que a glicose deixe de ser reabsorvida e retorne para a circulação sistêmica, reduzindo desta forma, sua concentração na corrente sanguínea. Vale ressaltar que mais de 90% da glicose filtrada é reabsorvida via SGLT 2 e os outros 10% são reabsorvidos via SGLT 1. Como o sódio é cotransportado com glicose, a inibição do SGLT 2 também causa uma pequena natriurese, além da diurese osmótica resultante do aumento da excreção urinária de glicose, promovendo um aumento do débito urinário por dia.⁷

OBJETIVO

Apresentar a relevância do uso de inibidores de SGLT 2 no tratamento de insuficiência cardíaca.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa da literatura médica. Foram obtidos 171 artigos indexados nas bases de dados do U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos últimos 5 anos, podendo ser incluídos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e/ou hipertensão arterial sistêmica.

Para a realização da pesquisa foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês em Ciências da saúde (DeCS) e operadores booleanos: “Heart failure” AND “Sodium-glucose transporter-2 inhibitors” AND “ventricular ejection fraction”. Não houve restrição quanto ao idioma, sexo e idade. Foram excluídos artigos relacionados à pacientes com insuficiência renal.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados 20 artigos, sendo obtidos textos completos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca (IC) acomete cerca de 23 milhões de pessoas ao redor do mundo, com taxas de incidência e de prevalência alcançando proporções epidêmicas, evidenciadas pelo considerável aumento do número de internações e de óbitos decorrentes da IC, além do crescente gasto com o cuidado desses pacientes. A prevalência é de aproximadamente 1-2% da população adulta em países desenvolvidos, notando-se um aumento exponencial na prevalência com o avançar da idade (até 10% dos indivíduos com mais de 65 anos são portadores de IC). No Brasil, a IC representa a principal causa de hospitalização por doença cardiovascular, e a terceira causa geral de internação em pacientes idosos. A mortalidade, em um episódio de IC descompensada, está em

torno de 5-15%. A IC incide mais em homens, porém, a prevalência é igual entre os sexos, devido à maior expectativa de vida das mulheres. Dados recentes sugerem que a prevalência mundial de IC está aumentando, principalmente porque seus portadores estão vivendo por mais tempo em função de melhorias no tratamento das doenças de base (como por exemplo as coronariopatias, valvopatias, arritmias).^{2,8,9,10}

É uma síndrome clínica que provoca sintomatologia de baixo débito cardíaco e congestão pulmonar, que pode ser caracterizada por dispneia (uma sensação subjetiva referida pelo paciente de falta de ar); ortopneia (uma dispneia que surge com o decúbito dorsal, sendo uma queixa mais tardia na evolução da doença e que possui relativa especificidade para IC, na ausência de obesidade mórbida, ascite volumosa e/ou DPOC avançada); dispneia paroxística noturna (DPN), uma forma mais dramática de expressão destes mesmos fenômenos (na qual o paciente desperta 1-3h após se deitar, apresentando intensa tosse e falta de ar, com necessidade de se levantar da cama para haver melhora do quadro. Ressalta-se que diferentemente da ortopneia, onde a ortostase alivia de imediato a dispneia, na DPN o sintoma persiste por alguns minutos mesmo após o paciente se levantar); edema agudo de pulmão (EAP), que representa a piora aguda da função do ventrículo esquerdo (um súbito agravamento da congestão pulmonar que pode evoluir com insuficiência respiratória aguda); limitação do esforço, edema de membros inferiores ou fadiga. É uma doença sistêmica multifatorial, na qual mecanismos estruturais, neuro-humorais, celulares e moleculares são ativados e atuam como uma rede para manter o funcionamento fisiológico do coração. Esses processos coordenados e complexos levam à sobrecarga excessiva de volume cardíaco, aumento da atividade simpática e redistribuição da circulação.¹

Os critérios de Framingham são os mais utilizados para auxiliar no diagnóstico de insuficiência cardíaca. Utilizam-se nove critérios maiores (dispneia paroxística noturna; turgência jugular patológica; estertores pulmonares; cardiomegalia no raio-x de tórax (índice cardiotorácico > 50%); edema agudo de pulmão; presença de B3; PVC > 16 cmH₂O; refluxo abdominojugular; perda de peso > 4,5 kg em cinco dias em resposta ao tratamento) e sete critérios menores (edema de membros inferiores bilateral; tosse noturna; dispneia aos esforços ordinários; hepatomegalia; derrame pleural; diminuição da capacidade funcional em 1/3 da máxima registrada previamente; FC > 120 bpm). O diagnóstico é feito quando há 2 critérios maiores ou 1 critério maior associados à 2 menores.⁹

A despeito dos avanços terapêuticos, o prognóstico da IC continua reservado. Estima-se que, em média, 30-40% dos pacientes venham a falecer dentro de um ano após o diagnóstico de IC sintomática, e 60-70% dentro de cinco anos. Em cerca de metade das vezes a morte é súbita (geralmente decorrente de arritmias ventriculares) e nos demais casos, por progressão da falência circulatória (choque cardiogênico). O principal determinante prognóstico é a chamada classe funcional. O sistema mais utilizado para estratificar a classe funcional é o escore NYHA (*New York Heart Association*), que se fundamenta em parâmetros puramente clínicos, no qual a classe I seria a ausência de sintomas com atividades físicas ordinárias - sem limitações (sobrevida de 85% em 5 anos); a classe II seria a presença de sintomas com atividades físicas ordinárias, assintomático em

repouso - limitação leve (sobrevida de 75% em 5 anos); a classe III seria a presença de sintomas com atividade físicas menos intensas do que as ordinárias, assintomático em repouso - limitação moderada (sobrevida de 50% em 5 anos); e por fim, a classe IV seria a presença de sintomas com qualquer atividade ou em repouso - limitação grave ou incapacidade física (sobrevida de 50% em 1 ano). Nesses casos, os sintomas se referem à qualquer quadro de fadiga, dispneia, palpitação ou dor anginosa. Ressalta-se que não há diferenças significativas em função da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (isto é, o prognóstico é igualmente reservado para ICFEp ou ICFEr com a mesma classe funcional).²

Existe ainda outra classificação, proposta pelo consórcio ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), que estratifica o prognóstico da IC conforme o estágio evolutivo em que o paciente se encontra, no qual: estágio A seria o paciente assintomático e sem alterações estruturais/funcionais cardíacas, mas sob risco de desenvolver IC devido à presença de fatores etiológicos (como por exemplo hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, etc.); estágio B seria o paciente assintomático com alterações estruturais/funcionais cardíacas (como: hipertrofia do ventrículo esquerdo, seqüela de infarto agudo do miocárdio, valvopatia); estágio C seria o paciente sintomático e com alterações estruturais/funcionais cardíacas; e o estágio D seria o paciente sintomático em repouso apesar de tratamento otimizado, que interna com frequência e apresenta alterações estruturais/funcionais avançadas.²

Quanto ao quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico da ICFEr, os inibidores de SGLT 2, estes foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento de indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 2, cujo mecanismo de ação é impedir a reabsorção da glicose filtrada e reduzir seus níveis no sangue, aumentando desta forma a excreção urinária, e que por isso, podem ser considerados um grupo de medicamentos capazes de reduzir a pré carga e pós carga cardíaca, o que facilita a remodelação positiva do coração. Diferentemente de outros medicamentos anti-hiperglicêmicos, os inibidores de SGLT 2 reduzem os níveis de glicose plasmática por meio de um mecanismo independente da insulina.^{3,7,11}

Diversos mecanismos, cardíacos diretos e sistêmicos, são sugeridos para explicar os benefícios cardiorrenais iniciais dos inibidores do SGLT 2. A inibição do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT 2) no túbulo proximal do rim tem uma ampla gama de efeitos na função renal e na homeostase do volume plasmático, bem como na adiposidade e no metabolismo energético em todo o corpo. Os inibidores do SGLT 2 são usados principalmente no diabetes mellitus do tipo 2 para controle glicêmico, alcançando reduções na hemoglobina glicada (HbA1c) de cerca de 7-10 mmol/mol (o correspondente à 0,6-0,9%) quando comparado com o placebo. Essa redução da glicemia é proporcional à concentração de glicose ambiente e à filtração glomerular dessa glicose, portanto, pode ser maior naqueles com mau controle glicêmico e/ou hiperfiltração na linha de base. Da mesma forma, os efeitos de redução de glicose dos inibidores de SGLT 2 são atenuados em indivíduos sem diabetes.^{12,13}

De acordo com o ensaio clínico de Solomon, Scott D., et al. no qual foram utilizados 6263 pacientes com o diagnóstico de insuficiência cardíaca com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de mais de 40% (isto é, ICFEp) para receber dapagliflozina (em uma dose de 10 mg uma

vez ao dia) ou placebo correspondente, além da terapia usual, observou-se que ao longo de 2 anos, o agravamento da insuficiência cardíaca ocorreu em 368 pacientes (11,8%) no grupo dapagliflozina e em 455 pacientes (14,5%) no grupo placebo; a morte cardiovascular ocorreu em 231 pacientes (7,4%) e 261 pacientes (8,3%), respectivamente. Os eventos totais e a carga de sintomas foram menores no grupo que fez uso da dapagliflozina do que no grupo placebo. Constatou-se que o uso de dapagliflozina reduziu o risco combinado de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular entre pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada. Assim como foi demonstrado pelo estudo DAPA HF realizado em 2019 (ensaio Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos em Insuficiência Cardíaca) que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida portadores ou não de diabetes mellitus do tipo 2.^{6,11,14,15}

A empagliflozina, um inibidor altamente seletivo do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT 2), foi o primeiro agente redutor da glicemia a demonstrar uma redução na morte cardiovascular (CV) em pacientes com diabetes do tipo 2 e alto risco CV. No Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA REG OUTCOME), durante um tempo de observação mediano de 3 anos, o tratamento com empagliflozina versus placebo, além do padrão de atendimento, levou a uma redução de 14% no desfecho composto primário de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. A empagliflozina também reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas quando comparada ao placebo.^{10,15,16,17,18}

Apesar das reduções na pressão arterial e no volume plasmático, a frequência cardíaca também diminuiu um pouco no grupo empagliflozina no resultado EMPA REG. Portanto, constatou-se que os inibidores do SGLT 2 têm efeito na supressão do sistema nervoso autônomo simpático. A ativação do sistema nervoso simpático está intimamente relacionada ao início e progressão da insuficiência cardíaca. O efeito supressivo dos inibidores do SGLT 2 na atividade nervosa simpática pode, portanto, ser protetor em corações com grau de insuficiência. O mecanismo pelo qual os inibidores do SGLT 2 suprimem a atividade nervosa simpática ainda não é totalmente compreendido.¹⁵

Os glomérulos renais de cada indivíduo filtram cerca de 400 a 600 gramas de sódio do plasma diariamente; o túbulo proximal posteriormente reabsorve entre 60 a 80% dessa quantidade. O SGLT 2 desempenha um papel pequeno, porém significativo, reabsorvendo um íon de sódio para cada molécula de glicose do lúmen do túbulo proximal inicial. No geral, aproximadamente 25 gramas de sódio (ao lado de cerca de 180 gramas de glicose) são reabsorvidos por vias dependentes de SGLT no túbulo proximal a cada dia, totalizando de 4 a 6% da carga total de sódio filtrada. O aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal causa redução da absorção deste íon na mácula densa, ativando vias de feedback tubuloglomerular (o aparelho justaglomerular percebe como um estímulo de baixo volume) para reduzir a síntese de moléculas vasoconstritoras, causando uma resposta vasodilatadora renal aferente, levando ao aumento do fluxo plasmático renal e aumento da pressão hidrostática capilar intraglomerular. A inibição do SGLT 2 tem o efeito oposto. O sódio e a glicose que não são absorvidos proximalmente via SGLT 2 passam distalmente. Os inibidores

de SGLT 2 reduzem a reabsorção de sódio no túbulo proximal, resultando em aumento da entrega de sódio ao aparelho justaglomerular, reduzindo desta forma, a hiperfiltração renal. A recuperação de sódio e glicose por SGLT 1 nos segmentos S2/3 do túbulo proximal compensa parcialmente isso, embora com capacidade limitada. Além disso, a absorção de sódio dependente do trocador Na^+/H^+ -3 (NHE3) também pode não compensar após a inibição do SGLT 2, possivelmente devido à hiperatividade do SGLT 1. Juntas, essas mudanças resultam em aumento da entrega de sódio à mácula densa, desencadeando uma queda na pressão hidrostática capilar intraglomerular após a inibição do SGLT 2. Este efeito nefroprotetor pode contribuir para melhorar os resultados da insuficiência cardíaca, já que a insuficiência renal tem sido associada a piores resultados na insuficiência cardíaca.^{13,15}

O efeito diurético da empagliflozina pode ser visto com o pequeno aumento do hematócrito (cerca de 2 a 4%) em comparação com o placebo. A mudança no hematócrito induzida pelos inibidores do SGLT-2 não é explicada apenas pela hemoconcentração resultante da diurese. De fato, aumentos nos níveis de eritropoietina foram relatados após o tratamento com inibidores de SGLT 2. Lambers Heersping et al. relataram que os níveis séricos de eritropoietina aumentam transitoriamente desde a linha de base no grupo dapagliflozina até a quarta semana de administração, seguido por um declínio gradual até a décima segunda semana. Tal efeito também pode ser benéfico no eixo coração-rim.¹⁵

A perda de peso observada com o uso de iniciadores de SGLT 2 também é significativa. A inibição deste cotransportador causa uma excreção estimada de 60 a 100 gramas por dia de glicose (o equivalente a cerca de 240 a 400 kcal/dia). Este resultado é uma perda de peso clínica de aproximadamente 1,8 quilos, bem como reduções na circunferência da cintura e nos índices de adiposidade total e visceral. A adiposidade visceral tem sido associada ao remodelamento adverso do ventrículo esquerdo e à hemodinâmica alterada, como menor débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica. O benefício da empagliflozina nos resultados da IC, portanto, também pode ser contribuído por essas mudanças na composição corporal.^{19,20}

Embora não indicado como agente anti-hipertensivo, o tratamento com inibidores da SGLT 2 está associado à redução sustentada da pressão arterial sistólica e diastólica em 4 a 6 mmHg e 1 a 2 mmHg, respectivamente. Tal redução é observada tanto em indivíduos hipertensos como não hipertensos, embora a redução possa ser maior no primeiro grupo de indivíduos devido ao aumento da sensibilidade ao sódio/volume em pessoas que fazem uso de vasodilatadores. O mecanismo mais provável para a queda aguda na pressão arterial após a terapia com inibidor SGLT 2 é uma redução sustentada no volume plasmático.^{12,13,18}

Sabe-se que o volume do plasma é fortemente controlado e se recupera rapidamente das alterações impostas por meio da modulação das vias compensatórias. Por exemplo, uma redução de 5% no volume plasmático pode ativar o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e suprimir peptídeos natriuréticos, resultando na reabsorção de sódio e água no rim e consequente restauração do volume plasmático. Os inibidores de SGLT 2 causam uma redução aguda no volume plasmático em horas após o início da terapia, manifestada por um aumento de 3 a 7% nas concentrações de hemoglobina, albumina e ureia. Ao contrário de outras causas de perda

de volume plasmático, a que é induzida pelos inibidores de SGLT 2 persiste, mesmo ao longo de anos de terapia. O mecanismo subjacente não é apenas a natriurese, pois esta associada à inibição do SGLT 2 é modesta quando comparada aos diuréticos convencionais e, além disso, é transitória. Também não depende dos efeitos diuréticos osmóticos da glicosúria, uma vez que alterações semelhantes no volume plasmático são observadas em indivíduos tratados com inibidores de SGLT 2 sem diabetes e aqueles com uma taxa de filtração glomerular reduzida, apesar da glicosúria mínima. É provável que, após a inibição do cotransportador SGLT 2, o efeito osmótico da glicose e o aumento do fluxo de sódio além do túbulo proximal inicial, sejam interpretados pelo néfron como sinais de filtração excessiva, como podem ocorrer após a expansão inadequada do volume plasmático ou da carga de sódio. No entanto, o volume plasmático e o sódio não estão elevados. Na verdade, o sódio total do corpo é realmente diminuído após a inibição de SGLT 2. No entanto, esses sinais desencadeiam mudanças homeostáticas como se fossem incluindo a redefinição de um novo estado estacionário (volume de plasma reduzido).¹³

Em geral, os inibidores de SGLT 2 são bem tolerados, sendo que os efeitos adversos graves são pouco frequentes. Dentre os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao seu uso estão as infecções genitais provocadas por fungos, como a candidíase genital e as balanites. Essas infecções costumam aparecer no início do tratamento, sendo mais frequentes em mulheres mais velhas e facilmente tratadas com medicações antifúngicas tópicas ou orais, não necessitando de descontinuação do tratamento com inibidores de SGLT 2. No entanto, existe uma rara emergência relacionada ao uso de inibidores de SGLT 2 chamada gangrena de Fournier, uma infecção necrosante da genitália externa, períneo e região perianal. A causa e a incidência desse efeito adverso com o uso da droga ainda são incertas, mas é de suma importância seu reconhecimento e tratamento precoce. Pode-se inferir que a presença desses efeitos adversos representam um provável pior prognóstico em portadores de diabetes.⁷

CONCLUSÃO

Torna-se evidente, portanto, que os inibidores do cotransportador de SGLT 2 são uma classe de fármacos que se mostram benéficos para o uso em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Além de realizar o controle glicêmico, trazem efeitos cardioprotetores e nefroprotetores, por meio da ação local em cada órgão, como aumento da natriurese e diurese no sistema renal. Essa ação melhora o controle volêmico e proporciona um controle da pressão intraglomerular. Ademais, por meio da sua ação sistêmica, atua auxiliando no controle de peso, o que contribui, significativamente, com a diminuição da mortalidade e de reinternações de pacientes em decorrência da insuficiência cardíaca. Entretanto, apesar dos benefícios apontados, o profissional de saúde que acompanha esses pacientes deve estar atento aos possíveis efeitos colaterais que podem surgir.

Os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT 2 que impedem eventos macrovasculares e hospitalização por insuficiência cardíaca foram mostrados em ensaios históricos como o EMPA REG OUTCOME. Mais recentemente, o estudo DAPA HF mostrou que a dapagliflozina melhorou significativamente os resultados de pacientes com ICFer independentemente da presença ou

ausência de diabetes mellitus do tipo 2, demonstrando a eficácia dos inibidores de SGLT 2 como novos agentes na insuficiência cardíaca, sendo atualmente considerado o quarto pilar da terapia medicamentosa desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 2020;324(20):2107. doi: 10.1001/jama.2020.10262.
2. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. “Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention.” *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2015;68(3): 245–8. Available in: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585714004873?via%3Dihub, 10.1016/j.rec.2014.11.004.
3. Silva-Cardoso J, Andrade A, Brito D, Ferreira J, Fonseca C, Peres M, Moura B. SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 2021;40(9):687–93. doi:10.1016/j.repce.2021.02.006.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
5. Grubić Rotkvić P, Cigrovski Berković M, Bulj N, Rotkvić L, Čelap I. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors’ mechanisms of action in heart failure. *World J Diabetes* 2020;11(7):269-79. doi: 10.4239/wjd.v11.i7.269.
6. Silva-Cardoso J, Fonseca C, Franco F, Morais J, Ferreira J, Brito D. Optimization of heart failure with reduced ejection fraction prognosis-modifying drugs: A 2021 heart failure expert consensus paper. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2021:S0870-2551(21)00355-3. doi: 10.1016/j.repce.2021.07.009.
7. Oliveira RES, Figueiredo Silva AA, Caus HQA, Leite LSG, Souza LA, Barbosa LL, et al. “Uso de inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.” *Revista Brasileira de Saúde* 2021;4(5). doi:10.34119/bjhrv4n5-209.
8. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald’s heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Elsevier, 2015: 10th edition. 2040p.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016;39(5):717-

25. doi: 10.2337/dc16-0041.
11. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020;323(14):1353-68. doi: 10.1001/jama.2020.1906.
 12. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, Mordi I, Mohan M, Houston JG, et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:97. doi: 10.1186/s12933-016-0419-0.
 13. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61(10):2098-107. doi: 10.1007/s00125-018-4669-0.
 14. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
 15. Nakagawa Y, Kuwahara K. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J Cardiol* 2020;76(2):123-31. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.009.
 16. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019;139(11):1384-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
 17. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):479-87. doi: 10.1111/dom.13126.
 18. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
 19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025-9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
 20. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020;142(11):1028-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO: UMA CAUSA NEGLIGENCIADA DE DOR TORÁCICA

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY: AN OVERLOOKED CAUSE OF CHEST PAIN

Maria Júlia de S. Gircys¹; José Eduardo da C. Gircys²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO;

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

RESUMO

Introdução: A dor torácica engloba diversas condições clínicas, devendo ser classificada de acordo com a característica anginosa da dor, pensando-se nas principais etiologias. Frente a ela, deve-se utilizar o protocolo de dor torácica, objetivando padronizar o atendimento dos pacientes, identificando os casos de Síndrome Coronariana Aguda e os diagnósticos diferenciais de forma ágil, como a síndrome de Takotsubo. **Objetivos:** Apresentar a relevância do diagnóstico diferencial da síndrome de Takotsubo na Síndrome Coronariana Aguda. **Resultado:** A síndrome de Takotsubo corresponde a uma causa pouco identificada de dor torácica, que faz diagnóstico diferencial com a Síndrome Coronariana Aguda por mimetizar um quadro típico de infarto agudo do miocárdio. Apesar das muitas semelhanças quanto à sintomatologia de dor torácica típica, esta síndrome se difere principalmente em relação ao exame de imagem, onde na angiografia coronariana não é identificado nenhum padrão obstrutivo arterial, estando o seu desenvolvimento atribuído à episódios de estresse. Dessa forma, por exclusão, após afastar o diagnóstico de angina de Prinzmetal, pode-se considerar a possibilidade diagnóstica de síndrome de Takotsubo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, sendo obtidos artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), com a estratégia de busca: (“Chest Pain” AND “Diagnosis” AND “Takotsubo Cardiomyopathy”). **Conclusões:** A cardiomiopatia de Takotsubo deve sempre ser considerada diante de um quadro de Síndrome Coronariana Aguda, objetivando a diminuição do seu subdiagnóstico na população, sendo de fundamental importância a valorização dos aspectos psicossomáticos relacionados ao paciente.

Descritores: Dor torácica. Diagnóstico. Cardiomiopatia de Takotsubo.

ABSTRACT

Introduction: Chest pain encompasses several clinical conditions and should be classified according to the anginal characteristic of the pain, considering the main etiologies. For this, the chest pain protocol should be used, aiming to standardize patient care, identifying cases of Acute Coronary Syndrome and differential diagnoses in an agile way, such as Takotsubo syndrome. **Aims:** To present the relevance of the differential diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy in Acute Coronary Syndrome. **Methods:** This is an interactive literature review, obtaining articles indexed in the MEDLINE/PubMed and BVS (Virtual Health Library) databases, with the search strategy: (“Chest Pain” AND “Diagnosis” AND “Takotsubo Cardiomyopathy”). **Results:** Takotsubo cardiomyopathy

corresponds to a poorly identified cause of chest pain, which makes a differential diagnosis with Acute Coronary Syndrome because it mimics a typical picture of acute myocardial infarction. Despite the many similarities in the symptomatology of typical chest pain, this syndrome differs mainly in relation to the imaging exam, where no arterial obstructive pattern is identified in the coronary angiography, and its development is attributed to episodes of stress. Thus, by exclusion, after ruling out the diagnosis of Prinzmetal's angina, the diagnostic possibility of Takotsubo syndrome can be considered. **Conclusions:** Takotsubo cardiomyopathy should always be considered in the context of Acute Coronary Syndrome, with the aim of reducing its underdiagnosis in the population, with the appreciation of the psychosomatic aspects related to the patient being of fundamental importance.

Keywords: Chest Pain. Diagnosis. Takotsubo Cardiomyopathy.

INTRODUÇÃO

A dor torácica engloba uma variedade e potenciais condições de gravidade clínica, onde a principal queixa consiste em uma sensação de dor ou desconforto localizada na região anterior do tórax. Essa é uma condição onde o diagnóstico preciso e a rápida intervenção quando em situações agudas, em que se identifica um potencial de fatalidade, são determinantes na tomada de decisão e na evolução/prognóstico daquele paciente¹.

1. A dor torácica pode ser classificada de acordo com a característica anginosa em:
2. Definitivamente anginosa (ou Tipo A), quando há desconforto retroesternal precipitado pelo esforço, com irradiação típica para o ombro, mandíbula ou face interna do braço esquerdo, sendo aliviado pelo repouso ou nitrato - características que dão certeza de Síndrome Coronariana Aguda (SCA), independentemente dos exames complementares.
3. Provavelmente anginosa (ou Tipo B), quando dor torácica cujas características faz da SCA a principal hipótese diagnóstica, porém com necessidade de exames complementares para a confirmação do diagnóstico.
4. Provavelmente não anginosa (ou Tipo C), quando não se tem a SCA como principal hipótese diagnóstica, mas devido à existência de múltiplos fatores de risco, doença coronária prévia ou mesmo dor sem causa aparente, necessita de outros exames para excluí-la.
5. Definitivamente não anginosa (ou Tipo D), cujas características não incluem a SCA no diagnóstico diferencial; dor com aspectos evidentes de origem não cardíaca².

Inúmeras são as causas de dor torácica, entre elas existem as de origem cardíaca, podendo ser isquêmicas ou não, e as de origem não cardíaca, divididas em gastroesofágicas e não gastroesofágicas. Destas etiologias, a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) representa quase 1/5 das causas de dor torácica nas salas de emergência e, por possuir uma significativa morbimortalidade, a abordagem inicial desses pacientes é sempre feita no sentido de confirmar ou afastar este diagnóstico, ou outra condição potencialmente fatal. Assim, o primeiro atendimento deve ser baseado no protocolo de dor torácica, sendo preconizado a realização de um eletrocardiograma

(ECG), devendo a sua interpretação ser imediata (menor que 10 minutos), além da necessidade de serem dosados os níveis das troponinas, que alteram-se precocemente, habitualmente dentro das 3 primeiras horas de evolução, onde a sua associação com evidências de SCA, como dor torácica aguda e/ou alterações no ECG sugestiva, podem fazer o diagnóstico^{1,2}.

Neste contexto, diversas são as doenças que fazem diagnóstico diferencial com a Síndrome Coronariana Aguda, como a síndrome de Takotsubo, uma causa subdiagnosticada e muitas vezes desconhecida de dor torácica. Esta corresponde a uma cardiomiopatia induzida por estresse, também conhecida como síndrome transitória de balonamento apical do ventrículo esquerdo (VE), sendo caracterizada por mimetizar um quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM) clínica e laboratorialmente, podendo haver elevação das enzimas cardíacas e/ou do segmento ST no eletrocardiograma, mas que na angiografia coronariana não é observada nenhuma ou pouca obstrução arterial, e que no ecocardiograma pode identificar diminuição da fração de ejeção (FE) e um balonamento do ápice do VE, sendo estas alterações transitórias³.

A cardiomiopatia de Takotsubo foi descrita pela primeira vez no Japão, em 1990, por Hiraku Sato et al., que deu este nome pelo fato do ventrículo esquerdo assumir, em casos de disfunção apical, uma aparência que imita uma armadilha de polvo japonesa, chamada “takotsubo”. Inicialmente ela foi designada como uma cardiomiopatia primária adquirida, pela American Heart Association, e como uma cardiomiopatia não classificada, pela Sociedade Europeia de Cardiologia. Com uma compreensão mais avançada da doença, viu-se que ela pode representar mais provavelmente uma forma microvascular de SCA, e com base na experiência clínica e nos avanços na ciência clínica e no reconhecimento dos investigadores japoneses, agora há um consenso internacional de que o nome mais adequado é “síndrome de Takotsubo”^{4,5}.

Diante disso, este estudo foi realizado com o intuito de fazer com que mais profissionais da saúde tenham conhecimento desta patologia, para que o diagnóstico diferencial seja feito de forma correta, principalmente por esta síndrome ser frequentemente subdiagnosticada, buscando um entendimento clínico e terapêutico de forma a otimizar o manejo da doença.

OBJETIVOS

Primário: Apresentar a relevância do diagnóstico diferencial da síndrome de Takotsubo na síndrome coronariana aguda.

Secundário: Elucidar como é feito o diagnóstico, os exames e suas principais alterações na síndrome de Takotsubo.

MÉTODOS

O presente trabalho corresponde a uma revisão integrativa da literatura, realizada através de uma ampla pesquisa médica, utilizando artigos obtidos nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), sendo usada a seguinte estratégia de busca: “Chest Pain”; “Diagnosis”; “Takotsubo Cardiomyopathy”, e o operador booleano AND.

A pesquisa foi finalizada em novembro de 2022 e inclui trabalhos publicados a partir do ano de 2012. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol, sem restrição quanto ao sexo ou idade; e artigos que se relacionavam com o diagnóstico de síndrome de Takotsubo. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não originais (pontos de vista ou debates), os que não estavam dentro do período temporal estipulado, os que tratavam de temas específicos fora do foco do estudo, além daqueles onde houve identificação de duplicidade.

A busca resultou em 381 publicações, sendo excluídos aqueles que não compreendiam os critérios supracitados. A pesquisa finalizou com 15 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de uma diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2002 e de dois artigos para enriquecer a introdução e discussão, acerca dos diagnósticos diferenciais de dor torácica.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A cardiomiopatia de Takotsubo (CMT) deve ser diferenciada da Síndrome Coronariana Aguda (SCA), uma vez que apesar do quadro clínico de dor torácica típica, elas diferem no manejo para estratificação da doença arterial coronariana e prognóstico. A CMT é caracterizada por uma diminuição transitória da fração de ejeção, acompanhada por hipocinesia do ventrículo esquerdo e balonamento do ápice, com base hipercontrátil e doença arterial coronariana não obstrutiva, correspondendo a cerca de 1% das Síndromes Coronarianas Agudas. É observada uma prevalência no sexo feminino, com a maioria dos casos ocorrendo em mulheres na pós-menopausa, o que sugere que a deficiência de estrogênio pode se correlacionar com um risco aumentado para o desenvolvimento dessa síndrome^{4,6-9}.

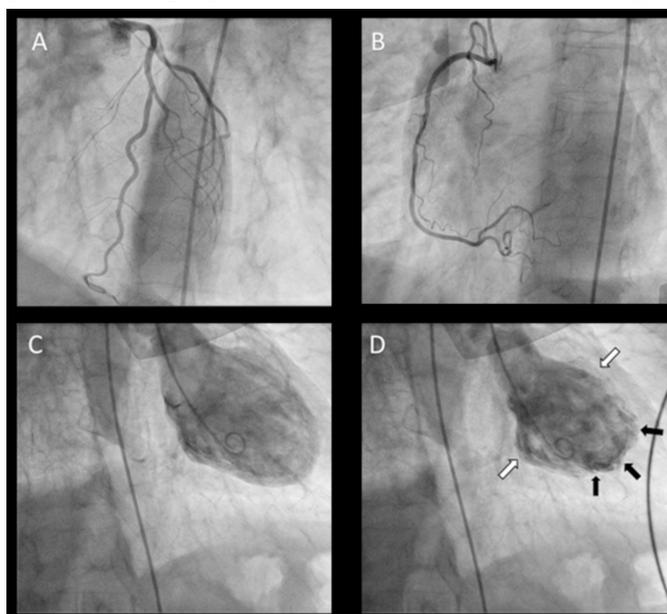
Os fatores de risco associados em um estudo de Deshmukh et al. foram idade > 55 anos, tabagismo, abuso de álcool, estados de ansiedade e hiperlipidemia¹⁰.

Em relação ao mecanismo fisiopatológico, até o presente momento não se tem com exatidão a etiologia desta doença, somente tem-se sabido a relação essencial com o aumento de catecolaminas (por isso o termo cardiomiopatia por estresse) - que é tóxico para as células devido a geração de radicais livres e indução de apoptose, e o estresse físico e emocional associado aos pacientes que apresentam tal patologia. No entanto, vale mencionar que a ausência de fatores desencadeantes não impede o diagnóstico. Evidências epidemiológicas iniciais que apoiam esse mecanismo foram fornecidas em um estudo de Matthew Peters et al. que comparou treze pacientes com CMT a sete pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) de Killip classe III (com edema agudo de pulmão); pacientes com CMT demonstraram níveis mais altos de epinefrina sérica (376 em comparação com 164 pg/mL), bem como níveis de norepinefrina aumentados. Assim, a fisiopatologia provavelmente envolve uma interação complexa de disfunção autonômica central, hormônios, espasmo coronário, disfunção microvascular e inflamação. Sobre o estresse, observou-se que ele precedeu o desenvolvimento da cardiomiopatia de Takotsubo em dois terços dos pacientes, corroborando tal relação causal^{4,5,11,12}.

O sintoma mais comum desta síndrome é dor torácica aguda, seguida pela dispneia, mas também pode se apresentar com náuseas, palpitações, síncope e vômitos, estando presente alterações eletrocardiográficas e liberação de enzimas miocárdicas (aumento da troponina), sendo consistentes com a Síndrome Coronariana Aguda ou infarto agudo do miocárdio, em pacientes sem doença arterial coronariana. No eletrocardiograma (ECG), as duas alterações mais comuns são elevação do segmento ST (43,7%) e depressão ST (7,7%). Outras anormalidades do ECG incluem prolongamento do QT, inversão da onda T e ondas Q anormais^{6,9,13}.

Diante destas alterações, a realização da angiografia coronariana ou cateterismo cardíaco, padrão-ouro desta doença, torna-se imprescindível para a diferenciação dos quadros de SCA e de CMT, onde na última observa-se que o ventrículo esquerdo (VE) tem balão apical e nenhuma evidência de obstrução coronariana, além da forma do VE durante a sístole se assemelhar a um “pote de polvo”, o que dá o nome à síndrome^{3,14,15}.

Figura 01: Angiografia coronariana e ventriculografia



O angiograma coronário mostra doença arterial coronariana não obstrutiva nos territórios das artérias coronárias esquerda (A) e direita (B). A ventriculografia confirma a balonação das seções basal e midventricular (setas brancas) e do ápice hipercontractil (setas pretas). (C) Mostra o fim da diástole e (D) mostra o fim da sístole.

Fonte: Barbaryan, Aram⁵.

Para fazer o diagnóstico desta cardiomiopatia, inicialmente, em 2008, foram utilizados alguns critérios, como os modificados da Mayo Clinic, que incluíam quatro componentes:

1. Hipocinesia temporária, discinesia ou acinesia em segmentos do ventrículo esquerdo com ou sem envolvimento apical; aberração no movimento regional da parede que excede além de uma única distribuição vascular.
2. Ausência de doença arterial coronariana significativa na angiografia.
3. Alterações recentes detectadas no eletrocardiograma, como elevação do segmento ST e/ou inversão da onda T, ou elevação das troponinas cardíacas séricas.
4. Inexistência de feocromocitoma ou miocardite^{3,15,16}.

Porém, no ano de 2018, em um consenso internacional de especialistas, foram apresentados os novos critérios diagnósticos para a síndrome de Takotsubo, recebendo a denominação de escore interTAK, destinado à confirmação da doença após realização de exames de imagem, consistindo em:

1. Os pacientes apresentam disfunção ventricular esquerda transitória (hipocinesia, acinesia, discinesia) apresentando-se como balão apical ou anormalidades do movimento médio-ventricular, basal ou da parede focal. O envolvimento do ventrículo direito pode estar presente. Além desses padrões regionais de movimento de parede, podem existir transições entre todos os tipos. A anormalidade do movimento da parede regional geralmente se estende além de uma única distribuição vascular epicárdica; no entanto, podem existir casos raros em que a anormalidade do movimento da parede regional está presente no território miocárdico subtendido de uma única artéria coronária (TTS focal).
2. Um gatilho emocional, físico ou combinado pode preceder o evento da síndrome de Takotsubo, mas isso não é obrigatório.
3. Distúrbios neurológicos (por exemplo, hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório ou convulsões), bem como feocromocitoma, podem servir como gatilhos para a síndrome de Takotsubo.
4. Novas anormalidades do ECG estão presentes (elevação do segmento ST, depressão do segmento ST, inversão da onda T e prolongamento do QTc); no entanto, casos raros existem sem alterações no ECG.
5. Os níveis de biomarcadores cardíacos (troponina e creatina quinase) são moderadamente elevados na maioria dos casos; a elevação significativa do peptídeo natriurético cerebral é comum.
6. A doença arterial coronariana significativa não é uma contradição na síndrome de Takotsubo.
7. Os pacientes não têm evidência de miocardite infecciosa.
8. As mulheres na pós-menopausa são predominantemente afetadas.

Seguindo esses critérios, baixos valores na pontuação de diagnóstico no escore InterTAK indicariam uma alta probabilidade de pré-teste para SCA, e por outro lado, altos valores na pontuação indicariam uma alta probabilidade de pré-teste para CMT^{5,11}.

Além desses critérios, é importante ser feito o diagnóstico diferencial com a angina de Prinzmetal, que ocorre quando a artéria coronária se contrai subitamente, onde o espasmo reduz o fluxo sanguíneo para o coração, precipitando um quadro de angina pectoris. Esta geralmente prevalece em pacientes jovens, do sexo feminino, sem fatores de risco cardiovasculares (exceto tabagismo), possuindo bom prognóstico, em geral, com predomínio dos eventos ocorrendo durante a madrugada. Não é descrita nenhuma relação com a intolerância ao esforço, mas esta pode ser precipitada por atividade física e pela hiperventilação, podendo ser apresentar com supradesnive-
lamento de ST transitória durante a dor, sendo a coronária direita a mais acometida¹⁷.

Ademais, outras causas de dor torácica típica também devem ser consideradas no seu diagnóstico diferencial com a SCA, como a dissecação aguda de aorta, que ocorre mais frequentemente em hipertensos, em portadores de síndrome de Marfan ou naqueles que sofreram um traumatismo torácico recente, se apresentando com dor súbita, descrita como “rasgada”, geralmente iniciando-se no tórax anterior e com irradiação para dorso, pescoço ou mandíbula; além da pericardite, que tem como sintoma clínico mais comum a dor torácica, geralmente de natureza pleurítica, de localização retroesternal ou no hemitórax esquerdo, mas que, diferentemente da isquemia miocárdica, piora quando o paciente respira, deita ou deglute, e melhora na posição sentada e inclinada para frente, podendo-se encontrar febre e um atrito pericárdico (que é um dado patognomônico)¹⁸.

Sobre a terapia da síndrome de Takotsubo, esta consiste em medicação de suporte e sintomática, podendo incluir medicamentos tradicionais para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB) e diuréticos (na presença de sobrecarga de volume), além de anticoagulantes para prevenir a formação de trombos. O prognóstico da CMT após fatores de estresse emocional é geralmente favorável, com recuperação quase completa dentro de 6-8 semanas³. Porém, cerca de 1 a 2% dos pacientes experimentam recorrência, e taxas de mortalidade de 3 a 4% foram relatadas; as complicações ocorrem em pelo menos um quarto dos pacientes e incluem:

- Regurgitação mitral leve a moderada.
- Insuficiência cardíaca esquerda.
- Choque cardiogênico.
- Obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, que é dinâmica.
- Desenvolvimento do trombo mural do LV.
- Arritmias ventriculares.
- Ruptura da parede ventricular.
- Morte^{3,9,10,13}.

Tendo-se isso em vista, fica evidente que a cardiomiopatia de Takotsubo é uma doença subdiagnosticada em muitos casos. O trabalho de Otten et al. destaca isso e defende que muitos pacientes não são diagnosticados com esta síndrome devido à falta de conhecimento entre a comunidade científica sobre a condição, sendo necessário mais trabalho para informar um maior número de profissionais da saúde sobre essa enfermidade⁸.

Ademais, cabe ressaltar que fazendo um paralelo entre os casos descritos nos artigos escolhidos, nota-se um padrão encontrado em todos eles, onde prevaleceu a ocorrência dos casos em mulheres, pós-menopausa, mais especificamente após os 60-65 anos de idade; sendo a maioria desencadeada por um fator estressante, seja ele físico ou emocional, evoluindo a maior parte dos pacientes de forma satisfatória, com o indivíduo recuperando quase que totalmente a disfunção ventricular esquerda^{4,6}.

CONCLUSÕES

Embora rara, a cardiomiopatia de Takotsubo deve sempre ser considerada diante de um

quadro de Síndrome Coronariana Aguda, objetivando a diminuição do seu subdiagnóstico na população. Com a adição de mais informações, os diagnósticos diferenciais mudaram significativamente, destacando a importância da anamnese, juntamente com o exame físico e exames complementares, devendo os médicos sempre considerar diagnósticos diferenciais quando diante de uma apresentação de dor torácica típica. Assim, o seu conhecimento, e principalmente, reconhecimento são determinantes no manejo clínico e no prognóstico da doença.

Dessa forma, conclui-se que é de fundamental importância a valorização dos aspectos psicossomáticos relacionados ao paciente, principalmente a história social, para determinar quaisquer estressores, e onde o aconselhamento psiquiátrico pode ser valioso mediante a existência de comorbidades, como a hipertensão e diabetes, assim como gatilhos que funcionem como disparadores para o desencadeamento desta síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (supl II):1-22. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230745089_Sociedade_Brasileira_de_Cardiologia_I_Diretriz_de_Dor_Toracica_na_Sala_de_Emergencia_Arq_Bras_Cardiol_2002_79_supl_II_1-22.
2. Piegas LS, Pereira SB, Romano E, Tabosa E, Ferreira E. “Programa de Cuidados Clínicos - Protocolo de Conduta no Atendimento da Dor Torácica”. HCor - Associação Beneficente Síria. Disponível em: https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/sites/3/2021/06/folder_protocolo_dor_toracica_15x21cm_v1.pdf
3. Khalid N, Sarah A; Shlofmitz E; Chhabra L. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538160/>.
4. Peters MN, George P, Irimpen AM. The broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25(4):351-7. doi: 10.1016/j.tcm.2014.11.005.
5. Cammann VL, Würdinger M, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo Syndrome: Uncovering Myths and Misconceptions. *Curr Atheroscler Rep* 2021;23(9):53. doi: 10.1007/s11883-021-00946-z.
6. Barbaryan A, Bailuc SL, Patel K, Raqem MW, Thakur A, Mirrakhimov AE. An Emotional Stress as a Trigger for Reverse Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2016;17:137-42. doi: 10.12659/ajcr.896549.
7. Awad HH, McNeal AR, Goyal H. Reverse Takotsubo cardiomyopathy: a comprehensive review. *Ann Transl Med* 2018;6(23):460. doi: 10.21037/atm.2018.11.08.
8. Power HS. Under-diagnosis of Takotsubo Cardiomyopathy Increases Risk of Adverse Events: A Case Study. *Cureus* 2019;11(9):e5749. doi: 10.7759/cureus.5749.
9. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life* 2020 Jan-Mar;13(1):3-7. doi: 10.25122/jml-2018-0067.
10. Khalid S, Khalid A, Maroo P. Risk Factors and Management of Takotsubo Cardiomyopathy. *Cureus* 2018;10(5):e2626. doi: 10.7759/cureus.2626.
11. Moscatelli S, Montecucco F, Carbone F, Valbusa A, Massobrio L, Porto I, et al. An Emerging

- Cardiovascular Disease: Takotsubo Syndrome. *Biomed Res Int* 2019;2019:6571045. doi: 10.1155/2019/6571045.
12. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017;135(24):2426-241. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121.
 13. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;27(13):1523-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehl032.
 14. Barbosa MGF, Fonseca Neto OCL da. “Dor Torácica Na Emergência: Quando Pensar Em Síndrome de Takotsubo? Emergency Chest Pain: When to Think about Takotsubo Syndrome?” *Rev Soc Bras Clin Med* 2020;18(4):245–53. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1361672>.
 15. Bermudes LH, Tomazelli B, Furieri NP, Coelho RA, de Lima CF. Takotsubo cardiomyopathy: an overlooked cause of chest pain. *Autops Case Rep* 2014;4(2):61-67. doi: 10.4322/acr.2014.013.
 16. Khalid N, Ahmad SA, Shlofmitz E, Chhabra L. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. 2022 Mar 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30844187. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844187/>.
 17. Picard F, Sayah N, Spagnolli V, AdjedjJ, Varenne O. “Vasospastic Angina: A Literature Review of Current Evidence.” *Archives of Cardiovascular Diseases* 2010;112(1):44–55. doi: 10.1016/j.acvd.2018.08.002.
 18. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. “[Guidelines for Chest Pain in the Emergency Room]. *Arq. Bras. Cardiol* 2002;79 (suppl 2):1-22. doi: 10.1590/S0066-782X2002001700001.

CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS PÓS COVID-19 EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

NEUROLOGICAL CONSEQUENCES AFTER COVID-19 IN ADULTS: A LITERATURE REVIEW

Giulia G. N. Bastos¹; Mário C. A. Perez²

¹Acadêmico de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. giuliaguitton@gmail.com
²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos. mcaastroalvarez@lwmail.com.br

RESUMO

Introdução: O vírus causador da COVID-19 (SARS-CoV-2) foi declarado como sendo um Caso de Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional, conforme a OMS. Diante disso e de suas graves manifestações clínicas, torna-se de suma importância conhecer as sequelas, principalmente neurológicas, nos indivíduos recuperados após COVID-19, para então poder ampliar os cuidados necessários. **Objetivos:** Primário: analisar a interação do SARS-CoV-2 com o sistema nervoso. Secundário: determinar os impactos cerebrais causados por esse novo coronavírus no pós-infecção. **Métodos:** Revisão de literatura de caráter qualitativo e exploratório, realizada nas bases de dados do MEDLINE/Pubmed® (*National Institutes of Health*) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). **Resultados:** As manifestações pulmonares do vírus SARS-CoV-2 são bem conhecidas. Contudo, a doença já é vista de forma sistêmica, tendo aumentado as consequências pós acometimento, sendo a neurológica a mais relatada. Os sintomas neurológicos mais comuns pós COVID 19 incluem anosmia, ageusia, perda de foco e de memória. Frente ao exposto é indispensável enfatizar que esse quadro neurológico poderá desenvolver algum comprometimento futuramente, tornando-se um caso grave de saúde pública, necessitando de um olhar mais aprofundado nesse quesito. **Conclusão:** As manifestações neurológicas pós-infecção são frequentemente encontradas em pacientes acometidos pela COVID-19. Sendo assim, é necessário que haja mais investimentos e profundidade nos estudos, para que possamos ter uma política pública de prevenção e reabilitação destinada ao acompanhamento a longo prazo dos pacientes acometidos pela COVID-19, para então conseguirmos combater suas sequelas e gerar uma qualidade de vida maior para todos.

Descritores: “Covid-19”, “Neurological Manifestations” e “Neurological Consequences”.

ABSTRACT

Introduction: The World Health Organization (WHO) has declared SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19, a Public Health Emergency of International Concern. In accordance, considering its serious clinical manifestations, it is extremely important to know the possible sequelae, mainly neurological, present in individuals recovered after COVID-19, in order to expand the related necessary care. **Aims:** Primary: to analyze the interaction between SARS-CoV-2 and the nervous system. Secondary: to determine brain impacts caused by this new

coronavirus in the post-infection period. **Methods:** A qualitative and exploratory literature review carried out in the MEDLINE/Pubmed® (National Institutes of Health) and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases. **Results:** The pulmonary manifestations of the SARS-CoV-2 virus are well known. However, the disease is already seen in a systemic way, having increased the post-attack consequences, the neurological being the most reported. The most common post-COVID 19 neurological symptoms include anosmia, ageusia, focus and memory loss. In view of the above, it is essential to emphasize that this neurological condition may develop some impairment in the future, becoming a serious case of public health, requiring a more in-depth look at this issue. **Conclusion:** Post-infection neurological manifestations are often found in patients affected by COVID-19. There is a need for greater investments and depth in research, so that we can set a public policy of prevention and rehabilitation aimed at the long-term follow-up of those affected by COVID-19. Only doing so, we can combat such consequences and generate a better quality of life for all the affected people.

Keywords: “Covid-19” ,“Neurological Manifestations” AND ~ Neurological Consequences”.

INTRODUÇÃO

O vírus causador da COVID-19, também conhecido por SARS-CoV-2, é um vírus de RNA fita simples, responsável por uma das pandemias mais significativas do mundo na atualidade. O coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) já era conhecido desde a pandemia iniciada na Ásia em 2002/2003. Porém, uma variação desse vírus surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Altamente semelhante ao SARS-CoV e com manifestações clínicas de uma pneumonia atípica, esse agente então foi denominado de SARS-CoV-2 (1).

Devido ao seu rápido contágio e multiplicação, a COVID-19 foi declarada como sendo um caso de Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional, conforme a Organização Mundial da Saúde. Suas principais manifestações clínicas são respiratórias e gastrointestinais, apresentando-se como uma síndrome gripal com tosse, dor de garganta, mialgias, febre e coriza. Além desses sintomas, há relatos de acometimento neurológico, que pode ocorrer em qualquer pessoa contaminada, causando grandes impactos cerebrais e doenças neurológicas graves e potencialmente letais. Não só doenças, mas o novo coronavírus pode gerar sequelas envolvendo o sistema nervoso, que ainda não se sabe se são reversíveis ou se continuarão por toda a vida (2).

A etiopatogenia dos danos neurológicos parece ser resultado de uma combinação de complicações inespecíficas de uma doença sistêmica, efeitos diretos da infecção viral ou inflamação do sistema nervoso e da vasculatura. Os danos neurológicos mais comuns na COVID-19, na fase aguda, são eventos cerebrovasculares, encefalopatia, síndromes neuroinflamatórias, anosmia e ageusia. Em contraste, sintomas como dor de cabeça, queda de cabelo, perda de memória, falta de atenção e problemas de funções executivas são relativamente comuns na chamada síndrome pós-COVID-19 (3).

A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo vírus da COVID-19 é uma doença que acomete milhões de pessoas, devido ao rápido poder de mutação e contágio do SARS-

-CoV-2. Suas sequelas ainda não são muito bem definidas; porém, elas vêm aumentando significativamente, sendo os danos neurológicos uma das mais importantes. Junto disso, tal acometimento demanda muitos recursos da saúde pública em nível internacional. Sendo assim, entender seu funcionamento se torna essencial para permitir uma melhor administração dos recursos disponíveis e, assim, conseguir se alcançar uma maior qualidade de vida da população acometida. Nesse sentido, o presente estudo objetiva expor as mais recentes evidências científicas sobre as sequelas neurológicas mais frequentemente observadas nos indivíduos recuperados de COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo primário: analisar a interação do SARS-CoV-2 com o sistema nervoso;
Objetivo secundário: determinar os impactos cerebrais causados por esse novo coronavírus no pós-infecção.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo e exploratório, na qual o levantamento bibliográfico deu-se por pesquisas eletrônicas realizadas nas bases de dados MEDLINE/PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca associou os seguintes descritores na língua inglesa: “Covid-19”, “Neurological Manifestations” AND “Neurological Consequences”.

Para seleção dos artigos, procedeu-se à leitura minuciosa dos títulos e resumos, atentando para sua relação com o tema do trabalho e aos critérios de inclusão adotados. Foram empregados os seguintes filtros, para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores; (II) abordar o assunto principal; (III) haver disponibilidade da versão completa do artigo; e (IV) sem restrição de idiomas. A busca resultou em 43 artigos que apresentaram compatibilidade com o tema e dentre eles 30 foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pandemia de Covid-19, enfrentada de forma global, teve um efeito agudo massivo na saúde e economia. O vírus da COVID-19 é emergente, tendo iniciado sua onda de infecção em uma província chinesa, Wuhan, em um mercado de vendas de animais silvestres, no final do ano de 2019. Desde então, ele tem se espalhado pelo mundo todo, tendo a Organização Mundial da Saúde decretado, no mês de março de 2020, o estado de pandemia, ou seja, reconheceu-se a ocorrência de diversos surtos da doença em várias regiões do planeta.

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus, pertence ao subgênero Sarbecovírus da família *Coronaviridae* e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos. É composto por um RNA fita simples positivo, ou seja, serve diretamente para a síntese proteica, tendo uma velocidade maior na geração de novas cópias de vírus na célula infectada. Ele é envolvido por uma capa de gordura e proteína, e seu tamanho é de aproximadamente 100 nanômetros. Além disso, apresenta várias proteínas em sua superfície; dentre elas, está a proteína *spike*, ou proteína S, que é uma espícula de glicoproteína que se liga fortemente à enzima ECA2, presente em nossas células, o que torna sua infecção mais fácil.

O nome da família de vírus a que pertence o SARS-CoV-2 é oriundo de uma das características dessa proteína, qual seja sua conformação ao redor dos vírus, gerando um aspecto do vírus assemelhado a uma coroa. Junto disso, esses vírus possuem propriedades neuroinvasivas, ativando a resposta imune no cérebro, que pode ser neuroprotetora ou pode causar danos a longo prazo, semelhante ao observado em algumas doenças neurodegenerativas. Dessa forma, reações inflamatórias desencadeadas por infecções virais podem iniciar um processo de neurodegeneração (4).

Podem desenvolver mais facilmente os quadros mais graves da doença as pessoas que fazem parte de grupos de risco, quais sejam os idosos, pessoas com doenças respiratórias, hipertensos, diabéticos, fumantes, pessoas com problemas cardiovasculares e com o sistema imunológico comprometido. Apesar de determinados indivíduos serem mais propensos a se infectarem pelo novo coronavírus, toda a população é vulnerável.

O SARS-CoV-2 leva a uma síndrome clínica com manifestações pulmonares bem descritas. No entanto, a doença resultante está sendo cada vez mais reconhecida como uma doença sistêmica, tendo evidências crescentes na literatura de complicações neurológicas. As sequelas neurológicas mais simples estão relacionadas às disfunções olfativas e gustativas persistentes, pelo acometimento de células nervosas responsáveis por tais funções. Além destas afecções, outras queixas foram documentadas, como cefaleia, perda de memória, falta de foco e déficit motor. Contudo, após a fase clínica inicial, enquanto a maioria das pessoas se recupera, outras continuam a apresentar sintomas crônicos diversos, incluindo manifestações disautônômicas. Por essa razão, o foco dos estudos se ampliou para o gerenciamento das sequelas a longo prazo da doença nos sobreviventes do quadro agudo. As pessoas que apresentam sintomas persistentes ou novos sintomas após a fase aguda do COVID-19 possuem a chamada síndrome pós-Covid, ou “Covid longa” – diagnóstico aplicado às pessoas que se recuperaram do quadro inicial de COVID-19, mas exibem sintomas além do período esperado. – Sendo assim, a síndrome pós-Covid ocorre em correspondência ao intervalo de tempo entre a recuperação biológica e a recuperação clínica do paciente.

Segundo a Diretriz da NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), a COVID-19 pode ser classificada em: COVID-19 aguda, em que os sinais e sintomas da doença persistem por até 4 semanas; COVID-19 sintomática contínua, em que sinais e sintomas correlatos persistem por 4 a 12 semanas; e síndrome pós-COVID-19, quando sinais e sintomas se desenvolvem após 3 semanas do quadro inicial e continuam por mais de 12 semanas.

Devido a sintomas persistentes ou disfunções orgânicas prolongadas, têm-se sequelas de longo prazo da doença. Além dos sintomas da fase aguda poderem demorar para desaparecer, essas sequelas podem aparecer cerca de um mês após a cura da infecção viral. Os sintomas neurológicos correspondentes, já anteriormente mencionados (déficits de atenção e de foco, falhas na memória, anosmia, ageusia etc.), podem aparecer também em pessoas que tiveram contato com o SARS-CoV-2, mas evoluíram de forma assintomática.

O SARSCOV-2 não é primariamente um vírus neurotrópico, sendo seu alvo primário o epitélio respiratório. O receptor alvo para fixação à célula e posterior internalização é o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE 2). Após a entrada na célula, o RNA do vírus é liberado no citoplasma, sendo posteriormente traduzido e replicado; após a formação da proteína do envelope e incorporação do RNA em seu interior, o vírus é liberado na circulação.

A patologia cerebral de pacientes com COVID-19 demonstra que o receptor de ligação à proteína S do SARS-CoV-2 é amplamente expresso em células endoteliais microvasculares do cérebro. Uma das teorias explicativas da patogênese do SARS-CoV-2 no sistema nervoso é exatamente a sua relação com o receptor da ECA2. Estudos mostram que tal proteína está difusamente expressa em células epiteliais alveolares e do intestino delgado, no endotélio capilar e musculatura esquelética, bem como, também foi evidenciada sua presença em neurônios e células gliais.

É proposto que, a partir da viremia do COVID-19, o vírus atinge a circulação cerebral e interage com tal receptor no endotélio capilar, de modo a causar dano endotelial e alteração na barreira hematoencefálica, o que favorece seu acesso ao tecido cerebral e interação com os mesmos receptores expressos nas células gliais e neurônios.

Outra possibilidade discutida para o mecanismo de neuroinvasão é a via neuronal trans-sináptica, por meio dos nervos olfativos. O vírus inalado pode se locomover através das barreiras epiteliais da mucosa nasal e infectar tecidos orofaríngeos. Assim, o coronavírus pode alcançar o cérebro através do trato olfativo no início da infecção, o que seria uma explicação para os sintomas de anosmia apresentados por alguns pacientes.

Além do mais, foi evidenciado que o neurotropismo dos coronavírus pode levar a um estado inflamatório, ativando células gliais, sendo a interleucina-6 um fator importante da chamada tempestade de citocinas vigente na condição. Nesse contexto, observou-se também que citocinas ou outras moléculas inflamatórias em pacientes com o novo coronavírus podem acometer o sistema gustativo, causando distúrbios da percepção do paladar, podendo chegar à redução e, até mesmo, abolição do paladar, manifestação chamada de ageusia.

Assim, apesar dos pulmões serem o primeiro sítio de infecção, o vírus também possui neurotropismo, conseguindo infectar regiões corticais e hipotalâmicas. Danos nessas localizações podem gerar, em muitos pacientes, uma perda de memória a curto e longo prazo. Por meio do bulbo olfatório, o vírus chegaria ao hipotálamo, o que explica a grande disseminação do vírus para o SNC, uma vez que o hipotálamo se conecta com quase todas as regiões cerebrais. Essa segunda via de contaminação encefálica explica a presença de antígenos virais em regiões que se conectam com o bulbo olfatório, como hipotálamo, córtex cerebral, gânglios da base e mesencéfalo (6).

Em termos de possíveis déficit de memória, foram descritas alterações nas seguintes estruturas neuroanatômicas: substância cinzenta, com redução de seu volume total (GMV); opérculo do sulco central; giro do cíngulo direito; hipocampo bilateral; e giro temporal transversal esquerdo (Córtex auditivo primário) (7). As manifestações de déficit de memória foram associadas com baixos níveis de oxigenação cerebral, quadro que pode ocorrer durante o curso da doença, tendo sua expressão sintomatológica apenas posteriormente. Por fim, o termo *brain fog* foi criado para denominar o conjunto de sintomas neurológicos causados pela COVID-19.

Cerca de 80% dos pacientes recuperados da infecção aguda por SARS-CoV-2 sentem ao menos um sintoma até quatro meses depois do fim do quadro inicial. Ocorre que, para se livrar do vírus, o sistema imunológico desencadeia um processo inflamatório, que se torna acentuado demais em determinadas pessoas. Essas são as vítimas da chamada “tempestade inflamatória”, fenômeno que envolve a liberação de substâncias com potencial para lesionar órgãos e tecidos, sendo as complicações multiorgânicas constantes, visto que o receptor de entrada ECA2 é expresso

em vários tecidos. Diante de tal cenário, há a necessidade de um acompanhamento a longo prazo dos pacientes com COVID-19, bem como o estabelecimento de serviços de reabilitação para os sobreviventes, tendo em vista o aumento das consequências neurológicas da condição.

CONCLUSÕES

À medida que a população recuperada de COVID-19 cresce, é fundamental estabelecer uma melhor compreensão das questões de saúde que a cercam. Nesse sentido, por se tratar de um tema relativamente novo, é necessário um estudo mais aprofundado acerca das consequências neurológicas da condição.

Diferentes síndromes clínicas neurológicas, indicando comprometimento do SNC ou SNP, são eventualidades que não podemos descartar em pacientes infectados pela COVID-19, não somente na fase aguda, mas, particularmente, nos meses e semanas subsequentes, fazendo parte da chamada síndrome Pós-COVID. Assim, é de suma importância o desenvolvimento de mais estudos, com acúmulo de evidências, visando ao aprimoramento do cuidado dos pacientes, mas também o desenvolvimento de medidas preventivas e técnicas de reabilitação destinadas a abordar o cuidado individual de cada pessoa.

REFERÊNCIAS

1. Brito WGF, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Brazilian Journal of health Review*, Curitiba: 2020 Mai. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/9702/8142/>
2. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología*. [Internet]. Madrid: 2020 Apr;35(3):170–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136883/pdf/main.pdf/>
3. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A and Boada M (2020) Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front. Aging Neurosci*. [Internet] Switzerland: October 2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.588872/full/>
4. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Benali SA. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 41, 2657–2669. [Internet] 2020. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04575-3/>
5. Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, Gambino CM, Ciaccio AM, Bivona G, et al. COVID-19 and Alzheimer’s Disease. *Brain Sciences* [Internet] 2021;11(3):305. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11030305>
6. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;100484. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396952/>

7. Abreu CP, Geara CM, Franco DCZ. Sequelas neurológicas pós COVID-19: uma revisão da literatura: Neurological sequelae after COVID-19: a review of the literature. Archives of Health [Internet]. Curitiba: 2022 Mar 4;3(2):199–203. Available from: <https://latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/928/850>
8. Nogueira TL, Silva SDA, Silva LH, Leite MVS, Rocha JFA, Andreza RS. Pós covid-19: as sequelas deixadas pelo Sars-Cov-2 e o impacto na vida das pessoas acometidas. Archives of Health [Internet]. Curitiba: 2021 Jun 20;2(3):457–71. Available from: <https://latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/373>
9. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. Pakistan: 2020 May. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409215/>
10. Bragatto MG, Almeida BM, Sousa GC, Silva GA, Pessoa LSG, Silva LK, et al. Estudo das sequelas neuroanatômicas associadas à Síndrome Pós-COVID-19. REAS [Internet]. 11dez.2021 [citado 15nov.2022];13(12):e8759. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8759/>
11. Abreu CP, Geara CM, Franco DCZ. Sequelas neurológicas pós COVID-19: uma revisão da literatura: Sequelas neurológicas após COVID19: uma revisão da literatura. Arco. Saúde [Internet]. 4 de março de 2022 [citado em 15 de novembro de 2022];3(2):199-203. Available from: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/928/>
12. Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. Journal of Neurology. [Internet] 2020; Epub 2020 May 26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250266/>
13. Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Bhat A, Paneyala S, Patteswari D, et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? Immunity, Inflammation and Disease. [Internet] EUA: 2020, Dez, 17;9(1):48–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7860611/>
14. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. [Internet] Italy: 2021. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.577529/full>
15. Klein R, Soung A, Sissoko C, Nordvig A, Canoll P, Mariani M, et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. Research Square [Internet]. 2021 Oct 29 [cited 2022 May 4];rs.3.rs1031824. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729556/>
16. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. Journal of Neurology. [Internet] 2020 May 20;267(6):1573–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238392/>
17. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson’s Disease Clinical Features: A Community-Based Case-Control Study. Movement Disorders. 2020 Jun 11;35(8):1287–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280741/>
18. Gomes AS, Filho OBM, Sousa MNA. Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas / Association between COVID-19 and neurological manifestations. BJDV

- [Internet]. 2020 Nov. 17 [cited 2022 Nov. 17];6(11):88950-61. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/19996/>
19. Rocha APA, Silva VR, Silva KCC. The main post-covid-19 neurological changes . RSD [Internet]. 2022Apr.1 [cited 2022Nov.17];11(5):e16311527985. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27985/>
 20. Neto JPA, Porto CPS, Fontes EVB, Oliveira HF, Lima MMA, Carvalho LFC, Campos VAM de. Manifestações neurológicas em adultos diagnosticados com COVID-19 . EACAD [Internet]. 10º de julho de 2022 [citado 17º de novembro de 2022];3(2):e6632238. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/238/>
 21. Neto MPS. Main neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 (COVID-19): a narrative review of the literature. RSD [Internet]. 2022Jun.5 [cited 2022Nov.17];11(7):e58511730359. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30359/>
 22. Silva MES, Sousa AM, Carvalho Azevedo FH. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELA COVID-19 . RECIMA21 [Internet]. 30º de maio de 2022 [citado 17º de novembro de 2022];3(6):e361521. Disponível em: <https://www.recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/1521/>
 23. Taribagil P, Creer D, Tahir H. ‘Long COVID’ syndrome. BMJ Case Rep. [Internet] 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33875508/>
 24. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). Infection [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 24];43(4):495–501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521086/>
 25. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. Frontiers in Cellular Neuroscience. [Internet] 2018 Oct 26;12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416428/>
 26. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. Virus Research. [Internet] 2014 Dec;194:145–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281913/>
 27. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. New England Journal of Medicine. [Internet] 2020 Apr 15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294339/>
 28. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. Clinical Microbiology and Infection. [Internet] 2020 May. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447049/>
 29. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clinical Neurology and Neurosurgery. [Internet] 2020 Jul;194:105921. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422545/>
 30. Pantelis C, Jayaram M, Hannan AJ, Wesselingh R, Nithianantharajah J, Wannan CM, et al. Neurological, neuropsychiatric and neurodevelopmental complications of COVID-19. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. [Internet] 2020 Oct 1;55(8):750–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998512/>

O USO DA EPINEFRINA NA REANIMAÇÃO NEONATAL

THE USE OF EPINEPHRINE IN NEONATAL RESUSCITATION

Catarina L. Lopes¹; Simone Rodrigues²

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: No mundo, estima-se que 2,5 milhões de recém-nascidos (RN) morrem a cada ano e dentro das intervenções para reduzir a morbidade e a mortalidade neonatal está a reanimação neonatal na sala de parto, que necessita de profissional habilitado para avaliar o RN e iniciar a ventilação com pressão positiva além do médico, preferencialmente pediatra, capaz de indicar e realizar a intubação, a massagem cardíaca e as drogas. **Objetivo:** Descrever o manejo da epinefrina na reanimação neonatal. **Métodos:** Corresponde a uma revisão integrativa da literatura de caráter qualitativo e exploratório, associando os seguintes descritores: “resuscitation neonatal” AND “epinephrine” AND “newborn”, indexados nas bases de dados do PubMed, nos idiomas inglês e português, tendo como resultado 85 publicações, nos últimos 5 anos, no qual foram selecionados 16 mediante critérios de relação com a temática, além do uso das DIRETRIZES 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria sobre a Reanimação do Recém-nascido. **Resultados:** Atualmente, a epinefrina é o único medicamento recomendado pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) na reanimação neonatal e as diretrizes atuais recomendam sua administração uma vez iniciada a RCP administrada preferencialmente por via intravenosa (IV), com doses repetidas a cada 3-5 minutos até o retorno da circulação espontânea. **Conclusões:** A maioria dos RN não precisa de assistência para fazer a transição para a vida extrauterina com sucesso, no entanto, a capacidade limitada de prever quais RN precisarão de assistência significa que médicos qualificados devem estar preparados para responder rápida e eficientemente a cada nascimento.

Descritores: Ressuscitação cardiopulmonar; Epinefrina; Recém-nascido.

ABSTRACT

Introduction: In the world, it estimated that 2.5 million newborns (NB) die each year and among the interventions to reduce neonatal morbidity and mortality there's neonatal resuscitation in the delivery room, which requires a qualified professional to evaluate the NB and start ventilation with positive pressure in addition to the doctor, preferably a pediatrician, capable of indicating and performing intubation, cardiac massage and drugs. **Aims:** Describe the management of epinephrine in neonatal resuscitation. **Methods:** Corresponds to an integrative literature review of a qualitative and exploratory nature, associating the following keywords: “neonatal resuscitation” AND “epinephrine” AND “newborn”, indexed in PubMed databases, in English and Portuguese, resulting in 85 publications, in the last 5 years, of which 16 were selected

based on criteria related to the theme, in addition to the use of the 2022 GUIDELINES of the Brazilian Society of Pediatrics on Newborn Resuscitation. **Results:** Currently, epinephrine is the only drug recommended by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) in neonatal resuscitation and current guidelines recommend its administration once CPR is started, preferably administered intravenously (IV), with repeated doses every 3 -5 minutes until return of spontaneous circulation. **Conclusions:** Most newborns do not need assistance to successfully transition to extrauterine life, however, the limited ability to predict which NB will need assistance means that qualified clinicians must be prepared to respond quickly and efficiently to each birth.

Keywords: *Cardiopulmonary Resuscitation; Epinephrine; Newborn.*

INTRODUÇÃO

A transição do feto para o recém-nascido é complexa e envolve diversos processos fisiológicos como depuração coordenada do fluido pulmonar fetal, secreção de surfactante e início de respiração consistente, mudanças marcantes no fluxo sanguíneo, nas pressões e na vasodilatação pulmonar e controle rápido do metabolismo energético e da termorregulação.¹

Embora a maioria dos recém-nascidos não precise de assistência para fazer a transição da vida intrauterina para extrauterina com sucesso, a capacidade limitada de prever quais RN precisarão de assistência significa que médicos qualificados devem estar preparados para responder rápida e eficientemente a cada nascimento.²

Sustentando o parágrafo acima, é importante ressaltar que cerca de dois milhões e meio de recém-nascidos (RN) morrem a cada ano. Uma das principais causas destes óbitos neonatais é a asfixia perinatal, a qual representa, em nível global, aproximadamente um milhão de óbitos por ano. No Brasil, tem-se a prematuridade e as anomalias congênitas como principais causas de óbitos de crianças abaixo de cinco anos, estando a asfixia perinatal como terceira causa básica.³ Pode-se citar, ainda, a hipóxia ao nascer e a síndrome de aspiração meconial também como responsáveis pelas mortes neonatais precoces.

Afim de reduzir a morbidade e a mortalidade neonatal, principalmente quanto à asfixia, existem intervenções precisas e eficientes. A primeira a ser citada é a prevenção primária, que coloca o olhar sobre a saúde materna e prevê um bom pré-natal que seja capaz de reconhecer riscos e complicações, a segunda seria o tratamento do evento que se trata a reanimação neonatal imediata e por último, pode-se citar o tratamento das complicações do processo com terapia dirigida à insuficiência de múltiplos órgãos.³

A reanimação extensa é definida como compressão torácica e oxigênio a 100% com ou sem epinefrina na sala de parto e o objetivo final dos esforços de ressuscitação são estabelecer rapidamente o retorno da circulação espontânea, garantir perfusão adequada aos órgãos vitais através das compressões torácicas eficientes e administração de drogas vasoativas e melhorar a sobrevida do RN.⁴

Considerando que o RN se encontra em estado asfíxiado e severamente acidótico, provavelmente o mesmo estará vasodilatado ao máximo com resistência vascular sistêmica (RVS) muito baixa. Dessa forma, acredita-se que a administração de epinefrina induz intensa

vasoconstrição periférica resultando em RVS elevada e aumento da pressão de perfusão coronariana (PPC) para melhorar o fluxo sanguíneo coronariano.⁵

Atualmente, a adrenalina é o único medicamento recomendado na reanimação neonatal pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Na administração endovenosa é aplicada na dose de 0,01-0,03 mg/kg e na via traqueal pode-se administrar uma única dose de 0,05-0,10 mg/kg. Na prática, para minimizar erros, pode-se considerar o uso de adrenalina por via traqueal na dose de 0,1 mg/kg e, por via endovenosa, na dose de 0,02 mg/kg. É importante ressaltar que até o momento, no Brasil, não existe disponibilidade comercial da adrenalina 1:10.000, sendo obrigatório a diluição da adrenalina de 1mg/1mL em soro fisiológico (ou seja, 1mL da ampola adrenalina comercialmente disponível em 9mL de SF) para uso na qualquer que seja a via de administração.³

Diante disso, o conhecimento pelas equipes de saúde, de todas as etapas da ressuscitação tem impacto nos indicadores de morbimortalidade.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever o manejo da epinefrina na reanimação neonatal.

Secundário:

1. Compreender as situações em que é necessário submeter o recém-nascido à reanimação neonatal.
2. Discutir o processo de reanimação neonatal bem como a necessidade da administração de drogas no mesmo.

MÉTODOS

O presente trabalho se trata de uma revisão narrativa da literatura realizada através de uma ampla pesquisa na literatura médica utilizando a base de dados Medline (PubMed) e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria, sendo usada no PubMed a seguinte estratégia de busca: “resuscitation neonatal” AND “epinephrine” AND “newborn”. Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos publicados nos últimos cinco anos nos idiomas português e inglês. Teve caráter qualitativo e exploratório, utilizando critérios de relação com a temática. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não originais e os que não tratavam de temas específicos fora do foco de estudo.

Foram encontrados 85 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, sendo excluídos 69 artigos de acordo com os critérios de exclusão supracitados. A pesquisa foi finalizada com 16 artigos e 2 diretrizes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Transição da vida intrauterina para a extrauterina

A transição de feto para RN se trata de uma adaptação muito complexa. Se faz necessária a eliminação coordenada do fluido pulmonar fetal, secreção de surfactante e início de respiração

consistente, mudanças marcantes no fluxo sanguíneo, pressões e vasodilatação pulmonar, além de controle rápido do metabolismo energético e da termorregulação. Nesse contexto, o cortisol e a catecolamina entram como os mediadores primários que preparam o feto para o nascimento e dão suporte à transição multiorgânica.⁶

Nesta transição alguns RN necessitam de auxílio e, neste contexto, a reanimação aparece como apoio especializado a fim de diminuir a mortalidade neonatal precoce. Há ainda, uma diferença entre RN a termo e pré termo que deve ser considerada quando se trata da necessidade e eficiência do processo em discussão.²

RN a termo

Segundo a Diretriz de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria, ao nascimento, cerca de 2 RN em cada 10 não choram ou não respiram; 1 RN em cada 10 precisa de ventilação com pressão positiva (VPP); 1-2 em cada 100 requerem intubação traqueal; e 1-3 RN em cada 1.000 necessitam de reanimação avançada (ventilação acompanhada de massagem cardíaca e/ou medicações), desde que a VPP tenha sido realizada corretamente.³

Existem alguns fatores de risco que influenciam na necessidade da realização desses procedimentos, como a baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, parto cesárea (mesmo no RN a termo sem fatores de risco antenatais para asfixia).^{3,7}

No Brasil cerca de 500.000 crianças a cada ano necessitam de ajuda para iniciar e manter a respiração ao nascer.^{3,7}

RN pré-termo

A necessidade de VPP e de manobras avançadas de reanimação na sala de parto é frequente em recém-nascidos pré-termo (RNPT) <34 semanas. A justificativa para tal fato se deve à imaturidade anatômica e fisiológica desses neonatos, além dos fatores que motivaram a prematuridade.³

Estes RN possuem pele fina, pouco queratinizada e pouco tecido adiposo subcutâneo portanto têm propensão à perda de calor. Além disso, o sistema respiratório não é tão eficaz visto que possuem uma imaturidade estrutural dos pulmões e da musculatura além de imaturidade do sistema nervoso central (SNC) o qual é responsável pelo controle do ritmo respiratório. Quanto à circulação, existe uma dificuldade de adaptação volêmica, além de propensão a hipotensão e fragilidade capilar (que facilita o extravasamento sanguíneo). Todos esses fatores contribuem para a necessidade desses neonatos serem submetidos aos procedimentos de reanimação. A mortalidade associada à asfixia desses neonatos é importante.⁷

É importante citar que esses RNPT são também mais vulneráveis ao aparecimento de lesões desencadeadas por esses procedimentos e, devido a isso, é preciso achar o equilíbrio entre iniciar a reanimação sem demora e evitar procedimentos invasivos desnecessários.⁷

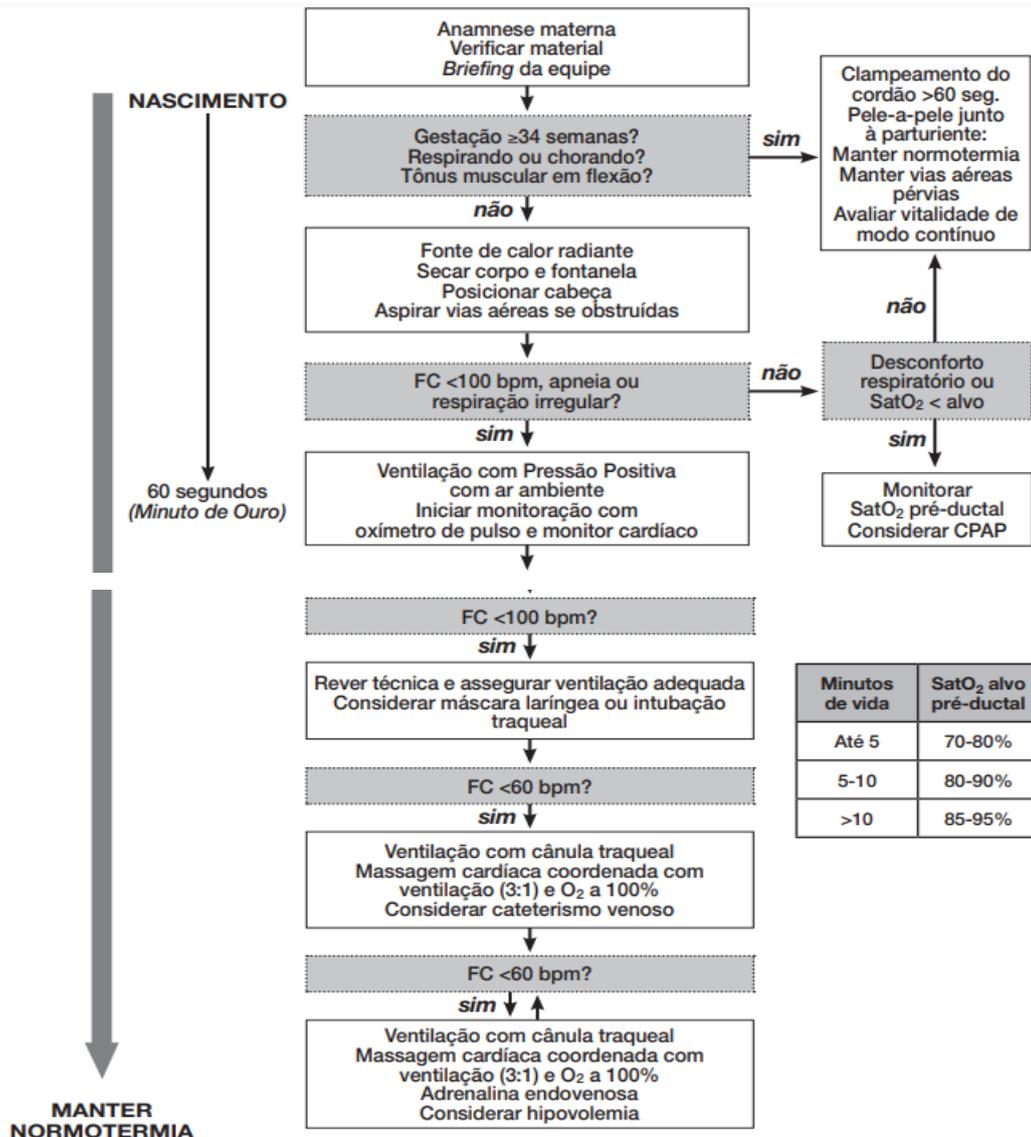
A Reanimação Neonatal

As práticas da reanimação em sala de parto baseiam-se nas recomendações publicadas pelo International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR).⁸

Considerando-se a frequência de RN que precisam de algum procedimento de reanimação e a rapidez com que essas manobras devem ser iniciadas, é fundamental que pelo menos um profissional capaz de iniciar de forma adequada a reanimação neonatal esteja presente em todo

parto.^{3,7}

Figura 1. Fluxograma da reanimação do recém-nascido em sala de parto.



Fonte: Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: Diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Uso da Epinefrina

A ventilação eficaz contínua é extremamente importante para uma ressuscitação bem-sucedida. Quando a frequência cardíaca está menor do que 60 batimentos por minuto as compressões manuais do tórax para circular o sangue tornam-se uma necessidade. Estas são coordenadas com as ventilações através do tubo orotraqueal, na proporção de 3:1.⁴

Após isso, caso a frequência cardíaca (FC) permaneça abaixo de 60 batimentos por minuto, mesmo com ventilação e compressões adequadas, é necessária uma abordagem vasopressora mais eficaz a qual inclui escolher o medicamento vasopressor, a dose, o momento de administração e a via de administração.^{3,7,9}

O estado asfíxiado e severamente acidótico do recém-nascido provavelmente indicará que o mesmo estará vasodilatado ao máximo com resistência vascular sistêmica (RVS) muito baixa.

Acredita-se, então, que a administração de epinefrina induz intensa vasoconstrição periférica resultando em RVS elevada e aumento da pressão de perfusão coronariana (PPC) para melhorar o fluxo sanguíneo coronariano.⁴

Epinefrina - mecanismo de ação

A epinefrina é uma catecolamina simpatomimética exercendo seus efeitos farmacológicos nos receptores alfa e beta-adrenérgicos através de um sistema de segundo mensageiro ligado à proteína G. Em doses pequenas, possui uma maior afinidade para os receptores beta, porém em grandes doses produzem ação seletiva nos receptores alfa.¹⁰

A epinefrina induz aumento da contração do músculo liso vascular, contração do músculo dilatador pupilar e contração do músculo esfíncter intestinal por meio de sua ação nos receptores alfa-1. Outros efeitos importantes a serem citados são o aumento da frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e liberação de renina via receptores beta-1. Os efeitos beta-2 produzem broncodilatação.¹⁰

Epinefrina – preparo

Todo e qualquer material usado na reanimação deve estar pronto para uso imediato e a epinefrina está incluída. Em alguns países há seringas de adrenalina prontas para uso na concentração de 1:10.000, o que dispensa o preparo antecipado da droga para a reanimação.⁶

Desse modo, até o momento, é obrigatório diluir a adrenalina de 1mg/1mL em soro fisiológico (ou seja, 1mL da ampola adrenalina comercialmente disponível em 9 mL de SF) para uso na reanimação neonatal, qualquer que seja a via de administração.⁶

A ampola de adrenalina (1ml), deve ser aspirada em uma seringa de 10 mL e após deve-se aspirar 9 mL de soro fisiológico. O turbilhonamento gerado é suficiente para homogeneizar o conteúdo. O preparado permanece estável por até 24 horas da diluição e deve ser mantido foto protegido.⁶ Este preparo não é isento de riscos como acidente com perfurocortante, contaminação e técnica de diluição não adequada.

Uma breve consulta em site nacional de venda de medicamentos e insumos (<https://magazinemedica.com.br/categorias/medicina/>) foi apurado o custo de R\$ 5,00. Já em site do Reino Unido (<https://www.buyemp.com/product/epinephrine-prefilled-syringe-0-1mg-ml-1-10-000-10ml/group987698>), onde é possível a compra de seringa de adrenalina de 10 ml na concentração de 1:10.000, o preço foi de R\$ 65,00, sem fretes ou taxas.

O grande questionamento é sobre a disponibilidade da medicação no País na apresentação recomendada, visto que encontramos em outro país esta apresentação. A vantagem é o uso imediato, sem necessidade de manipulação.

Como administrar epinefrina

Erros são comuns ao preparar epinefrina para reanimação neonatal. A epinefrina requer cálculos baseados no peso, o que aumenta o risco de erros de dosagem.⁴

A via preferencial e mais eficaz para administração é a intravenosa (IV) na dose 0,01-0,03mg/kg, entretanto, a fim de minimizar erros pode-se considerar na dose de 0,02 mg/kg. É importante ressaltar que uma alta dose de epinefrina está relacionada ao aumento de efeitos adversos pós-ressuscitação, aumento da mortalidade, além de não oferecer nenhuma vantagem^{3,7,9,11}.

A colocação de um Cateter Venoso Umbilical Baixo (UVC baixo), 2–4 cm do coto umbilical, é um modo eficaz e eficiente de garantir o acesso IV na sala de parto. Como vantagens

desse acesso pode-se citar a facilidade de colocação por ressuscitadores treinados e 100% de biodisponibilidade. É importante destacar que complicações da colocação profunda em um ramo da veia porta podem incluir isquemia hepática e possivelmente necrose e, portanto, exige treinamento e profissionais adequados. ⁴

Existe ainda a rota endotraqueal (ET), a qual deve ser feita na dose 0,05-0,1mg/kg (a fim de evitar erros pode-se considerar 0,1 mg/kg). Entretanto, comparando com a forma supracitada, ela se faz menos eficaz, visto que a concentração plasmática alcançada é menor e seu pico é mais lento com epinefrina ET em comparação com epinefrina IV. Esta portanto, pode ser utilizada até que esteja disponível o acesso IV.^{4,5}

No acesso intraósseo a dose indicada é 0,01-0,03mg/kg, sendo a mesma dose indicada da via IV porém com evidências mais limitadas.

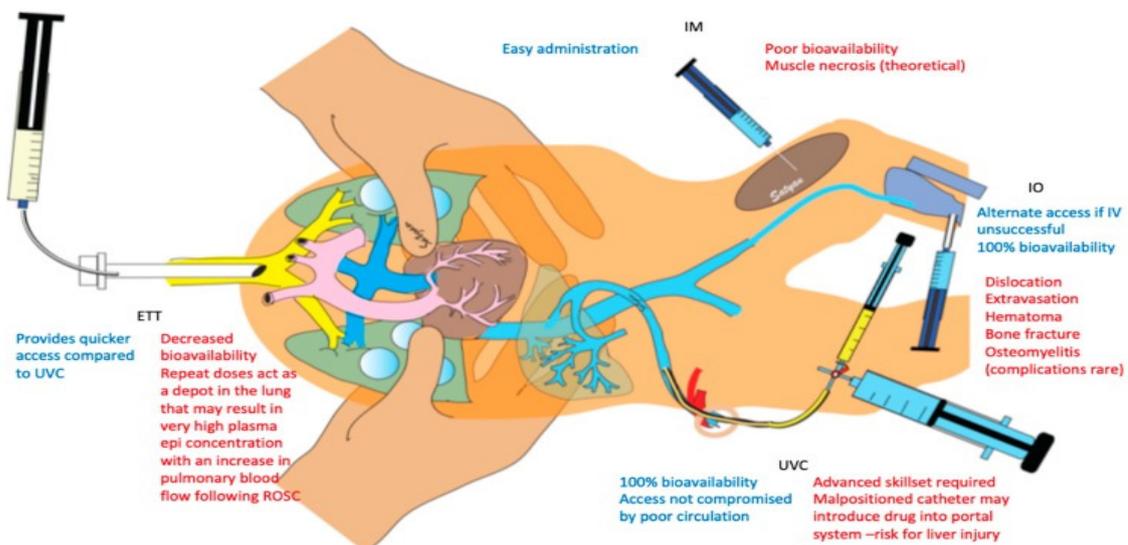
A via intramuscular não está recomendada visto que pode ter danos teciduais significativos no local e sua evidência é extremamente limitada. ⁴

Figura 2. Administração da adrenalina na reanimação avançada do RN.

	Adrenalina Endovenosa ou Intraóssea	Adrenalina Endotraqueal
Apresentação comercial	1mg/10mL	
Diluição	1 mL da ampola de adrenalina 1mg/mL em 9 mL de SF	
Seringa	Seringa de 1 mL	Seringa de 5 mL
Dose	0,2 mL/kg	1,0 mL/kg
Peso ao nascer		
2 kg	0,4 mL	2,0 mL
3 kg	0,6 mL	3,0 mL
4 kg	0,8 mL	4,0 mL
Velocidade e Precauções	Infundir rápido seguido por <i>flush</i> de 3,0 mL de SF	Infundir no interior da cânula traqueal e ventilar - USO ÚNICO

Fonte: Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Figura 3. Infográfico mostrando rotas alternativas de administração de epinefrina:



Fonte: Epinephrine in Neonatal Resuscitation. Children (Basel). 2019

A administração de epinefrina não é isenta de riscos por isso, há grande interesse em encontrar vasoconstritores alternativos para serem usados durante a ressuscitação neonatal. A vasopressina foi proposta pela primeira vez como um agente de ressuscitação depois que as concentrações endógenas de vasopressina foram maiores em pacientes ressuscitados com sucesso em comparação com aqueles que morreram (segundo o estudo “ Resposta do hormônio do estresse durante e após a ressuscitação cardiopulmonar”)¹². Apesar disso, a evidência para o uso desta droga em parada cardíaca tem sido controversa.

CONCLUSÕES

A reanimação neonatal se trata de uma intervenção a qual reduz a morbidade e a mortalidade dos neonatos, sendo o objetivo final deste processo estabelecer rapidamente o retorno da circulação espontânea e garantir perfusão adequada aos órgãos vitais.

Ainda, conclui-se que o uso da epinefrina faz-se necessário nos casos em que a frequência cardíaca (FC) permanece abaixo de 60 batimentos por minuto, mesmo com ventilação e compressões adequadas e que atualmente é recomendada na dose de 0,01-0,03 mg/kg administrada preferencialmente por via IV, com doses repetidas a cada 3-5 minutos até o retorno da circulação espontânea. Atualmente, a diluição em soro fisiológico é obrigatória e requer treinamento.

Faz-se necessário ressaltar que a administração de epinefrina não é isenta de riscos por isso, há grande interesse em encontrar vasoconstritores alternativos para serem usados durante a ressuscitação neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012 Dec;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009.
2. Weiner GM, Zaichkin J. Updates for the Neonatal Resuscitation Program and Resuscitation Guidelines. *Neoreviews*. 2022 Apr 1;23(4):e238-e249. doi: 10.1542/neo.23-4-e238.
3. Almeida MFB, Guinsburg R. Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2022. doi:10.25060/PRN-SBP-2022-2.
4. Vali P, Sankaran D, Rawat M, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Epinephrine in Neonatal Resuscitation. *Children (Basel)*. 2019 Apr 2;6(4):51. doi: 10.3390/children6040051.
5. O'reilly M, Schmölzer GM. Evidence for vasopressors during cardiopulmonar resuscitation in newborn infants. *Minerva Pediatr*. 2019 Apr;71(2):159-173. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05452-X.
6. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012 Dec;39(4):769-83. doi: 10.1016/j.clp.2012.09.009.
7. Guinsburg R, Almeida MFB. Reanimação do recém-nascido < 34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2022. doi: 10.25060/PRN-SBP-2022-1.
8. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care

- Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. 2019 Dec 10;140(24):e826-e880. doi: 10.1161/CIR.0000000000000734.
9. Ramachandran S, et al. “Chest Compressions and Medications during Neonatal Resuscitation.” *Seminars in Perinatology* 2022;46(6) Oct 10;151624.
 10. Dalal R, Grujic D. Epinephrine. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29489283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/>.
 11. Vali P, Weiner GM, Sankaran D, Lakshminrusimha S. What is the optimal initial dose of epinephrine during neonatal resuscitation in the delivery room? *J Perinatol*. 2021 Jul;41(7):1769-1773. doi: 10.1038/s41372-021-01032-7.
 12. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress Hormone Response during and after Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesthesiology* 1992; 77:662–668 doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-199210000-00008>.
 13. Kapadia VS, Wyckoff MH. “Corrigendum: Epinephrine Use during Newborn Resuscitation.” *Front. Pediatr*. 2017;6 Dec 18. doi: 10.3389/fped.2017.00097.
 14. Garcia-Hidalgo C, Schmölzer GM. Chest Compressions in the Delivery Room. *Children (Basel)*. 2019 Jan 3;6(1):4. doi: 10.3390/children6010004.
 15. Ramachandran S, Wyckoff M. “Drugs in the Delivery Room.” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2019 Dec;24(6): 101032. doi: 10.1016/j.siny.2019.101032.
 16. Shukla VV, et al. “Neonatal Resuscitation from a Global Perspective.” *Seminars in Perinatology* 2022 Oct;46(6):151630.
 17. Wanous AA, et al. “Neonatal Resuscitation.” *Seminars in Pediatric Surgery* 2022 Aug; 31(4):151204.
 18. Brune KD, Bhatt-Mehta V, Roone DM, Adams JT, Weiner GM. “A Cognitive Aid for Neonatal Epinephrine Dosing”. *Hosp Pediatr* (2020) 10 (11): 986–91. doi: 10.1542/hpeds.2020-000299.

EFEITO NEUROPROTETOR DO CANABIDIOL NA HIPOPERFUSÃO CEREBRAL CRÔNICA ASSOCIADA À DEMÊNCIA

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CANNABIDIOL IN CHRONIC CEREBRAL HYPOPERFUSION ASSOCIATED WITH DEMENTIA

Ana Carolina G. Lacerda¹; Marcel Vasconcellos²

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO;

² Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Estudos pré-clínicos em animais, têm demonstrado que o canabidiol (CBD) apresenta potenciais efeitos terapêuticos no declínio da função cognitiva associada a hipoperfusão cerebral. **Objetivos:** Investigar os efeitos neuroprotetores do CBD em ratos Wistar (*Rattus norvegicus*). **Métodos:** Após aprovação da CEUA, foram utilizados 18 ratos, machos, com idade de três meses, peso médio de 300 ± 20 g, mantidos sob condições padronizadas na Instalação de Ciência Animal do UNIFESO. Os animais foram randomizados e distribuídos em: Grupo Controle: acesso cirúrgico à região cervical ventral, seguido de síntese; Grupo 2VO modificado: oclusão da artéria carótida comum esquerda e ligadura parcial da artéria contralateral (2 VO), seguida síntese cirúrgica; Grupo Canabidiol: procedimento cirúrgico 2 VO modificado, seguido da administração oral de 60 mg/kg de uma solução de CBD, a cada 2 dias, durante oito semanas. Após este período, os animais foram submetidos ao teste de memória recente. **Resultados:** No GC, verificou-se um tempo de reconhecimento inicial dos objetos maior (36,36%), em relação a segunda exposição (memória recente preservada). No G2VO, o tempo de reconhecimento final foi apenas 7,40% inferior ao inicial, sugerindo déficit na memória de curto prazo, assim como no GCBD, em que o tempo de reconhecimento final foi 5,2% superior ao inicial, sugerindo ausência de resposta terapêutica ao CBD. **Conclusões:** O modelo de oclusão arterial mostrou ser eficaz em induzir o déficit cognitivo, porém, considerando as limitações do estudo, não foi possível obter uma conclusão inequívoca acerca dos efeitos neuroprotetores do CBD na demência associada à hipoperfusão sanguínea em ratos.

Descritores: Demência; Canabidiol; Ratos Wistar.

ABSTRACT

Introduction: Preclinical studies in animals have shown that cannabidiol (CBD) has potential therapeutic effects on the decline in cognitive function associated with cerebral hypoperfusion. **Aims:** To investigate the neuroprotective effects of CBD in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). **Methods:** After CEUA approval, 18 three-month-old male rats, mean weight of 300 ± 20 g, kept under standardized conditions at the UNIFESO Animal Science Facility

were used. The animals were randomized and distributed into: Control Group: surgical access to the ventral cervical region, followed by synthesis; Modified 2VO group: occlusion of the left common carotid artery and partial ligation of the contralateral artery (2 VO), followed by surgical synthesis; Cannabidiol Group: Modified 2 VO surgical procedure followed by oral administration of 60 mg/kg of a CBD solution every 2 days for eight weeks. After this period, the animals were submitted to the recent memory test. **Results:** In the CG, there was a longer initial recognition of objects (36.36%) compared to the second exposure (preserved recent memory). In G2VO, the final recognition time was only 7.40% lower than the initial one, suggesting a deficit in short-term memory, as well as in the GCBD, in which the final recognition time was 5.2% higher than the initial one, suggesting absence of therapeutic response to CBD. **Conclusions:** The arterial occlusion model proved to be effective in inducing cognitive impairment, however, considering the limitations of the study, it was not possible to reach an unequivocal conclusion about the neuroprotective effects of CBD in dementia associated with blood hypoperfusion in rats.

Keywords: *Dementia; Cannabidiol; Wistar rats.*

INTRODUÇÃO

A demência é uma doença neurodegenerativa na qual o indivíduo apresenta, além do comprometimento progressivo da cognição, alterações comportamentais que podem ser precedidas e/ou acompanhadas pela perda de neurônios, neuroinflamação e estresse oxidativo.

Distúrbios da circulação cerebral têm sido associados com o declínio da função cognitiva em idosos e o desenvolvimento da demência.^{1,2}

No Brasil, a incidência da demência em idosos supera a de países desenvolvidos, como demonstrado por um estudo epidemiológico, o qual analisou 20% da população acima de 60 anos moradora do Município de Tremembé, São Paulo. A taxa de incidência de demência foi de 26,1 por 1.000 pessoas-anos (IC 95%, de 18,7-36; 6/1.000 pessoas-anos). O risco aumentou exponencialmente com a idade, sendo de 8,3/1.000 pessoas-anos para os participantes de 60-64 anos, atingindo 110,2/1.000 a partir dos 80 anos.³

Por sua vez, a planta *Cannabis sativa* (cannabis), possui centenas de compostos químicos incluindo canabinoides, terpenos e compostos fenólicos, cada um com potenciais propriedades biológicas. Dentre estes, destacam-se o delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), principal componente da *Cannabis sativa*, e o canabidiol (CBD), segundo componente mais presente na planta.⁴

O CBD é um canabinoide não psicoestimulante. Suas ações modulam o sistema nervoso central (SNC) envolvendo desenvolvimento, plasticidade sináptica e resposta a danos endógenos e ambientais, como característica de várias doenças neurodegenerativas.⁴

Estudos pré-clínicos em culturas celulares e modelos animais têm mostrado que o fitocanabinoide canabidiol (CBD) apresenta potenciais efeitos terapêuticos, ao prevenir a ativação da micróglia induzida por β -amiloide (A β) tanto *in vitro* quanto *in vivo*.⁵

No que tange ao modelo escolhido, a oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (2

VO) é considerada adequada, haja vista que o círculo arterial cerebral (círculo de Willis) em ratos, permite a passagem de um fluxo sanguíneo cerebral reduzido.⁶

A hipoperfusão cerebral crônica induzida pelo modelo 2VO pode ser dividida em três fases: aguda, crônica e de recuperação. A primeira delas apresenta queda acentuada no fluxo sanguíneo cerebral, que persiste até o terceiro dia de isquemia, conduzindo a um quadro de hipóxia-isquêmica. Nesta fase, os animais não apresentam dano cognitivo expressivo. A fase crônica (entre a oitava e a décima segunda semana), assemelha-se ao envelhecimento humano e à demência. Nessa fase, o processo neurodegenerativo é mais extenso. Já na fase de recuperação, ocorre o retorno aos valores basais do fluxo sanguíneo cerebral, porém ainda não se encontra estabelecido por quanto tempo o déficit cognitivo permanece.⁷

Considerando as graves repercussões da demência na sociedade, o composto pode vir a representar uma nova abordagem terapêutica para doenças neurológicas. Ademais, sua divulgação tem caráter educativo, no que tange a estigmatização de seu uso.

OBJETIVOS

Investigar os efeitos neuroprotetores do canabidiol (CBD) em modelo animal de hipoperfusão cerebral crônica, com potencial uso translacional na demência humana.

REVISÃO DE LITERATURA

Conceito de demência

A demência constitui uma síndrome caracterizada pela diminuição progressiva das habilidades cognitivas e funcionais do indivíduo. A condição afeta principalmente a população idosa e abrange a doença de Alzheimer (DA), demência vascular, demência dos corpos de Lewy, demência da doença de Parkinson e demência frontotemporal. Nos dias atuais, mais de 55 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, e há quase 10 milhões de novos casos a cada ano. Ademais, constitui a sétima principal causa de morte, além de impactar física, psicológica, social e economicamente as pessoas que vivem com a doença, seus cuidadores e familiares.⁸

A terapêutica para a demência é limitada, pautando-se principalmente no manejo da sintomatologia. Pelo menos metade dos pacientes com demência apresenta, além de sintomas cognitivos, sintomas comportamentais e psicológicos como agitação e psicose, os quais acarretam sofrimento não somente ao paciente, como aos seus cuidadores. Entretanto, os tratamentos médicos vigentes, em sua maioria, apresentam apenas um benefício moderado para os sintomas cognitivos.⁹ Fármacos antipsicóticos são amplamente utilizados para tratar os sintomas comportamentais e psicológicos, porém, estes apresentam eficácia modesta, além de graves efeitos colaterais.¹⁰ Considerando o exposto, é de suma importância a busca por terapêuticas seguras que abranjam todo o espectro de sintomas envolvidos na doença.

Hipoperfusão cerebral e acúmulo do peptídeo β -amiloide

Estudos sugerem o envolvimento de um modelo de hipoperfusão cerebral no desenvolvimento do processo de senescência, assim como na demência. A fisiopatologia envolve

a oclusão aguda de pequenos vasos cerebrais, levando à isquemia focal e necrose tecidual. Outra consequência no parênquima encefálico são lesões localizadas principalmente nas estruturas subcorticais, como os infartos lacunares, os quais estão associados ao declínio cognitivo e desenvolvimento da demência.¹¹

No caso da doença de Alzheimer (DA), ocorre um acúmulo de placas insolúveis do peptídeo beta-amiloide (A β) que se inicia até dez anos antes do diagnóstico da doença. Os níveis tóxicos de A β devem-se ao desequilíbrio entre sua produção e depuração, o que desencadeia disfunção neuronal e sináptica e, posteriormente, morte neuronal.¹²

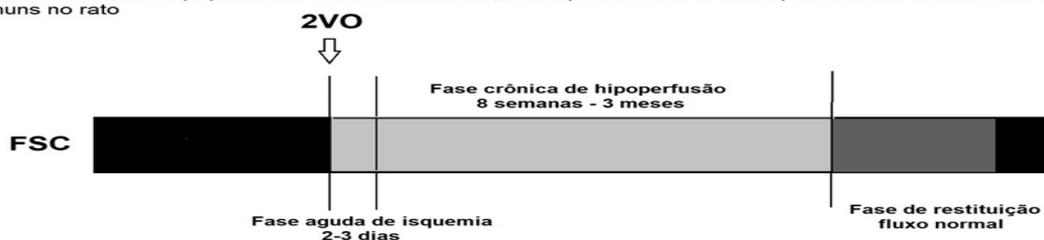
Modelo experimental de hipoperfusão cerebral em ratos

As mudanças no fluxo sanguíneo cerebral podem ser divididas em três fases, com uma transição gradual em relação ao estado metabólico e homeostático do tecido (Figura 1).

Quanto ao metabolismo, a utilização da glicose cerebral acompanha a redução do fluxo sanguíneo com um atraso inicial, seguido de uma rápida recuperação. Ademais, depleções agudas de ATP e fosfocreatina podem ser detectadas no córtex cerebral 5 a 10 minutos após a indução de 2VO e persistem, embora em menor extensão, por até 2 semanas. A concentração de ATP é restaurada ao nível de controle em 8 semanas, enquanto a de fosfocreatina permanece significativamente diminuída. A atividade da ATPase diminui consideravelmente e as concentrações de lactato no hipocampo e no córtex aumentam 2,5 a 34 dias após o início da oclusão bilateral permanente.⁶

Figura 1. Fases da hipoperfusão cerebral crônica induzida por oclusão bilateral permanente das artérias carótidas comuns no rato

Figura 1. Fases da hipoperfusão cerebral crônica induzida por oclusão bilateral permanente das artérias carótidas comuns no rato



As fases foram determinadas a partir do grau de perfusão cerebral, do estado metabólico e da atividade eletrofisiológica do tecido nervoso. Abreviaturas: 2VO: oclusão bilateral permanente da artéria carótida comum; FSC: fluxo sanguíneo cerebral. Fonte: Adaptado de Farkas *et al.* 2007.⁶

As fases foram determinadas a partir do grau de perfusão cerebral, do estado metabólico e da atividade eletrofisiológica do tecido nervoso. Abreviaturas: 2VO: oclusão bilateral permanente da artéria carótida comum; FSC: fluxo sanguíneo cerebral. Fonte: Adaptado de Farkas *et al.* 2007.⁶

Uso dos canabinoides na demência

Apesar de milhares de anos de uso, apenas nos últimos 25 anos obteve-se maior compreensão acerca do mecanismo de ação da *Cannabis sativa*, através da descoberta dos receptores canabinoides, seguida dos canabinoides endógenos e de suas enzimas regulatórias, tríade atualmente conhecida como sistema endocanabinoide. O sistema endocanabinoide exerce função homeostática nos mais diversos tecidos corporais e diversos fatores endógenos e exógenos influenciam na sua regulação.²

Após a descoberta dos receptores CB1 e CB2, sítios de ligação da substância ativa da

Cannabis no cérebro, foram identificadas diversas moléculas e substâncias, endógenas e exógenas, capazes de ativar os receptores canabinoides do organismo, as quais posteriormente seriam denominadas canabinoides. Os receptores CB1 regulam a produção de glutamato e subsequente estresse oxidativo, que pode danificar os neurônios e levar à neurodegeneração. Já os receptores CB2 modulam a migração de células imunes e citocinas, principalmente da microglia.¹³

É sabido que a planta possui mais de 400 compostos químicos, dentre os quais os mais abundantes são o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O THC é o canabinoide com maior potencial psicoativo, em virtude de ser altamente lipofílico, o que facilita sua absorção pelo organismo. O CBD, por sua vez, apesar de não possuir ação psicoativa, é capaz de induzir neuroproteção através da ação antioxidante contra radicais livres, além de apresentar capacidade anti-inflamatória e anticonvulsivante.¹⁴

Conjectura-se que a principal função do sistema endocanabinoide seja a regulação da transmissão sináptica.¹⁵ Esse processo pode ser desordenado em diversas condições neurológicas, dentre elas a demência. A neurodegeneração é uma característica comum aos diversos tipos de demência, portanto, os efeitos neuroprotetores dos canabinoides podem ser benéficos no retardo da progressão da doença.

Foi observado uma redução nos níveis de CB1 em áreas do córtex e em neurônios distantes das placas senis, sugerindo mudanças na disposição desses receptores na DA. Além disso, os níveis de CB2 têm um aumento no cérebro de pessoas com a doença, principalmente na microglia em torno das placas senis.¹⁶

Especificamente na DA, os canabinoides podem reduzir a excitotoxicidade, o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a formação de placas amiloides.¹⁷ Estudos mostraram seu efeito protetor contra o peptídeo A β , um dos responsáveis pela patogênese da doença.¹⁸ A administração intracerebroventricular de um canabinoide sintético em ratos com peptídeo A β , levou à prevenção do déficit e diminuição da neurotoxicidade, sugerindo que os canabinoides podem interromper o processo da doença e tratar os sintomas da DA.¹⁹ Além da prevenção dos déficits cognitivos no processo demencial, os estudos demonstram os efeitos sintomáticos do uso dos canabinoides sobre a depressão, ansiedade, agitação, agressão, psicose, distúrbios do sono e alimentação, os quais associam-se a uma progressão mais rápida da doença.²⁰ Uma revisão recente demonstrou benefício significativo do uso de canabinoides sintéticos para agitação e agressão. Entretanto, as conclusões ainda são limitadas em virtude do tamanho amostral reduzido e curta duração dos estudos.²¹

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIFESO), sob o n.º 527/2021 e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, bem como em conformidade com os princípios adotados internacionalmente, sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados 18 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia* – Berkenhaout, 1769), da linhagem Wistar, machos, com média de idade de

três meses e peso de 300 ± 20 g, procedentes do criatório convencional de animais heterogênicos da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, Campus Quinta do Paraíso- Teresópolis, RJ.

Os animais foram mantidos em gaiolas, com lotação máxima de 4 animais/gaiola, ciclos de claro-escuro de ± 12 h, controle de temperatura (22 ± 2 °C), umidade ($50 \pm 5\%$), além de cuidados padronizados de higiene. A alimentação (Ração Nuvilab®) e água foram fornecidos *ad libitum*. O microambiente dos animais foi enriquecido com tubo para refúgio dos animais e maravalha de Pinus autoclavada.

Lote de *cannabis* medicinal

Quanto ao uso da *cannabis* medicinal, esta se encontra legalizada para fins de pesquisa através da Lei nº 8.872 de 05 de junho de 2020. Em 08 de junho de 2021, foi aprovada a PL n.º 399/15, que regulariza (exclusivamente para pessoas jurídicas), o cultivo da *Cannabis* com fins medicinais, veterinários, científicos e industriais no Brasil.

A disponibilização do lote de canabidiol (CBD) para a pesquisa (Figura 2), foi feita pela APEPI (Apoio à Pesquisa e Pacientes de Cannabis), CNPJ nº 24.436.817/0001-75.

A concentração (mg/ml) de canabidiol das amostras cedidas ao UNIFESO, foram analisadas pelo Laboratório CiATox da UNICAMP-SP. Os resultados foram expressos em percentuais. O lote, demonstrou possuir 90,4% de canabidiol.

Figura 2. Lote do CBD analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)
Figura 1. Lote do “High” CBD analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)



Fonte: CiATox- UNICAMP-SP. 2022.

Fonte: UNICAMP, 2022.

Desenho do estudo experimental

A randomização simples ocorreu por meio do editor Excel (Microsoft Corporation®, Washington D.C, EUA), sendo composto três grupos:

- I- Grupo Controle (GC, n = 6), acesso cirúrgico ao sítio da artéria carótida comum, seguido de síntese;
- II- Grupo 2VO (G2VO, n = 6), procedimento cirúrgico modificado de oclusão por ligadura de dois vasos - 2 VO (*Modified two vessel occlusion*);
- III- Grupo Canabidiol (G CBD, n = 6), procedimento cirúrgico modificado- 2 VO. Após 7 dias, seguiu-se a administração oral a cada 2 dias, de 60 mg/kg de uma solução de CBD, durante oito semanas. Nos dias de administração do CBD, os animais foram

colocados em gaiolas individuais.

Ao final do período (D63), todos os animais foram submetidos ao teste de avaliação cognitiva.

Procedimento operatório modificado de oclusão das artérias carótidas (2 VO)

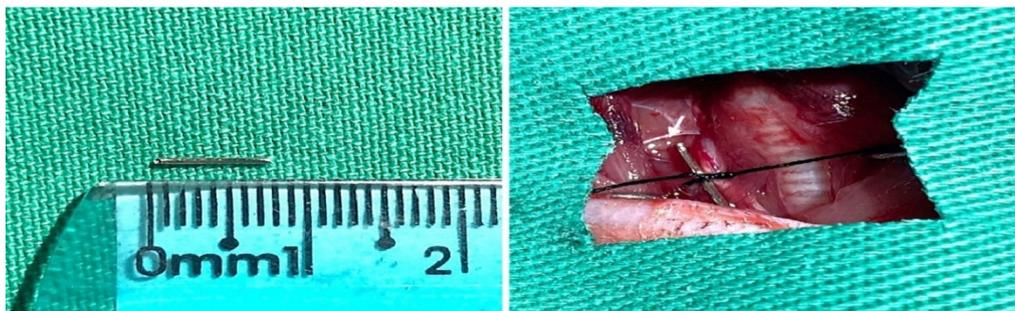
No Grupo Controle, realizou-se apenas o acesso cirúrgico ao local de oclusão, seguido de síntese cirúrgica. Já nos Grupos 2 VO e GCBD, o procedimento é descrito seguir:

Os animais foram submetidos a procedimento anestésico com solução composta por 100 mg/kg de cloridrato de cetamina a 10% (Vetaset[®]) e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina a 2% (Virbaxyl[®]), aplicada por via intraperitoneal, no quadrante abdominal inferior direito. Em seguida, realizou-se a tricotomia da região infra-hioidea, e após cuidados de assepsia e antissepsia com solução degermante de digluconato de clorexidina a 2% (Riohex[®]), foi infiltrada na pele e no tecido subcutâneo da área a ser incisada, 5 mg/kg de cloridrato de lidocaína a 2% (Lidovet[®]).

Após uma incisão cutânea longitudinal de cerca de 3 cm na região cervical ventral, com divulsão do tecido subcutâneo, e exposição dos músculos esternomastoideo e esternohioideo, o tecido muscular ao longo da linha mediana foi seccionado, e visualizado a traqueia, glândula tireoide, nervos laríngeo recorrentes e artérias carótidas comum esquerda e direita.

Procedeu-se à ligadura e oclusão total da artéria carótida comum esquerda com fio absorvível de Vicryl[™] 4-0 (Ethicon[®]), seguida da oclusão parcial da artéria contralateral (Figura 3). Ao final, procedeu-se à sutura em plano único da fáscia e da pele em pontos simples interrompidos com mononylon 3-0 (Technofio[®]).

Figura 3. Técnica operatória modificada 2VO (*Modified Two-vessel occlusion*)



Na ligadura da artéria carótida comum direita, utilizou-se um pedaço de agulha 29G com 6 mm de comprimento para causar estenose do vaso. Após a ligadura, a peça foi removida, seguindo-se a oclusão total da artéria contralateral. O procedimento causa redução gradual da perfusão sanguínea cerebral e uma menor taxa de mortalidade, quando comparada a técnica operatória de 2 VO (oclusão bilateral). Fonte: Autores.

Na ligadura da artéria carótida comum direita, utilizou-se um pedaço de agulha 29G com 6 mm de comprimento para causar estenose do vaso. Após a ligadura, a peça foi removida, e uma ligadura parcial realizada, seguindo-se à oclusão total da artéria contralateral. O procedimento causou redução gradual da perfusão sanguínea cerebral e uma menor taxa de mortalidade, quando comparada à técnica operatória de 2VO (oclusão bilateral). Fonte: Autores.

Após o procedimento cirúrgico, os animais foram alojados em sala silenciosa, com baixa luminosidade e permaneceram aquecidos por lâmpada infravermelha e colchão térmico a 37 °C, até a completa recuperação anestésica.

A analgesia pós-operatória consistiu na administração de 1 mg/kg de cloridrato de tramadol

a 2% (Cronidor[®]) por via intraperitoneal e de 30 mg/kg de ibuprofeno oral (Alivium[®]), durante cinco dias, diluído na água do bebedouro. Foi efetuada, diariamente, a inspeção e a limpeza da ferida cirúrgica.

Teste comportamental

O teste comportamental se iniciou 63 dias após a cirurgia, sendo os animais testados individualmente. Antes do início das sessões os animais foram ambientalizados na sala por 30 minutos. Todas as sessões foram registradas por câmera de vídeo com resolução de 1.280 x 720 pixels, sendo as imagens analisadas posteriormente.

Avaliação da memória de reconhecimento de objetos

A avaliação da memória de reconhecimento de objetos de curta duração utiliza o aparato de Campo Aberto (*Open-Field Test*), com dimensões de 100 x 100 cm, delimitado por quatro paredes com 50 cm de altura. O piso do aparato é dividido em 25 quadrados iguais (20 x 20 cm) marcados por linhas pretas.

Descrição do teste e interpretação

No primeiro dia, o animal é colocado no quadrado do canto posterior esquerdo do aparelho, explorando o ambiente por 5 minutos, sem a presença de qualquer objeto. Realiza-se a habituação do animal ao aparato. No segundo dia, recoloca-se o animal no aparelho, com dois objetos (objeto A e objeto B) posicionados em dois cantos adjacentes a 10 cm da parede. Conta-se o tempo que o animal explorou cada objeto durante 5 minutos. Após 1h30min, o animal volta a explorar novamente o ambiente. Outra vez é cronometrado o tempo total que o animal gastou explorando os objetos.

A memória de reconhecimento ou memória de curta duração refere-se à informação que será analisada e codificada. Essa aquisição depende da atenção, da percepção e da codificação do material a ser apreendido. No teste, um tempo final igual ou superior ao tempo de reconhecimento inicial sugere um déficit cognitivo no animal.^{22, 23}

Análise dos dados

Os resultados do teste de memória, foram expressos por média e desvio-padrão da média e comparados percentualmente.

RESULTADOS

Aos 63 dias, todos os animais realizaram o teste de memória de reconhecimento de objetos (Fig. 4). Os resultados encontram-se expressos por **média e desvio-padrão da média**, na tabela 1.

Figura 4. Teste de memória em campo aberto



O teste avalia a memória de curta duração. A demora no reconhecimento dos objetos (setas) após 1h30 min sugere déficit cognitivo. Fonte: Autores.

Tabela 1. Teste do reconhecimento de objetos

GRUPO	Tempo inicial de exploração dos objetos (seg.)	Tempo final (após 1h30min)
GC	33,5 ± 3,20	12,0 ± 4,60
G2VO	27,5 ± 2,15	25,0 ± 3,20
GCBD	21,3 ± 12,94	22,4 ± 16,76

Média ± Desvio-padrão da média. Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

A escolha do rato (*Rattus norvegicus*) como modelo de estudo, deve-se à sua boa taxa de sobrevivência, recuperação pós-operatória, resposta aos testes comportamentais, custos baixos e aceitação ética. Ademais, o rato apresenta o **círculo de Willis completo, o que permite um fluxo sanguíneo** reduzido, porém constante, após a oclusão arterial. Em contraste, a falta ou o subdesenvolvimento das artérias comunicantes posteriores, como ocorre na maioria das linhagens de camundongos (*Mus musculus*), causa isquemia grave em grande parte dos animais, levando ao acidente vascular cerebral.⁶

Quanto ao modelo escolhido de hipoperfusão cerebral, este tem sido associado ao declínio cognitivo no envelhecimento e na doença de Alzheimer. Além disso, a mimetização dessa condição patológica em ratos tem se mostrado adequada para o desvendamento das relações causais. No modelo, a interrupção moderada, porém constante, do fluxo sanguíneo cerebral regional compromete os processos de memória e contribui para o desenvolvimento e progressão da demência.⁶

Com objetivo de reduzir vieses, utilizou-se uma amostra homogênea composta por ratos Wistar hígdos, mantidos sob as mesmas condições de temperatura, iluminação, umidade, manejo alimentar e sanitário. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais.

No entanto, não houve cegamento dos pesquisadores em relação ao grupo em que estes pertenciam.

No Grupo Controle, verificou-se um tempo de reconhecimento inicial dos objetos 36,36% maior, quando comparado à segunda exposição. O resultado mostrou que o reconhecimento dos objetos foi devidamente analisado e codificado, resultando em menor atividade exploratória após 1h30min (manutenção da memória recente).

Nos animais que sofreram a isquemia sem tratamento (G2VO), o tempo de reconhecimento final foi apenas 7,40% inferior ao inicial, sugerindo **déficit na memória de curto prazo**.

Nos animais operados e tratados com CBD, o tempo de reconhecimento final foi 5,2% superior ao inicial, sugerindo da mesma forma, déficit na memória de curto prazo, e ausência de resposta terapêutica ao CBD.

Embora as conclusões acima se baseiem em comparações percentuais entre as médias obtidas dos grupos experimentais, particularmente o desvio-padrão no grupo tratado foi elevado, refletindo elevado grau de dispersão e heterogeneidade neste grupo.

Há que se considerar, que 2/6 animais apresentaram um tempo final de reconhecimento menor que o inicial, sugerindo resposta terapêutica ao uso do CBD, e que, embora o **círculo de Willis seja desenvolvido na espécie e permita a passagem de um** fluxo sanguíneo cerebral reduzido, eventuais diferenças anatômicas entre os animais, podem resultar em menor ou maior aporte sanguíneo cerebral.

A partir destes achados, cumpre-nos aventar algumas limitações do estudo: a dose terapêutica utilizada (60 mg/kg), baseou-se em dados de literatura os quais ainda carecem de maiores investigações; os dados obtidos basearam-se em apenas um único teste.

Os autores sugerem estudos com delineamento experimental mais robusto incluindo análise histológica do tecido cerebral, exames de imagem com uso de contraste e uso de biomarcadores moleculares.

CONCLUSÕES

O modelo de hipoperfusão cerebral modificado mostrou ser eficaz em induzir o déficit cognitivo nos animais operados, como atestado pelo maior tempo de reconhecimento dos objetos. Contrapondo a literatura, o modelo 2VO (oclusão bilateral da artéria carótida) resultou em elevada mortalidade.

Considerando as limitações do estudo, não foi possível obter uma conclusão inequívoca acerca dos efeitos neuroprotetores do CBD no modelo de demência associada à hipoperfusão sanguínea.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Diretoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão (DPPE)- UNIFESO

REFERÊNCIAS

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
2. Sacuiu SF. Dementias. *Handbook of clinical neurology*. 2016;138:123-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637956>.
3. César-Freitas KG, Suemoto CK, Power MC, Brucki SMD, Nitrini R. Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimers Dement* 2021. doi: 10.1002/alz.12423.
4. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol* 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02009.
5. Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innamorato N, Cuadrado AdeC, María L. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: Relevance to Alzheimer's Disease. *Mol Pharm* 2011;79(6):964-73.
6. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 2007;54(1):162-80.
7. Tristão MPL. Efeitos neuroprotetores e microcirculatórios do treinamento físico em ratos com hipoperfusão cerebral crônica e a investigação dos inibidores da fosfodiesterase sobre a função mitocondrial e estresse oxidativo em um modelo de isquemia-reperfusão do membro inferior. Tese [Doutorado]. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. 134f. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39510>
8. World Health Organization. Dementia. *Who.int*. World Health Organization: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
9. Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The Impact of Dementia on the Family. *JAMA*. 1982;248(3):333-5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/375756>
10. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. *psychrights.org*. Available from: <http://psychrights.org/drugs/FDAantipsychotics4elderlywarning.htm>
11. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
12. Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends Pharmacol Sci* 2016;37(7):594-605.
13. Silva S, Cabanelas N, Rosário V, Esteves M. Artigo de Revisão Sistema Endocanabinoide -Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão? *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2009;4(3):120-5. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-4-n%C2%BA-3-Setembro-2009-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-120-125.pdf>.
14. Ribeiro JAC. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. Tese [Doutorado]. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2014. 51p. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf.

15. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003;2(5):291–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442203003818>.
16. Solas M, Francis PT, Franco R, Ramirez MJ. CB2 receptor and amyloid pathology in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 2013;34(3):805–8.
17. Ahmed A, van der Marck M, van den Elsen G, Olde Rikkert M. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015;97(6):597–606.
18. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol* 2014;5:37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634659>.
19. Janefjord E, Mååg JLV, Harvey BS, Smid SD. Cannabinoid Effects on β Amyloid Fibril and Aggregate Formation, Neuronal and Microglial-Activated Neurotoxicity In Vitro. *Cell Mol Neurobiol* 2013;34(1):31–42.
20. The Cache County Study on Memory in Aging: Factors affecting risk of Alzheimer's disease and its progression after onset. *Int Rev Psychiatry* 2013. Available from: <https://doi.org/10.3109%2F09540261.2013.849663>.
21. Liu CS, Chau SA, Ruthirakuhan M, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the Treatment of Agitation and Aggression in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* 2015;29(8):615–23.
22. de Lima MNM, Laranja DC, Caldana F, Bromberg E, Roesler R, Schröder N. Reversal of age-related deficits in object recognition memory in rats with 1 deprenyl. *Exp Gerontol* 2005;40(6):506–11.
23. Vianna MR, Izquierdo L a, Barros DM, Walz R, Medina JH, Izquierdo I. Short and long-term memory: differential involvement of neurotransmitter systems and signal transduction cascades. *An Acad Bras Cienc* 2000;72:353–64.

ANÁLISE DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NEONATAL PRECOCE

ANALYSIS OF THE MAIN RISK FACTORS FOR EARLY NEONATAL MORTALITY

Sophia T. Hirata¹; Simone Rodrigues²

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 mortalidade neonatal precoce estima a taxa de óbito em recém-nascidos (RN) nos primeiros 6 dias de vida. A maioria desses óbitos é por causa evitável e o risco está relacionado a fatores sócio-econômicos, ao período gestacional e às intercorrências no parto. **Objetivos:** Analisar os principais fatores de risco para a mortalidade neonatal precoce. **Métodos:** Compreende um estudo descritivo e retrospectivo, com base em dados obtidos na plataforma DATASUS do Ministério da Saúde, levando-se em consideração os anos de 2015 a 2020. **Resultados:** Foi obtido que 75,15% dos óbitos nos primeiros 6 dias de vida são por causas evitáveis. A prematuridade é a principal causa de óbito neonatal precoce, chegando a atingir 91,31% dos RN abaixo de 22 semanas. A prematuridade também está relacionada ao baixo peso, sendo maior o risco de mortalidade nos de extremo baixo peso (EBPN), principalmente os com menos de 500 gramas ao nascer, com 43,69% desses RNs evoluindo a óbito. A gestação múltipla também se enquadra como risco, aumentando conforme o número de fetos na gestação e atingindo marca de 8,53% de óbito nos RNs de gestação tripla ou mais. **Conclusão:** Os dados mostraram que grande parte dos óbitos nos primeiros 6 dias foram por causas evitáveis, seja através da atenção ao RN durante a gestação, parto ou durante os primeiros dias de vida extra-uterina. Além disso, notou-se que os principais grupos de risco foram os prematuros extremos e os de EBPN, que irão necessitar de medidas eficazes de reanimação neonatal oportuna.

Descritores: Recém-nascido; Mortalidade Infantil; Neonatologia.

ABSTRACT

Introduction: Early neonatal mortality estimates the rate of death in newborns (NB) in the first 6 days of life. Most deaths are due to preventable causes and the risk is related to socioeconomic factors, the gestational period and complications during childbirth. **Aims:** Analyze the main risk factors for early neonatal mortality. **Methods:** Comprises a descriptive and retrospective study, based on data obtained from the DATASUS, from Health Ministry, taking into consideration the years 2015 to 2020. **Results:** It was found that 75.15% of deaths in the first 6 days of life are from preventable causes. Prematurity is the main cause of early neonatal death, reaching 91.31% of newborns younger than 22 weeks. Prematurity is also related to low weight, with a higher risk of mortality in extremely low birth weight (ELBW), especially those weighing less than 500 grams at birth, with 43.69% of these NBs dying. Multiple pregnancies are also classified as a risk, increasing

according to the number of fetus in the pregnancy and reaching the mark of 8.53% of deaths in NBs with triple pregnancies or more. **Conclusion:** The data showed that most of the deaths in the first 6 days were due to preventable causes, either through care for the NB during pregnancy, delivery or during the first days of extra-uterine life. In addition, it was noted that the main risk groups were extremely premature and ELBW infants, who will need effective measures of neonatal resuscitation.

Keywords: Newborn; Infant Mortality; Neonatology.

INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil estima o risco de morte entre os nascidos vivos durante o primeiro ano de vida. O controle dessa taxa é um desafio de Saúde Pública em diversos países e, inclusive, fez parte das Metas do Desenvolvimento do Milênio, um conjunto de 8 metas que deveriam ser alcançadas até 2015 para melhorar a qualidade e expectativa de vida, assumido pelos países integrantes da ONU, como o caso do Brasil. Porém, apesar do declínio geral da mortalidade infantil, observado no país, o componente neonatal persiste preocupante, uma vez que não sofreu alterações significativas nas últimas décadas, principalmente quando analisado o neonatal precoce¹.

Tendo em vista que a taxa de mortalidade infantil (TMI) vem sofrendo queda de modo geral, enquanto a fração neonatal não sofreu grandes alterações, fica claro que o maior risco de mortalidade está concentrado nesse período. Dito isso, é imperioso mencionar que a mortalidade neonatal estima os óbitos ocorridos entre zero a vinte e oito dias de vida e está mais relacionada ao período de transição e adaptação do meio intra para o extra-uterino². Nesse viés, é ideal entender, ainda, que a mortalidade neonatal pode ser dividida em precoce e tardia e está interligada a diversos fatores associados à qualidade do pré-natal, o período gestacional, parto, assistência ao neonato e puerpério, que em sua maioria, são evitáveis^{1,3}.

A mortalidade neonatal precoce é definida como o óbito em recém-nascidos (RN) nos primeiros seis dias de vida⁴ e reflete os aspectos socioeconômicos da família, a capacidade de acesso a serviços de saúde e fatores especificamente relacionados à gestação, como baixo peso ao nascer, prematuridade e os problemas e intercorrências no momento do parto⁵. Cabe mencionar que o Ministério da Saúde considera pré-termo aquele neonato com idade gestacional (IG) menor que 37 semanas, ou seja, até 36 semanas e 6 dias, e Baixo Peso ao Nascer (BPN) aqueles nascidos com menos de 2.500g, independente da IG, sendo esses indicativos os principais, quando se trata de mortalidade neonatal precoce.

Dessa forma, fica evidente que o levantamento de dados relacionados à mortalidade neonatal, principalmente a precoce, é uma medida de saúde pública que pode auxiliar o controle de fatores de risco evitáveis. Assim sendo, esse trabalho busca analisar especificamente os fatores de risco mais associados à mortalidade neonatal precoce, de modo a melhor reconhecê-los e auxiliar no controle da mortalidade infantil.

OBJETIVOS

Primário:

Analisar os principais fatores de risco para a mortalidade neonatal precoce.

Secundários:

Comparar a taxa de nascidos vivos com a taxa de RN que evoluíram com óbito nos primeiros 6 dias de vida dentro dos principais fatores de risco levantados.

Correlacionar resultados obtidos na busca pela plataforma com a discussão acerca da assistência ao RN de alto risco.

MÉTODOS

Compreende um estudo descritivo e retrospectivo, com base em dados obtidos na plataforma DATASUS do Ministério da Saúde, levando-se em consideração os anos de 2015 a 2020. Para complementar o estudo, foi realizada uma revisão de literatura de caráter exploratório e qualitativo, utilizando os descritores “Neonatal”; “Mortality”; “Risk Factors”. As pesquisas para referências e arquivos incluídos neste projeto foram realizadas nas bibliotecas eletrônicas PubMed, ScienceDirect, Scielo, DataSUS e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), na base de dados da MEDLINE e LILAC, nos quais foram selecionados um total de 15 artigos pertinentes ao tema, incluindo produções escritas em português e inglês, dos anos de 2007 a 2022, 1 manual do Ministério da Saúde, 2 diretrizes da Sociedade Brasileira de Pediatria e 1 guia da BVS.

Coleta de dados:

Foram coletados os dados da plataforma DATASUS, utilizando-se como base de pesquisa “Mortalidade - desde 1996 pela CID-10”, com o refinamento “óbitos infantis”, e “Nascidos vivos - desde 1994”, com o refinamento “nascidos vivos”. Na busca por óbitos infantis, foi delimitada a busca por faixa etária, considerando-se 0-6 dias, e óbitos por ocorrência, utilizando os seguintes parâmetros para avaliação: “Duração da gestação”; “Peso ao nascer”; “Tipo gravidez”; “Idade mãe”; “Sexo”; “Causas evitáveis - 0 a 4 anos”. Já na busca por nascidos vivos, foi delimitado nascimento por ocorrência e utilizados os parâmetros: “Duração da gestação”; “Peso ao nascer”; “Tipo gravidez”; “Idade mãe”; “Sexo”.

Para elaborar os resultados, foi-se considerado o total de ambos os parâmetros, descartando-se o valor obtido em “ignorado” nas pesquisas. Uma vez obtidos os resultados, foi realizada a comparação por meio do cálculo de porcentagem manualmente através da plataforma Excel.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Para a discussão acerca da mortalidade neonatal precoce, é preciso entender sobre seus principais fatores de risco. Recentemente, os estudos sobre estes aumentaram, devido à melhora no acesso e obtenção de dados nos sistemas de informação de mortalidade e nascidos vivos⁵, do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC).

Dos fatores de risco, existem os que estão mais relacionados à qualidade de assistência à gestação e ao RN e os que refletem os aspectos socioeconômicos da família, a capacidade de aces-

so a serviços de saúde e a escolaridade.⁵ Essa rede de fatores é complexa e envolve todo o contexto das características biológicas, da atenção à saúde e do aspecto social.

Os dados foram separados por estarem intimamente relacionados à incidência de mortalidade neonatal precoce, nos seguintes grupos de estudo: (1) óbitos por causas evitáveis; (2) óbitos por idade gestacional; (3) óbito por peso ao nascimento; (4) óbito por tipo de gestação.

Na busca pela plataforma DATASUS, obteve-se os dados descritos a seguir, tendo-se em vista o número de nascidos vivos entre 2015-2020, um total 17.323.211 RN, e o número de pacientes que evoluíram a óbito entre zero e seis dias, que foram 112.858 RN.

Causas Evitáveis, com foco na atenção ao recém-nascido:

As causas de morte evitáveis são aquelas capazes de ser reduzidas por ações dos serviços de saúde. Essas causas devem ser muito bem exploradas e revisadas para a melhoria da prática de atenção à saúde.⁶

Grande parte das causas de óbitos neonatais poderiam ser evitadas através do acesso amplo às consultas de pré-natal, um parto adequado e puerpério de qualidade.

O DATASUS define as causas evitáveis nos menores de 4 anos sendo: reduzíveis pelas ações de imunização; reduzíveis por adequada atenção à mulher na gestação; reduzíveis por adequada atenção à mulher no parto; reduzíveis pela atenção adequada ao recém-nascido; reduzíveis por ações diagnóstico e tratamento adequados; reduzíveis por ações de promoção à saúde vinculadas a ações de atenção.^{1,7} Para fins de elaboração do trabalho, foi descartada as causas mal definidas e as demais causas.

Assim, foi refinado na plataforma a pesquisa de faixa etária em “óbitos de 0 - 6 dias” por causas evitáveis, respeitando-se a divisão no quadro 1, a seguir:

Quadro 1: Mortalidade neonatal precoce por causas evitáveis

Causas Evitáveis	Óbito 0 - 6 dias
Reduzíveis pelas ações de imunização	8
Reduzíveis pela atenção à mulher na gestação	44.327
Reduzíveis pela atenção à mulher no parto	17.448
Reduzíveis pela atenção ao recém-nascido	22.099
Reduzíveis por ações diagnóstico e tratamento adequados	183
Reduzíveis por ações de promoção à saúde vinculada a ações de atenção.	756
Total	84.821

Fonte: DATASUS.

A partir dos dados acima, pode-se inferir que os óbitos reduzíveis pela atenção ao recém-nascido ocupam o segundo lugar dentre os óbitos por causas evitáveis, sendo responsável por 26,05% dessas mortes. Além disso, as causas evitáveis correspondem a 75,15% dos óbitos nos primeiros seis dias de vida.

O entendimento dessas causas possibilita a monitorização da atenção à saúde da mulher e do RN, sendo essencial para o planejamento e gestão de intervenções no âmbito assistencial,

aprimorando a promoção à saúde.

Das mortes reduzíveis pela atenção ao RN, tem-se: transtornos respiratórios específicos do período neonatal; infecções específicas do período neonatal, exceto a síndrome da rubéola congênita e hepatite viral congênita; hemorragia neonatal, exceto intracraniana não-traumática; outras icterícias neonatais; transtornos endócrinos e metabólicos transitórios específicos do feto e do recém-nascido; outros transtornos hematológicos do feto e do recém-nascido; transtornos do aparelho digestivo do feto ou do recém-nascido, exceto enterocolite necrotizante; afecções que comprometem o tegumento e a regulação térmica do feto e do recém-nascido; outros transtornos originados no período perinatal.⁷

A redução de causas de morte evitáveis pode ser realizada através da vigilância ativa ao RN, que é uma postura a ser adquirida em situações de pacientes de maior vulnerabilidade. Esta começa desde o pré-natal, iniciado em momento oportuno, buscando identificar gestações de alto risco, como as multifetais e os desvios de crescimento fetal. Se estende pelo parto e os cuidados iniciais, por meio da identificação precoce de crianças com necessidade de reanimação neonatal, como aquelas com IG menor que 28 semanas, BPN, baixos valores de APGAR e risco de asfixia. E termina com os cuidados pós-alta hospitalar, com seguimento associado de atenção especializada e atenção básica.

Frente a essa demanda de redução da mortalidade por causas evitáveis, a Portaria n.º 1.130 do Ministério da Saúde, em 2015, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral à Criança (PNAISC), que tem como objetivo promover a saúde integral à criança. Nesta, para reduzir as taxas de morte prematura, foi estabelecida a atenção qualificada à gestação, parto, nascimento e ao RN, por meio da capacitação de profissionais para prevenção de asfixia neonatal, atenção humanizada ao prematuro e de BPN, estimulação aleitamento materno e qualificação da atenção neonatal na rede de saúde (Unidades Neonatais).⁸

Idade Gestacional

A prematuridade é a principal causa de óbito precoce nos neonatos em todo o país.⁹ Tendo isso em vista, a incidência de mortalidade neonatal precoce quanto à Idade Gestacional, foi analisada uma comparação entre o número de nascidos vivos e o número de RN que evoluíram com óbito nos primeiros 6 dias de vida (Quadro 2).

Quadro 2: Mortalidade neonatal precoce por idade gestacional

Idade Gestacional	Nascidos Vivos	Óbito 0 - 6 dias
< 22 semanas	8.624	7.875
22 a 27 semanas	85.684	35.299
28 a 31 semanas	175.470	16.979
32 a 36 semanas	1.642.277	18.311
37 a 41 semanas	14.670.525	23.200
> 42 semanas	442.702	603

Fonte: DATASUS.

Através desses resultados, efetuou-se divisão entre o número de pacientes que evoluíram

com mortalidade neonatal precoce pelo número de nascidos vivos correspondente àquela IG, obtendo as seguintes porcentagens: nos nascidos com menos de 22 semanas, 91,31% evoluíram ao óbito; de 22 a 27 semanas, 41,20%; de 28 a 31 semanas, 9,68%; de 32 a 36 semanas 1,11%; de 37 a 41 semanas, 0,16%; e nos nascidos com mais de 42 semanas, 0,14%.

A partir desses dados, é perceptível que quanto maior o número de semanas de vida intrauterina, menor o risco de evolução para óbito, estabelecendo-se uma relação inversamente proporcional entre as duas vertentes. Desta forma, a população que detém a maior porcentagem de óbito, são os prematuros extremos, ou seja, os nascidos com menos de 28 semanas de vida, com destaque para os inferiores a 22 semanas. Assim, percebe-se que cerca de 9 a cada 10 recém-nascidos com menos de 22 semanas de gestação, irão evoluir com óbito. Seguindo essa lógica, percebe-se que a população que apresenta menor chance de evoluir com óbito são os RN a termo (37 a 41 semanas) e os pós-termo (> 42 semanas).

É sabido que a maioria dos RNs com menos de 34 semanas irão necessitar das manobras de reanimação avançadas, uma vez que são mais imaturos anatômica e fisiologicamente. Estes indivíduos tendem a perder calor mais facilmente e ter dificuldades para estabelecer incursão respiratória efetiva, com imaturidade estrutural, do sistema surfactante e do controle central do ritmo.¹⁰ Nesse sentido, é imperioso evitar perda de calor do RN para o meio externo, com controle da temperatura da sala de parto entre 23-25 °C e colocação de saco plástico transparente e touca dupla, além de assegurar as vias aéreas pérvias, com uso de Ventilação com Pressão Positiva (VPP) e, se necessário, a intubação com massagem cardíaca e aplicação de adrenalina. Dessa maneira, a assistência no momento do parto por um pediatra, de preferência neonatologista, é imperiosa para o controle de causas de mortalidade reduzíveis por adequada atenção ao RN, devendo-se objetivar o equilíbrio entre quando se deve aplicar os passos da reanimação para evitar imprudências.

Peso ao Nascimento

Com o objetivo de estabelecer a relação entre o peso ao nascer e a mortalidade neonatal precoce, foram extraídos os seguintes dados do DATASUS, postos na tabela a seguir, e então calculada a incidência de um nascido vivo evoluir ao óbito nos primeiros 6 dias (Quadro 3).

Quadro 3: Mortalidade neonatal precoce por peso ao nascer

Peso ao Nascimento:	Nascidos Vivos	Óbito 0 - 6 dias
< 500 gramas	23.927	10.454
500 a 999 gramas	84.943	35.304
1.000 a 1.499 gramas	131.490	12.821
1.500 a 2.499 gramas	1.237.759	19.718
2.500 a 2.999 gramas	3.905.093	10.297
3.000 a 3.999 gramas	11.033.808	13.855
> 4000 gramas	900.670	1.659

Fonte: DATASUS.

Sendo assim, foram obtidas as seguintes porcentagens da relação óbito/nascidos vivos:

dos nascidos com < 500 g, 43,69% morreram nos primeiros 6 dias; dos nascidos com 500 a 999 gramas, 41,56%; de 1.000 a 1.499 gramas, 9,75%; dos nascidos com 1.500 a 2.499 gramas, 1,59%; aqueles com 2.500 a 2.999 gramas, 0,26%; 3.000 a 3.999 gramas, 0,13%; > 4.000 gramas, 0,18%.

Como supramencionado, o RN com baixo peso ao nascer (BPN) é aquele que nasce com menos de 2.500 gramas. Dentro dessa categoria, destaca-se os de muito baixo peso ao nascer (MBPN), que são aqueles com menos 1.500 g ao nascer, e os de extremo baixo peso (EBPN), ou seja, os nascidos com menos de 1.000 g.

Por meio desses dados, pode-se perceber que a maior incidência de mortalidade neonatal precoce, quando avaliado o parâmetro de peso ao nascer, são os dos EBPN, principalmente aqueles com < 500 gramas ao nascer.

O BPN engloba os RN com restrição de crescimento intrauterino e aqueles nascidos prematuramente¹¹. Essa população deve ser bem acompanhada, desde o parto e por todo o período neonatal, devido a fragilidade e imaturidade dos sistemas. Frente a alta incidência de mortalidade nesse grupo, o Método Canguru surgiu como uma política nacional de saúde que integra ações voltadas para a qualificação do cuidado ao RN de baixo peso e prematuro¹².

Os RN de baixo peso e os prematuros apresentam mais dificuldade de estabelecimento do controle de temperatura corporal e deve-se prevenir a perda de calor desses pacientes para o ambiente. Essa prevenção se inicia na sala de parto e se estende por todo o período de internação. O Método Canguru promove o contato pele-a-pele através da posição “canguru”, obtendo-se a estabilização da temperatura corporal semelhante a uma incubadora, além de estimular o aleitamento materno, que muitos dos RN prematuros e de BPN podem ter dificuldade na sucção, diminuir o estresse e o tempo de internação.¹²

Tipo de Gestação

As gestações múltiplas entram como fator de risco para a mortalidade neonatal precoce porque uma alta proporção dos gemelares nascem prematuros e de baixo peso (Quadro 4).¹¹

Quadro 4: Mortalidade neonatal precoce por tipo de gestação

Tipo de Gestação	Nascidos Vivos	Óbito 0 - 6 dias
Única	16.931.501	95.664
Dupla	359.404	11.175
Tripla ou mais	8.577	732

Fonte: DATASUS.

Tendo observado os dados acima, pode-se calcular a porcentagem de RN que evoluem ao óbito nos primeiros seis dias, por meio da divisão destes pelo total de nascidos vivos. Assim, 0,57% dos nascidos de gestação única irão de óbito, comparado a 3,11% dos nascidos de gestação dupla e 8,53% dos de gestação tripla ou mais.

Logo, a gestação multifetal também se enquadra como fator de risco para a mortalidade neonatal precoce, uma vez que a incidência de morte nos primeiros seis dias de pacientes nascidos de uma gestação única é significativamente menor que os de gestação dupla e tripla, podendo-se

notar também a diferença entre os dois últimos, mostrando-nos que o risco aumenta quanto mais fetos houver naquela gestação.

CONCLUSÃO

O foco deste trabalho foi abordar os principais fatores de risco para mortalidade neonatal precoce, de forma a auxiliar os profissionais de saúde a atuarem efetivamente na vigilância destes pacientes. Os dados mostraram que grande parte dos óbitos nos primeiros 6 dias foram por causas evitáveis, seja através da atenção ao RN durante a gestação, parto ou durante os primeiros dias de vida extra-uterina. Além disso, notou-se que os principais grupos de risco foram os prematuros extremos e os de EBPN, que irão necessitar de medidas eficazes de reanimação neonatal oportuna.

Assim, nota-se que o Brasil vem avançando na redução da mortalidade infantil, mas ainda é preciso um grande esforço para obter resultados satisfatórios nos parâmetros de mortalidade neonatal precoce.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. 2ª ed. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_obito_infantil_fetal_2ed.pdf.
2. Teixeira GA, Costa FM de L, Mata M de S, Carvalho JBL de, Souza NL de, Silva RAR da. Fatores de risco para a mortalidade neonatal na primeira semana de vida. Rev Pesqui (Univ Fed Estado Rio J, Online). 2016;4036–46. doi: 10.9789/2175-5361.2016.v8i1.4036-4046.
3. Veloso FCS, Kassir L de ML, Oliveira MJC, Lima THB de, Bueno NB, Gurgel RQ, et al. Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Jornal de Pediatria (Versão em Português) [Internet]. 2019 Sep 1;95(5):519–30. doi: 10.1016/j.jped.2018.12.014.
4. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa. – 2. ed. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349. 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/apresent.pdf>.
5. Schoeps D, Almeida MF de, Alencar GP, França Jr. I, Novaes HMD, Siqueira AAF de, et al. Fatores de risco para mortalidade neonatal precoce. Revista de Saúde Pública. 2007 Dec 1;41:1013–22. doi: 10.1590/s0034-89102007000600017.
6. Para E, Carvalho Malta D, Sardinha L, Lansky S, Do M, Fundação C, et al. Atualização da lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema Único de Saúde do Brasil. 2010.
7. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Óbitos por causas evitáveis 0 a 4 anos Notas Técnicas. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Obitos_Evitaveis_0_a_4_anos.pdf.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.130 de 5 de agosto de 2015. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) no âmbito do Sistema Único de Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1130_05_08_2015.html

9. Gaíva MAM, Fujimori E, Sato APS. Mortalidade neonatal: análise das causas evitáveis. *Revista Enfermagem UERJ*. 2015 Maio 19;23(2). doi: DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.5794>.
10. Guinsburg R, Almeida MFB; Coordenadores Estaduais e Grupo Executivo PRN-SBP; Conselho Científico Departamento Neonatologia SBP. Reanimação do recém-nascido <34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2022. doi: 10.25060/PRN-SBP-2022-1.
11. Zacharias N. Perinatal Mortality. Up To Date. 2022. Availabe from: <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-mortality/prin>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao recém-nascido : Método Canguru : manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 340 p. : il. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_canguru_diretrizes_cuidado_revisada.pdf.
13. Almeida MFB, Guinsburg R; Coordenadores Estaduais e Grupo Executivo PRN-SBP; Conselho Científico Departamento Neonatologia SBP. Reanimação do recém-nascido ≥34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2022. doi: 10.25060/PRN-SBP-2022-2.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido : guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
15. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015 Jan 31;385(9966):430-40. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
16. Prezotto KH, Oliveira RR de, Pelloso SM, Fernandes CAM. Trend of preventable neonatal mortality in the States of Brazil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Oct 26];21(1):291–9. doi: 10.1590/1806-93042021000100015.
17. Hug L, Alexander M, You D, Alkema L; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jun;7(6):e710-e720. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30163-9.
18. Bernardino FBS, Gonçalves TM, Pereira TID, Xavier JS, Freitas BHBM de, Gaíva MAM. Tendência da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022 Feb;27(2):567–78. doi: 10.1590/1413-81232022272.41192020.
19. WHO Immediate KMC Study Group. Immediate “Kangaroo Mother Care” and Survival of Infants with Low Birth Weight. *N Engl J Med* 2021 May 27; 384:2028-38. doi: 10.1056/NEJMoa2026486.

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL NA FACE: RELATO DE CASO

MERKEL CELL CARCINOMA IN FACE: CASE REPORT

Rodrigo R. Frizzera¹; Leandro de O. Costa²; Leonardo L. Lobato³

¹Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO; ³Médico Oncologista Clínico.

RESUMO

Introdução: Carcinoma de Células de Merkel (CCM) é uma rara neoplasia cutânea que tem maior incidência em indivíduos de idade avançada de origem caucasiana. É um tumor único e indolor que está relacionado a exposição solar e acomete, principalmente, cabeça, pescoço e membros. O diagnóstico é feito clinicamente, avaliando a lesão e suas características e também, através de exames de imagem para avaliação do tumor e de possíveis sítios de metástase, sendo que o esquema terapêutico mais utilizado é a excisão do tumor com radioterapia adjuvante.

Objetivo: Descrever o caso de uma paciente com diagnóstico de carcinoma de células de merkel em região intranasal. **Métodos:** O método utilizado para realização do presente artigo foi relato de caso. Foram revisados artigos científicos sobre o tema proposto de fontes especializadas, como PubMed e SciELO, para auxiliar no artigo. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ao qual se vinculam os autores (CAAE: 62451122.5.0000.5247) **Relato de Caso:** Paciente sexo feminino, 69 anos, com diagnóstico de CCM sendo escolhido como conduta terapêutica, QT neoadjuvante devido aos linfonodos cervicais acometidos, seguido de excisão cirurgia do tumor e por fim, RT adjuvante. **Conclusões:** O CCM é uma rara neoplasia, sendo extremamente importante o seu rápido diagnóstico para poder definir a melhor conduta terapêutica, visto que, é um tumor de crescimento rápido com risco de metástase para linfonodos de drenagem ou órgãos distantes, como fígado, osso, pâncreas e pulmão.

Descritores: Carcinoma de Células de Merkel; Tumor; Diagnóstico; Relato de caso.

ABSTRACT

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous neoplasm. The MCC incidence is most common in older people who have a caucasian origin. It is a solitary and painless tumor related to sun exposure and affects the head, neck and limbs. The diagnosis is clinical, analyzing the tumor and then characteristics and also, through imaging exam to evaluate the tumor and possible metastatic disease. The most used therapeutic regimen is the excision of the tumor with adjuvant radiotherapy. **Objective:** To describe the case of a patient diagnosed with merkel cell carcinoma in the intranasal region. **Methods:** The method used for this article was a case report. Scientific articles on the proposed theme from specialized sources, such as PubMed and SciELO, were reviewed to assist in this article. All procedures were approved by the Research Ethics

Committee (CEP) of the institution to which the authors are linked (CAAE: 62451122.5.0000.5247).

Case report: Female patient, 69 years old, with a diagnosis of MCC was chosen as therapeutic management, neoadjuvant QT due to the affected cervical lymph nodes, followed by surgical excision of the tumor and finally, adjuvant RT. **Conclusions:** MCC is a rare neoplasm, and the early diagnosis is essential to define the best therapeutic approach because it is a fastly growing tumor with a risk of metastasis to lymph nodes or distant organs thus liver, bone, pancreas and lung.

Keywords: Merkel cell carcinoma; Tumor; Diagnosis; Case report.

INTRODUÇÃO

O presente artigo tem como tema, carcinoma de células de merkel em um relato de caso, discutindo adiante, a conduta realizada nessa paciente de acordo com as diretrizes oncológicas. Há todo um protocolo seguido, iniciando com anamnese, exame físico, exames diagnósticos e posteriormente, o esquema terapêutico ideal para o tratamento.

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma neoplasia cutânea rara e agressiva de origem neuroendócrina. Os fatores de risco para desenvolver CCM são pessoas com idade avançada com histórico de exposição solar significativa e imunossupressão. A prevalência para desenvolvimento deste carcinoma é de 62% das vezes em homens e 38% das vezes em mulheres; 95% de todos os pacientes afetados têm pele clara e mais de 75% têm mais de 65 anos¹. A neoplasia não tem origem confirmada, mas acredita-se que é devido mutação nas células de merkel, que são células mecanorreceptoras na epiderme².

O CCM se desenvolve como uma lesão eritematosa de crescimento rápido na camada dérmica da pele. Geralmente se apresenta de maneira única e assintomática sendo localizada em áreas expostas ao sol, como cabeça, pescoço e extremidade³. O diagnóstico histopatológico é realizado com o auxílio de biópsia por punção ou uma biópsia excisional de uma lesão cutânea suspeita com margens estreitas é preferível à biópsia por raspagem. Para complementar, realizar uma anamnese completa e exame físico da cabeça e pescoço, incluindo palpação das regiões dos linfonodos parotídeos, occipitais e cervicais, devem ser realizados para investigar clinicamente algum acometimento de cadeias linfonodais superficiais⁴. O tratamento recomendado depende do estágio da doença, da localização do tumor e das comorbidades do paciente podendo ser tratados por meio de quimioterapia, radioterapia ou cirurgicamente⁵.

O carcinoma de células de merkel é um tumor de raro diagnóstico no hemisfério sul, sendo de extrema importância o conhecimento dos achados clínicos e laboratoriais para um diagnóstico precoce, a fim de obter um bom prognóstico para o paciente acometido pelo CCM. O seguinte artigo é um relato de caso de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com carcinoma de células de merkel em face, sendo realizado o diagnóstico e o tratamento do tumor.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Descrever o caso de uma paciente com diagnóstico de carcinoma de células de merkel em região intranasal.

Objetivos secundários

Compreender o carcinoma de células de merkel;

Discutir o melhor esquema terapêutico junto com a clínica apresentado pelo paciente;

Segmentar a importância do seguimento oncológico.

MÉTODOS

O método utilizado para realização do presente artigo é relato de caso, na qual foi analisado o prontuário de uma paciente de 69 anos com o diagnóstico de carcinoma de células de merkel na região nasal que reside na região sudeste, em um local com grande incidência de luz solar e tendo como acompanhamento oncológico, consultas médicas de dezembro/2020 à Fevereiro/2022. A paciente segue em follow-up oncológico.

Foram revisados artigos científicos sobre o tema proposto de fontes especializadas, como PubMed e SciELO, para embasamento teórico na escrita do artigo científico. Os critérios de inclusão foram artigos científicos sobre o carcinoma de células de merkel com publicação a partir de 2010. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ao qual se vinculam os autores (CAAE: 62451122.5.0000.5247)

RELATO DO CASO

Paciente MZMT, 69 anos, do sexo feminino, foi encaminhada ao ambulatório de oncologia em 21/01/2021 por apresentar nódulo em ponta nasal. Refere histórico de ressecção de carcinoma basocelular em 2005. Paciente portadora de diabetes mellitus tipo II e HAS em tratamento contínuo, nega alergias, relata histórico de cirurgias prévias, quatro cesarianas, apendicite e síndrome do túnel do carpo. Nega etilismo e tabagismo. Refere histórico de câncer de estômago em Tio materno. Ao exame físico, hipercromia de nariz com edema intranasal e adenomegalia palpáveis bilateralmente em cervical.

Previamente ao encaminhamento a este ambulatório especializado, foi solicitado em dezembro/2020 exames para avaliação do nódulo presente e possíveis acometimentos sistêmicos. A TC de seios da face evidenciou espessamento nodular com densidade de partes moles e calcificação no interior do meato nasal direito, TC de pescoço com glândulas submandibulares heterogêneas que pode representar alterações inflamatórias crônicas, linfonodomegalias nos níveis IB, indeterminadas e tecido heterogêneo na fossa nasal direita e meato superior, de caráter inespecífico. RM de pescoço com nódulo heterogêneo no vestíbulo nasal direito e linfonodomegalias bilaterais medindo aproximadamente 2.1cm a esquerda, 1.8cm a direita e alterações de subcutâneo medindo 2.6cm. TC tórax, TC de abdome e pelve sem sinais de lesões expansivas.

O laudo histopatológico (28/12/2020) relatou neoplasia intranasal pouco diferenciada

infiltrativa em mucosa escamosa e presença de áreas de necrose e de infiltração de cartilagem. O exame imuno-histoquímico (05/01/2021) evidenciou aspectos histológicos de carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado infiltrativo em mucosa escamosa com marcados expressos, como AE1/AE3 positiva em padrão “dot”, Cromogranina A positiva focal, Sinaptofisina positiva, Citoqueratina 20 positiva focal em padrão “dot” e Ki-67 positiva em 90% das células sendo evidenciado possibilidade de carcinoma de célula de merkel.

Por conta de extenso acometimento linfonodal aos exames, a conduta escolhida para a paciente foi QT neoadjuvante + tratamento cirúrgico + RT adjuvante e a drenagem linfonodal cervical a direita dos níveis I, II e III. Casos de carcinoma de Merkel com primário desconhecido devem ser tratados de maneira semelhante aos EC III.

Inicialmente, realizou-se o tratamento neoadjuvante (quimioterapia) com início em 27/01/2021 previamente ao tratamento cirúrgico. Foi realizado o protocolo Carboplatina AUC5 + Etoposídeo [100MG/M²] com Carboplatina AUC5 no Dia 1 e Etoposídeo do Dia 1 ao Dia 3 a cada 3 semanas por 4 ciclos com término em 29/03/2021. Paciente foi acompanhada durante a quimioterapia neoadjuvante sem queixas algícas, sem intercorrências e bem clinicamente.

A consulta do dia 05/03/2021, exame físico com melhora importante da hipercromia e resolução do edema intranasal, sem adenomegalia cervicais bilaterais palpáveis. Foi solicitado RM de crânio, RM de pescoço, TC de face, TC de tórax e abdome total para estadiamento e tratamento cirúrgico. RM de pescoço evidenciou resolução do nódulo do vestíbulo nasal direito e linfonodomegalia cervical presente direito com 1.6cm e a TC de seios paranasais com lesão tumoral na aba do nariz superior do lado direito medindo 1.4cm, ademais, sem alterações em relação aos exames prévios. Os exames laboratoriais sem alterações significativas para alteração clínica.

Ao ser avaliado os exames solicitados e após ao tratamento neoadjuvante (quimioterapia), o próximo passo da conduta na consulta (19/04/2021) foi a indicação de exérese de lesão nasal + retalho médio + ECSOH direito e realizada em 21/04/2021. À avaliação de pós-operatório (07/05/2021), esvaziamento cervical direito com um (1) linfonodo em trinta e seis (36) examinados que apresentou comprometimento por carcinoma metastático medindo 10mm sem extensão extranodal. Ao laudo histopatológico, biopsia excisional da pele de ponta nasal sem resíduos de neoplasia residual. Paciente submetida a radioterapia para finalizar o esquema terapêutico previamente discutido, sendo realizado no período entre 15/07/2021 a 20/08/2021 tendo recebido dose de 4500 cGy em 25 frações de 180 cGy na região nasal e drenagem cervical bilateral, ao termino da radioterapia, paciente apresentou lesão actínica importante, porém, durante o período, sem queixas algícas e com boa resposta clínica.

Após o término do esquema terapêutico foram realizados exames para seguimento oncológico da paciente, como TC do abdome e pelve sem alterações significativas em relação ao exame anterior; TC dos seios paranasais evidenciando discreto espessamento da mucosa de revestimento dos seios maxilares e células etmoidais que oblitera o infundíbulo etmoidal direito com sinais de ressecção da concha media direita e ausência de lesões expansivas nas fossas nasais.

Há calcificação nodular medindo 8mm na tonsila palatina esquerda de provável natureza

inflamatória residual. TC do pescoço com ausência de linfonomegalias, ausência de glândula submandibular direita (estado pós cirúrgico), há sinais de esvaziamento ganglionar adjacente. Sem evidências de lesões expansivas. Paciente continuará com follow-up oncológico após o tratamento do carcinoma.

DISCUSSÃO

O Carcinoma de células de merkel (CCM) foi descoberto em 1972. Já em 1978, após estudos, Tang e Toker identificaram grânulos com núcleo denso no citoplasma de células tumorais, só encontrados nas células de Merkel na pele, portanto, a hipótese principal é que o tumor se origina nas células de merkel devido a essa característica encontrada⁶.

É um tumor cutâneo raro e tem origem neuroendócrina de rápido crescimento. Acomete geralmente a população mais idosa, sobretudo caucasianos, sendo mais característico aparecer em regiões do corpo onde há mais exposição solar, como cabeça e pescoço. Observa-se que há relação do CCM com a baixa produção de melanina, os radicais livres de oxigênio originados da exposição aos raios UVs causam quebra cromossômica favorecendo a mutação celular⁷. A clínica do tumor é um nódulo único de rápido crescimento de consistência firme e o paciente não queixa-se de dor⁸. No caso relatado, as manifestações clínicas são características deste tumor, sendo um nódulo único e assintomático.

O passo inicial para diagnosticar o carcinoma de células de merkel é realizar uma anamnese detalhada em conjunto com um exame físico analisando a pele e os linfonodos superficiais, especialmente das regiões de cabeça e pescoço. O ponto-chave desse exame físico é determinar se há sinais de linfonodos acometidos para assim, seguir adiante em um possível diagnóstico definitivo do tumor, sendo necessário a realização do exame histopatológico do tumor e a biopsia dos linfonodos acometidos⁹.

Como citado, o diagnóstico é feito com a realização do exame histológico que irá revelar infiltração da derme ou hipoderme por células tumorais com características de carcinoma neuroendócrino. Realiza também o exame imuno-histoquímico com padrão característico para CMM como expressão de marcadores epiteliais (AE1/AE3) e neuroendócrino (Cromogranina A/ Sinaptofisina) em conjunto com a expressão da Citoqueratina 20¹⁰. No caso descrito, foi realizado o exame histopatológico para o diagnóstico e teve como genes expressos, os característicos deste carcinoma. Microscopicamente, CMM is caracterizado por uma célula de tumor pequena azul na derme ou no subcutâneo, já o envolvimento da epiderme é incomum nesses casos¹¹.

Além do histopatológico, é necessário realizar exames de imagem para complementar o estudo do caso e como o CMM está comumente associado a metástase a distância, pode atingir fígado, osso, pâncreas, pulmão e cérebro ou acometimento linfonodal, realiza-se previamente ao tratamento, esses exames para averiguar a presença de lesões expansivas, além do estadiamento TNM. O exame de primeira escolha é a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons de corpo inteiro (PET-CT), porém, a tomografia computadorizada (TC) pode ser usada¹² nos quais, foram os exames escolhidos para realizar a análise do tumor e o estadiamento da paciente em

questão. O diagnóstico precoce é bem importante pois, é uma neoplasia com risco alto de recidiva local e com grandes possibilidades de desenvolver doença metastática, tendo um diagnóstico tardio, estima-se um prognóstico complicado que representa a segunda causa de mortalidade mais frequente por cancro cutâneo-não melanoma¹³.

Tendo como diagnóstico, o carcinoma de células de merkel. O próximo passo é definir a conduta terapêutica, a paciente em questão, teve como tratamento escolhido a quimioterapia neoadjuvante, seguido da excisão cirúrgico do tumor, radioterapia adjuvante e esvaziamento linfonodal, esse conduta terapêutica foi escolhida devido as indicações que serão explicada a seguir.

Geralmente, o CMM se espalha primeiramente para os linfonodos regionais, o que torna a biópsia do linfonodo sentinela (SLNB) importante¹⁴. Quando há a presença de linfonodomegalias, como no caso da paciente no qual foi visualizada na TC, o esvaziamento linfonodal é indicado¹⁵. O tratamento de escolha para o CCM depende de muitos fatores, incluindo a fase do tumor, o envolvimento linfonodal, a localização do tumor e as comorbidades médicas do paciente¹⁶.

Em 5% a 20% dos CCMs, a origem cutânea primária do CCM metastático nos linfonodos nunca é identificada. As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam que, após consulta multidisciplinar, os pacientes com metástases linfonodais MCC sejam submetidos a linfadenectomia e RT adjuvante⁴.

Quando há metástase, A NCCN recomenda a implementação de esquemas de quimioterapia em segunda linha. Os esquemas recomendados incluem fármacos utilizados na generalidade dos carcinomas de pequenas células, nomeadamente: cisplatina, com ou sem etopósido; carboplatina, isolada ou associada a etopósido; topotecano; ou, ainda, a associação de ciclofosfamida, doxo ou epirrubicina e vincristina¹⁷. A paciente realizou QT neoadjuvante e foi escolhido o esquema citado acima, carboplatina associada a etopósido, visto que, o a QT pra CCM é igual ao dos carcinomas de pequenas células.

O tumor da paciente era extenso e devido a isso, a cirurgia seria complexa, podendo ser necessária a retirada de mandíbula e outras partes da face da paciente, porém, como o tumor apresentava um alto índice de proliferação celular, ou seja, era sensível a quimioterapia, foi escolhido realizar a QT neoadjuvante para poder reduzir a extensão tumoral e a cirurgia ser menos complexa. A quimioterapia escolhida com platina é amplamente utilizada no tratamento de primeira linha de pacientes com diversos tipos de câncer. As drogas de platina são uma das drogas quimioterápicas mais utilizadas na clínica prática, atualmente incluem cisplatina, carboplatina, oxaliplatina. Quimioterapia à base de platina aumenta imunidade respostas induzindo ICD, aumentando a ativação de células T, aumentando a atividade de células imunes que matam tumores¹⁸.

O tratamento de escolha para lesão primária é a excisão local com margem ampla. Contudo, esta estratégia nem sempre é possível por motivos funcionais ou cosméticos, principalmente quando ocorre na região da cabeça e pescoço. Por conseguinte, o tratamento rádio e quimioterápico pode ser usado como terapia adjuvante ou definitiva do tumor primário, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais¹⁹.

A radioterapia adjuvante faz parte da conduta terapêutica, pois o CMM é um tumor radiosensível, sendo importante para eliminar micrometástases ou tecidos remanescentes (doenças

ocultas). Ao finalizar o esquema terapêutico, o paciente seguirá para o seguimento oncológico (Follow-up) que é realizado durante 3 anos sendo necessário reavaliação geral a cada 3-6 meses. O exame físico completo, sobretudo da pele, além dos exames de imagem para rastreamento são necessários durante esse acompanhamento²⁰. A importância deste seguimento é uma avaliação temporal para caso haja recidivas, detecta-las precocemente, sendo recidivas locais ou metástases a distância²¹.

CONCLUSÃO

O carcinoma de células de merkel, notoriamente, é um tumor raro e com pouquíssimos casos diagnosticados anualmente quando comparado a outras neoplasias, visto isso, é extremamente importante conhecer e saber realizar o diagnóstico de maneira rápida e eficiente, já que, o seu crescimento ocorre de maneira rápida e progressiva, tendo probabilidades de desenvolver sítios de metástase. É importante destacar que o diagnóstico do CCM mesmo sendo raro, vem crescendo ultimamente devido ao avanço da medicina e do conhecimento a respeito desse tipo de tumor, soma-se ao fato, a expectativa de vida da população geral estar crescendo, já que o tumor acomete população com idade mais avançada, ou seja, está tudo relacionado.

É essencial conhecer as características clínicas deste tipo de tumor, sendo um nódulo único, sólido e indolor em áreas do corpo geralmente com maior exposição aos raios-UV, além de saber a epidemiologia, acometendo sobretudo, idade avançada e origem caucasiana, para assim, junto com os exames de imagem, poder realizar o diagnóstico e evitar a evolução da neoplasia, tendo ao final, um bom prognóstico, pois, um diagnóstico tardio tem íntima relação com um pior prognóstico, já que a neoplasia está associada a metástase a distância, podendo complicar o tratamento do tumor.

Nota-se, que a conduta realizada no caso descrito neste artigo foi de acordo com as diretrizes do carcinoma de células de merkel. Inicialmente, foram realizados os exames de imagem de rastreamento para complemento do exame clínico e investigar a possibilidade de metástase a distância, sendo visualizado linfonodomegalia e com isso, após a avaliação dos exames realizados, o esquema terapêutico ideal para a paciente foi a realização de quimioterapia neoadjuvante, drenagem dos linfonodos acometidos, ressecção do tumor cirurgicamente e por fim, radioterapia adjuvante. A quimioterapia neoadjuvante realizada foi a base platina, visto que, aumentam a atividade das células imunes para combater o tumor. O esvaziamento linfonodal foi realizado, já que havia o comprometimento de linfonodos cervicais e por fim, a radioterapia adjuvante realizada é importante, pois aumenta a sobrevivência do paciente e também elimina tecidos remanescentes do tumor.

O follow-up oncológico é realizado para avaliação pós-tratamento da paciente e também para acompanhar o paciente e analisar como está a evolução. Além disso, observa-se o fato de que o carcinoma de células de merkel tem altas chances de recidivar e acompanhar o paciente pode fazer com que, caso haja novamente o acometimento, possa diagnosticar precocemente e assim, realizar o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Xue Y, Thakuria M. Merkel Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am* 33 [Internet]. 2019 [citado em 14 Nov 2022]; 33(1):39-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858818307809?via%3Dihub>
2. Cabral R, Brinca A, Vieira R, Mariano A, Tellechea O, Américo Figueiredo. Carcinoma de células de merkel – revisão de 7 casos. *Revista SPDV* [Internet]. 2013 [citado em 14 Nov 2022]; Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/166/149>
3. DeCaprio JA. Molecular Pathogenesis of Merkel Cell Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* [Internet]. 2020 [citado em 14 Nov 2022]; 16:69-91. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032817>
4. Lango M, Shnayder Y. Surgical Management of Merkel Cell Carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2021 [citado em 14 Nov 2022];54(2):357-368. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030666520367542?via%3Dihub>
5. Schmerling RA, Casas JG, Cinat G, Ospina FEG, Kassuga LEBP, Tlahuel JLM, Mazzuocolo LD. Burden of Disease, Early Diagnosis, and Treatment of Merkel Cell Carcinoma in Latin America. *J Glob Oncol* [Internet]. 2018 [citado em 14 Nov 2022]; 4:1-11. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.18.00041>
6. Roscoe EWT, Fernandes KKLM, Prado IDF, Bazzo ILMS, Tebcherani AJ, Santos TC. Tumor de Merkel: relato de caso. *SBD* [Internet]. 2012 [citado em 12 Out 2022]; 4(3): 268-270 Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265524650012>
7. Silva SMC, Silva LNF, Ulicio LM, Silva LTD, Rodrigues JBS. Importância do diagnóstico precoce nos desfechos do carcinoma de células de merkel. II Congresso Norte-Nordeste Multidisciplinar Sobre O Câncer. *Revista Saúde & Ciência online* [Internet]; 2020 [citado em 12 Out 2022]. 9(3): 208-216. Disponível em: <https://portal.issn.org/resource/ISSN/2317-8469>
8. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, Ricci F, Di Pietro FM, Moretta G, et al. Merkel Cell Carcinoma. *Biomedicines* [Internet]; 2021; [citado em 12 Out 2022]. 9: 718. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8301416/pdf/biomedicines-09-00718.pdf>
9. Patel P, Hussain K. Merkel Cell Carcinoma. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2021 [Citado em 12 Out 2022];46(5):814-819. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252781/>
10. Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, Sarma B, Chéret J, Blanchard E, et al. Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Front Oncol.* [Internet].2019 [citado em Out 13 2022]; 9:451. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00451/full>
11. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol* [Internet]. 2020 [citado em 13 Out 2022];48(3):411-421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128463/>
12. Nyrud MK, Bratland A, Landrø L, Brevig T, Ryder T, Hermann R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Clinical Review. *Tidsskr Nor Laegeforen.* [Online] 2022 [citado em 13 Out 2022] 142(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35699540/>
13. Domínguez VG, Cunha MF. Dermatoscopia do Carcinoma de Células de Merkel: Relato de Caso. *SPDV* [Internet]. 2017 [citado em 14 Out]; 75(4): 397:400. Disponível em: <https://>

revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/871/530

14. PQD Adult Treatment Editorial Board. Merkel Cell Carcinoma Treatment (PQD). National Cancer Institute [Internet]. 2021 [Citado em 14 Out 2022]; Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/merkel-cell-treatment-pdq>
15. Tello TL, Cogshall K, Yom SS, Yom SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2017 [citado em 16 Out 2020];78(3):445-454. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)32758-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32758-5/fulltext)
16. Soares UR, Ramos NF, Costa MLV, Goes ACAM. Carcinoma de células de Merkel: revisão de literatura. Revista de Medicina da UFC [Internet]. 2017 [citado em 17 Out 2022];57(2): 44-49. Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/19994>
17. Castro ACG. Carcinoma de Células de Merkel. [Internet]; 2019 [citado em 17 Out 2022]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/122133>
18. Yingyan X, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action. Expert Opin Drug Deliv. [Internet]. 2020 [citado em 17 Out 2022];18(2021):187-203. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2021.1825376>
19. Priante AVM, Alves FV, Taborda MF, Oliveira MF. Carcinoma de células de Merkel em pele de face: Relato de caso. SBOC [Internet]. 2011 [citado em 17 Out 2022];8(28):88-90. Disponível em: <https://www.sbo.org.br/sbo-site/revista-sbo/pdf/28/artigo5.pdf>
20. Stachyra K, et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 [citado em 17 Out 2022]; 22(12), 6305. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208339/>.
21. Queiroz MJ. Seguimento Pós Terapêutico do Doente Oncológico - Cuidados Partilhados -. ReCiL [Internet]. 2010 [citado em 19 Out 2022]; 7(1), 57-75. Disponível em: <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasaude>

PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA CELÍACA

MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE

Júlia M. S. Thiago¹; Mário C. A. Perez²

¹Acadêmica de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A doença celíaca, uma enteropatia imunomediada relacionada à ingestão de glúten, vem aumentando em reconhecimento e frequência, atingindo 1% da população mundial. No entanto, há um desafio para o diagnóstico precoce da doença, devido ao fato de que sua apresentação está mudando, com aumento dos sintomas extraintestinais. **Objetivos:** Relatar quais são as principais manifestações clínicas intestinais e extraintestinais da doença celíaca; explicar a fisiopatologia da doença celíaca e sua relação com os sintomas clínicos. **Métodos:** Revisão bibliográfica, em artigos científicos internacionais publicados nos últimos cinco anos, pesquisados através das ferramentas de busca: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde.

Resultados: Foram selecionados 23 artigos que sustentam que a patogênese da doença celíaca é baseada em uma resposta autoimune desencadeada pelo glúten da dieta em pessoas com predisposição genética. Mas, apesar de sua origem genética (positividade HLA-DQ2/DQ8 e genes não-HLA), a doença só ocorre com a contribuição de fatores ambientais, como infecções virais e disbiose da microbiota intestinal. **Conclusão:** Entre as manifestações clínicas intestinais da doença celíaca, destacam-se: diarreia, distensão e dor abdominal, diminuição do apetite, constipação e flatulência, que geram refluxo e vômitos. As manifestações extraintestinais estão relacionadas com a má-absorção de nutrientes ou, com ativação de autoimunidade, desencadeamento de outras doenças. Entre tais manifestações, pode-se citar: anemia, osteopenia e osteoporose, artrite, defeitos do esmalte dentário, estomatite aftosa, doenças hepáticas, diabetes *mellitus* tipo I, tireoidite autoimune, dermatite herpetiforme, infertilidade e falhas reprodutivas, alterações cardíacas e neurológicas e transtornos psiquiátricos. Essa variação do espectro clínico da doença para formas atípicas gera atraso no diagnóstico.

Descritores: Doença celíaca; sinais e sintomas; patologia.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease, an immune-mediated enteropathy related to gluten ingestion, has been increasing in recognition and frequency, reaching 1% of the world population. However, there is a challenge for early diagnosis of the disease, since its presentation is changing,

with an increase in extraintestinal symptoms. **Aims:** To report the main intestinal and extraintestinal clinical manifestations of celiac disease; to explain the pathophysiology of celiac disease and its relationship to clinical symptoms. **Methods:** Bibliographic review, including international scientific articles published in the last five years, searched at the main databases: PubMed, SciELO and Virtual Health Library. **Results:** We selected 23 articles that sustain that the pathogenesis of celiac disease is based on an autoimmune response, triggered by dietary gluten in people with a genetic predisposition. However, despite its genetic origin (HLA-DQ2/DQ8 positivity and non-HLA genes), the disease only occurs with the contribution of environmental factors, such as viral infections and dysbiosis of the intestinal microbiota. **Conclusion:** Among the intestinal clinical manifestations of celiac disease, the following stand out: diarrhea, distension and abdominal pain, decreased appetite, constipation and flatulence, which generate reflux and vomiting. Extraintestinal manifestations are related to malabsorption of nutrients or activation of autoimmunity of other diseases. Between them, it is worth mentioning anemia, osteopenia and osteoporosis, arthritis, dental enamel defects, aphthous stomatitis, liver diseases, type I diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, dermatitis herpetiformis, infertility and reproductive failure, cardiac and neurological disturbances, and psychiatric disorders. This variation in the clinical spectrum of the disease, leading to an increased incidence of atypical forms, has led to a delay in diagnosis.

Keywords: Celiac disease; signs and symptoms; pathology.

INTRODUÇÃO

Até meados do século XX, a doença celíaca era praticamente uma condição desconhecida, mas, desde então, vem aumentando em reconhecimento e frequência. Sua soro-prevalência atual é de aproximadamente 1%, embora a maioria desses indivíduos não tenha sido diagnosticada. No entanto, ainda que a lacuna entre casos não diagnosticados e reconhecidos possa estar diminuindo, o desafio do diagnóstico precoce permanece, tanto em crianças quanto em adultos, principalmente devido ao fato de que a apresentação da doença celíaca está mudando, com aumento dos sintomas não clássicos.¹

A doença celíaca costuma ser definida como um distúrbio gastrointestinal (enteropatia) imunomediado impulsionado por respostas imunes inatas e adaptativas ao glúten.² Os sintomas gastrointestinais clássicos mais comuns são dor abdominal, flatulência e constipação, podendo apresentar diarreia crônica e parestesia. Além disso, manifestações extraintestinais comuns incluem dor óssea, fadiga prolongada e anemia.³

Sua origem genética é um determinante obrigatório do desenvolvimento da doença celíaca, que ocorre com a contribuição de fatores ambientais, entre eles as infecções virais e disbiose da microbiota intestinal. A origem genética está relacionada com a positividade HLA-DQ2/DQ8 e genes não-HLA, sendo a sigla HLA referente a *Human Leucocyte Antigen*, em português: antígeno leucocitário humano (grupo especial de proteínas presentes na superfície de quase todas as células). Já os marcadores DQ2 e DQ8 são componentes do antígeno HLA, estando associados à doença celíaca.⁴

Portanto, a doença celíaca se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis que, em resposta a fatores ambientais ainda desconhecidos, desenvolvem uma resposta imune que é posteriormente desencadeada pela ingestão de glúten. Pode ocorrer em qualquer idade, apresentando uma variedade de sintomas e manifestações clínicas, variando de má absorção grave a apresentações minimamente sintomáticas ou não sintomáticas.⁵ Essa apresentação clínica multifacetada leva a vários fenótipos, ou seja, gastrointestinal, extraintestinal, subclínico, potencial, soronegativo, não responsivo e refratário.⁴

Uma das manifestações clínicas extraintestinais é a hepatite celíaca, caracterizada por leve elevação das transaminases responsiva ao glúten. Além disso, a doença celíaca também pode estar associada ou coexistir com outras doenças crônicas do fígado. Inclusive, o risco genético compartilhado e o aumento da permeabilidade intestinal têm sido sugeridos como os eventos mais relevantes na patogênese da lesão hepática na doença celíaca.⁶

Também é comum que pacientes com doença celíaca apresentem risco aumentado de várias manifestações neurológicas, frequentemente neuropatia periférica e ataxia do glúten.² Outra manifestação que pode ocorrer é a dermatite herpetiforme, uma manifestação cutânea da doença caracterizada por depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas.^{7,8} E, ainda, pode envolver complicações com a cavidade oral, que podem resultar em diversas patologias dentárias e bucais, entre elas a estomatite aftosa recorrente e defeitos do esmalte dentário.⁹

O diagnóstico da doença celíaca é baseado em uma combinação de dados clínicos, sorológicos e histopatológicos.⁷ A biópsia do intestino delgado ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença, que documenta a enteropatia e a melhora com uma dieta sem glúten.¹⁰ No entanto, já há testes sorológicos altamente sensíveis e específicos, como a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase tecidual, antiendomísio e anti-peptídeo de gliadina deamidada, que vêm se tornando, gradualmente, mais importantes na investigação diagnóstica da doença celíaca.⁴

Embora uma dieta sem glúten seja um tratamento eficaz na maioria dos indivíduos, uma minoria substancial desenvolve sintomas persistentes ou recorrentes apesar de sua instituição. Além disso, existem pacientes com dificuldades de adesão a uma dieta isenta de glúten, o que levou ao desenvolvimento de terapias não dietéticas, várias das quais estão em fase de testes em seres humanos.⁵

O interesse pelo tema e sua importância para a comunidade científica se justificam pelo fato de que a apresentação clínica da doença celíaca tem mudado da clássica síndrome disabsortiva para apresentações não clássicas, com variadas manifestações extraintestinais, exigindo dos clínicos um alto grau de suspeição para a doença, se mantendo cientes e atualizados sobre tais manifestações.

OBJETIVOS

Objetivo primário: relatar as principais manifestações clínicas intestinais e extraintestinais da doença celíaca;

Objetivo secundário: explicar a fisiopatologia da doença celíaca e sua relação com os

sintomas clínicos.

MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica, com a pesquisa sendo realizada exclusivamente em artigos científicos internacionais publicados nos últimos cinco anos (período compreendido entre 2018 e 2022). Os artigos foram pesquisados através das seguintes ferramentas de busca: PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para encontrar os artigos de interesse para esse estudo, ou seja, que estivessem alinhados aos objetivos pré-determinados, foram utilizadas duas combinações dos seguintes descritores, em inglês: (*celiacdisease*) AND (*clinicalmanifestations*); e (*celiacdisease*) AND (*pathophysiology*). Também foi estipulado que o descritor *celiacdisease* deveria estar no título do artigo.

Como critérios de inclusão, foram utilizados os seguintes filtros: Disponibilidade de texto = *full text* (texto integral); data de publicação = últimos cinco anos; idiomas: inglês, espanhol, português; espécie = humana. Foram incluídos todos os tipos de metodologias de estudos: revisões, meta-análises, estudos clínicos, estudos de caso, observacionais, transversais etc.

Foram excluídos os estudos direcionados para o tratamento, pois o foco dessa pesquisa é nos sintomas da doença e sua fisiopatologia. Portanto, esse critério de exclusão só foi aplicado após os bancos de dados disponibilizarem os artigos e feita sua análise de conteúdo, inicialmente pela leitura de seus títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral daqueles que foram pré-selecionados.

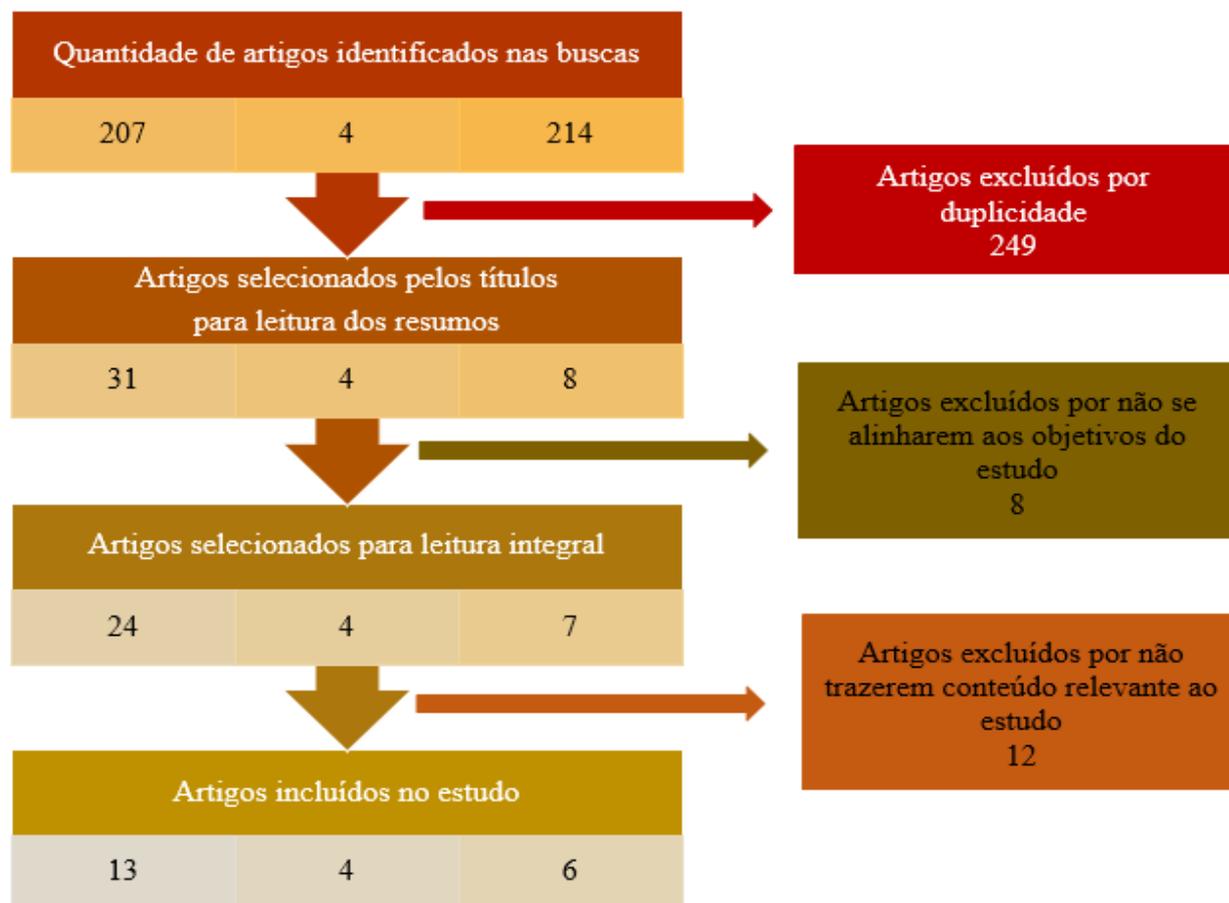
RESULTADOSE DISCUSSÃO

A tabela 1 mostra os resultados da pesquisa feita com as duas combinações de descritores selecionadas, nas bases de dados escolhidas, após serem estipulados os filtros de busca em cada uma delas. O fluxograma da figura 1 apresenta como se deu a seleção dos artigos para uso nesse trabalho.

Tabela 1: Resultados da pesquisa nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS.

Descritores	PubMed	SciELO	BVS
(<i>celiac disease</i> [Title]) AND (<i>clinical manifestations</i>)	77	4	94
(<i>celiac disease</i> [Title]) AND (<i>pathophysiology</i>)	130	0	120

Figura 1: Fluxograma da pesquisa por artigos.



Foram, portanto, selecionados 23 artigos no total, para utilização nesse trabalho. Seu conteúdo foi dividido em dois temas principais, que são a fisiopatologia e os sintomas da doença, utilizando-se o primeiro para explicar a manifestação do segundo.

A patogênese da doença celíaca é baseada em uma resposta autoimune desencadeada pelo glúten da dieta em pessoas com predisposição genética. O glúten é um conjunto de proteínas presentes em alguns cereais, que é incompletamente digerido pelas peptidases gástricas, pancreáticas e da borda em escova, resultando em peptídeos. Estes atravessam a parede intestinal e são desaminados pela transglutaminase tecidual, gerando fragmentos de gliadina (uma proteína monomérica responsável pela extensibilidade do glúten), ou peptídeos desaminados da gliadina (PDG). A desaminação aumenta a imunogenicidade da gliadina, facilitando a ligação às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 nas células apresentadoras de antígenos.^{5,11}

Esses fragmentos são apresentados e ligados a células apresentadoras de antígenos que expressam moléculas HLA-DQ2 ou DQ8, o que leva à ativação de linfócitos T e à produção de citocinas que geram dano tecidual em nível intestinal, ocasionando a atrofia das vilosidades do intestino, inflamação da mucosa e diminuição da absorção de nutrientes. Aproximadamente 95% dos pacientes com doença celíaca expressam HLA, sendo DQ2 em 90-95% e DQ8 em 5-10%, em comparação com aproximadamente 40% da população geral. Porém, apesar de sua presença ser considerada necessária, ela não é suficiente para desenvolver a doença, pois a maioria das pessoas

HLA-DQ2 ou DQ8 positivas não tem a doença.^{11,12}

Além da ativação de linfócitos T, também ocorre a ativação de linfócitos B, que geram autoanticorpos contra a transglutaminase conhecidos como anticorpos antitransglutaminase 2 tecidual (anti-TG2 ou tTG) e outros anticorpos contra a gliadina e o endomísio conhecidos como anticorpos antipeptídeo gliadina desaminado (anti-DGP) e anticorpos endomísio (anti-EMA), respectivamente.¹¹ As células T CD4⁺ ativadas iniciam a resposta mediada por citocinas T helper 1 (Th1), que danificam a mucosa. A resposta Th2 resulta na formação de anticorpos IgA contra a gliadina e/ou complexo tTG2/PDG e/ou endomísio, sendo o tTG2 o autoantígeno alvo.⁸

Para o conhecimento da fisiopatologia da doença celíaca, um marco importante foi a identificação da transglutaminase tecidual como o autoantígeno, confirmando a natureza autoimune desta doença. Como visto, sua origem genética (positividade HLA-DQ2/DQ8 e genes não-HLA) é um determinante obrigatório do desenvolvimento da doença, mas essa só ocorre com a contribuição de fatores ambientais, como infecções virais e disbiose da microbiota intestinal.⁴

A microbiota intestinal é reconhecida como um novo agente emergente na modulação das respostas imunes em pacientes com doença celíaca após a ingestão de glúten.¹⁰ Estudos identificaram que a microbiota intestinal de crianças com doença celíaca no início da doença é diferente da de pessoas sem a doença, além de desequilíbrios pró-inflamatórios da microbiota terem sido associados à manifestação dos sintomas. Por exemplo, há uma menor abundância de *Bacteroides* e *Prevotella* (com função imunomoduladora) e *Akkermansia* (protetores da mucosa). Com relação à microbiota e os sintomas, aqueles com dor abdominal apresentam um aumento de *Bacillaceae* (patobionte) e *Enterobacteriaceae* (potencialmente patogênicos); os com diarreia apresentam redução de *Clostridium XIVa* (promove reprocessamento de ácidos biliares) e *Akkermansia* e um aumento de *Bacillaceae* e *Fusobacterium* (patobiontes). Ou seja, há evidências correlacionando a disbiose da doença celíaca com os sintomas no início da doença. Essas modificações no microbioma intestinal são consistentes com um estado pró-inflamatório e uma comunidade microbiana alterada.¹³

Foi constatado um aumento na prevalência da doença celíaca nos últimos anos, com grande heterogeneidade de sintomas e doenças associadas. Ela tem sido diagnosticada com mais frequência em mulheres e em idades mais precoces do que em homens. Em crianças menores de dois anos, a forma clássica predomina, com sintomas como distensão abdominal, diminuição do apetite, diarreia e perda de peso, se manifestando de forma mais intensa do que em crianças pequenas, porém mais velhas. Em crianças maiores, adolescentes e adultos, a forma de apresentação muda para atípica ou não clássica, com dor abdominal, constipação, refluxo e vômitos, ou é assintomática. Há, ainda, as manifestações extraintestinais, como anemia ferropriva, aumento de enzimas hepáticas, osteopenia e osteoporose, artrite, aftas orais, defeitos do esmalte dentário, fadiga, diabetes *mellitus* tipo I, tireoidite autoimune, dermatite herpetiforme, infertilidade de origem desconhecida e alterações neurológicas.¹⁴

Até 20% dos adultos diagnosticados com doença celíaca podem ter uma apresentação subclínica. Além disso, mesmo entre aqueles que apresentam a doença sintomática, dois terços manifestam os chamados sintomas não clássicos. Por outro lado, até dois terços das crianças afetadas evoluem com apresentações clássicas, enquanto sintomas atípicos podem ser a queixa

principal no restante dos casos.¹²

A doença celíaca pode afetar quase qualquer sistema orgânico, o que leva a inúmeras manifestações extraintestinais.¹ Esses quadros extraintestinais podem estar presentes como os primeiros sinais de doença celíaca, anos antes do diagnóstico da doença ser feito.¹⁵ Em um estudo epidemiológico realizado no Irã, identificou-se que os sintomas gastrointestinais mais comuns em pacientes com doença celíaca foram dor abdominal, flatulência e constipação. Já as manifestações extraintestinais incluíram dor óssea, fadiga prolongada e anemia. Quanto às comorbidades mais associadas à doença celíaca, essas foram o diabetes *mellitus* tipo 1 e o hipotireoidismo.³ Em verdade, existe uma estreita associação entre doença celíaca e doenças endócrinas, incluindo diabetes, doenças autoimunes da tireoide, distúrbios de crescimento e puberdade etc., provavelmente devido à presença de uma predisposição genética em comum. Por exemplo, no diabetes, ambas as doenças estão associadas aos antígenos de classe II do complexo de histocompatibilidade principal DQ2, DQA1*501 e DQB1*201, possuindo sete *loci* de HLA compartilhados.¹⁶

Anteriormente, a doença clássica sintomática, disabsortiva, era a apresentação mais comum e, embora continue sendo um modo de apresentação proeminente da doença, casos subclínicos e não clássicos têm aumentado, representando entre 30% e 60% dos novos casos. Outra mudança é que há um aumento da idade média no momento do diagnóstico para a terceira e quarta décadas, mantendo-se a proporção elevada entre mulheres e homens, estimada em aproximadamente 3:1. Também se evidencia uma relação com a distribuição do índice de massa corporal entre os pacientes recém-diagnosticados, que aumentou, com cerca de 40% dos pacientes apresentando-se com sobrepeso/obesidade ao diagnóstico.¹

As manifestações cutâneas representam as principais manifestações extraintestinais, sendo a dermatite herpetiforme a mais comum.¹⁵ Essa dermatite é considerada específica da doença celíaca, acometendo aproximadamente 13% dos pacientes com a doença. É uma afecção bolhosa crônica autoimune, caracterizada pela presença de lesões papulovesiculares intensamente pruriginosas, com distribuição simétrica nas superfícies de extensão dos membros e na região sacral. Geralmente as lesões cicatrizam após uma dieta isenta de glúten; porém, reaparecem se for feita a reintrodução do glúten à alimentação. Essa dermatite tem início com a lesão da mucosa intestinal no contexto da doença celíaca oculta, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis. Nesses casos, a enteropatia induzida por glúten geralmente é assintomática, fazendo com que o acometimento cutâneo seja a porta de entrada para a detecção do acometimento intestinal, seu tratamento e prevenção de complicações a longo prazo.⁸

Na dermatite herpetiforme, o tTG3 é o principal autoantígeno. Após exposição prolongada à gliadina, anticorpos circulantes se desenvolvem contra epítomos comuns a ambas as transglutaminases, incluindo anticorpos IgA que têm baixa afinidade para tTG2 e muito alta para tTG3. Na dermatite herpetiforme, a produção de autoanticorpos IgA anti-tTG3 ocorre no intestino delgado. Tem sido sugerido que os imunocomplexos IgA-tTG3 circulantes se depositam nas papilas dérmicas, formando os depósitos característicos da doença. A deposição de IgA-tTG3 na pele ativa o complemento e causa a infiltração das papilas por neutrófilos ativados da circulação. Sua degranulação libera citocinas pró-inflamatórias (interleucinas IL-17, IL-36), elastase e granzima

B, que aumentam a inflamação e levam à destruição da membrana basal e formação de bolhas subepidérmicas. Por sua vez, os queratinócitos locais produzem enzimas que contribuem para a formação de vesículas/bolhas.⁸

Outra doença de pele que pode surgir associada a doença celíaca é a psoríase. As lesões psoriáticas da pele são caracterizadas por placas eritematosas escamosas que tendem a ter um curso recidivante e remitente. A doença celíaca também pode induzir o surgimento de urticária, que pode evoluir para a forma crônica. Clinicamente são observadas lesões edematosas, pruriginosas, de cor rosa a vermelha, que muitas vezes têm centros pálidos, podendo variar em tamanho de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro. São frequentemente transitórias, com duração inferior a 48h, porém, a urticária crônica ocorre quando as lesões duram por mais de seis semanas, estando frequentemente associada a morbidade significativa e baixa qualidade de vida.¹⁵

A doença celíaca pode envolver complicações com a cavidade oral, que podem resultar em diversas patologias dentárias e orais. Em estudo que comparou as manifestações orais de crianças com doença celíaca contra controles saudáveis, evidenciou-se que as com a doença tiveram associação comestomatite aftosa recorrente e defeitos do esmalte dentário. O glúten desencadeia a produção de anticorpos contra as proteínas do esmalte, presumivelmente causando defeitos do esmalte dentário, seja em dentes decíduos ou permanentes. Inclusive, esses anticorpos podem atravessar a barreira sanguínea placentária durante a formação dos dentes no feto. Odontopediatras devem, portanto, considerar a possibilidade de doença celíaca em pacientes infantis com essas manifestações.⁹

Por saber que há uma relação entre doença celíaca e defeito de desenvolvimento de esmalte dentário, o estudo de Kuklik et al.¹⁷ investigou se a hipomineralização de molares e incisivos (HMI), que é um defeito de desenvolvimento de esmalte com etiologia multifatorial, teria relação com a doença celíaca. A HMI caracteriza-se por opacidades demarcadas de coloração branca, amarela ou marrom e, em casos mais graves, pelo colapso pós-eruptivo do esmalte que pode facilitar o desenvolvimento da cárie dentária e o aumento da sensibilidade. O estudo citado constatou que a doença celíaca aumentou a chance de HMI que, associada às suas manifestações clínicas, pode auxiliar no diagnóstico da doença. A relação entre elas pode se justificar devido à menor taxa de cálcio e fósforo nos dentes dos indivíduos com a doença quando comparados aos sem ela, tornando esses dentes mais quebradiços e menos resistentes às forças mastigatórias.

A doença celíaca causa problemas ginecológicos/obstétricos, como infertilidade e falhas reprodutivas, abortos e natimortos. Porém, os mecanismos patogênicos relacionados a essa ligação ainda não são claros. Alguns estudos realizados em pacientes celíacas com distúrbios ginecológicos/obstétricos apontaram má absorção intestinal, alterações de coagulação, dano tecidual imunomediado e inflamação endometrial como os principais mecanismos patogênicos responsáveis pelas complicações. Especialmente a má absorção de nutrientes é implicada, pois leva a deficiências nutricionais, como de ácido fólico, vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, ferro e zinco. Em particular, a deficiência de zinco tem sido incriminada na alteração hormonal do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, amenorreia secundária, infertilidade, abortos espontâneos, malformações congênitas, retardo do crescimento fetal intrauterino, partos prematuros e pós-

maduros e morte perinatal. A deficiência de ácido fólico também tem um enorme impacto negativo sobre o tecido em rápida proliferação no embrião, estando associada à maior incidência de defeitos não sindrômicos do tubo neural e fenda orofacial.¹⁸

Outras manifestações extraintestinais comuns da doença celíaca são as doenças hepáticas imunologicamente mediadas, como hepatite autoimune, colangite biliar primária e colangite esclerosante primária. Há uma relação envolvendo o eixo intestino-fígado, anticorpos de transglutaminase tecidual e comprometimento da barreira intestinal. O fígado desempenha um papel regulador na imunidade inata e adaptativa. Quando a barreira intestinal é prejudicada (o glúten conduz a inflamação e prejudica a função da barreira do intestino delgado), antígenos alimentares e antígenos bacterianos com fortes propriedades imunoativadoras podem atravessar o epitélio intestinal em maior número do que em condições saudáveis, estimulando o tecido linfático associado ao intestino (GALT) a liberar citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6, etc.), quimiocinas e eicosanoides. A carga de antígenos não é eliminada pelo GALT e junto com células inflamatórias intestinais, citocinas, quimiocinas e metabólitos bacterianos são transportados para o fígado pela veia porta. No fígado, o influxo maciço desses componentes ativa a resposta imune hepática, levando à indução e progressão de lesão hepática (hepatite celíaca), que está ligada à inflamação e fibrose.¹⁹

No entanto, os mecanismos subjacentes à hepatite celíaca ainda são pouco compreendidos. Apesar de se constatar que o fenômeno é dependente de glúten que o aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a entrada na circulação portal (e depois no fígado) de toxinas, antígenos microbianos e outros, citocinas e/ou outros mediadores de lesão hepática, ela não é comumente observada em outros distúrbios intestinais associados ao aumento da permeabilidade intestinal. No entanto, suspeita-se que a suscetibilidade genética compartilhada à autoimunidade e talvez a vulnerabilidade do epitélio biliar e do intestino delgado a danos imunomediados podem desempenhar um papel para o surgimento da hepatite e das doenças hepáticas imunologicamente mediadas. Por exemplo, a presença de HLA-DQ2 está associada a uma progressão rápida e aumentada da doença hepática na colangite esclerosante primária.⁶

Sobre a associação de distúrbios musculoesqueléticos e doença celíaca, a literatura apoia a existência de uma associação com densidade mineral óssea reduzida e aumento do risco de fraturas, sendo que tanto a osteopenia quanto a osteoporose são características bem conhecidas da doença. Da mesma forma, artrite, artralgia e mialgia são características comuns da doença celíaca, ocorrendo tanto em crianças quanto em adultos. Estudos de ultrassonografia detectaram anormalidades articulares, como derrame, sinovite e hipertrofia, em aproximadamente 30% das crianças com doença celíaca, mesmo quando não havia sintomas clínicos de artrite. Porém, há poucas evidências que apoiem associações com outras condições reumatológicas, como artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, espondiloartropatias soronegativas entre outras. Apesar disso, os pacientes frequentemente relatam sintomas musculoesqueléticos associados com a doença.²⁰

Manifestações cardiovasculares podem ocorrer nesses pacientes em virtude de sua patogênese imunomediada. Em particular, a miocardite que é uma complicação rara da doença celíaca, mas deve ser suspeitada quando os pacientes apresentam sintomas cardíacos ou

anormalidades no eletrocardiograma(ECG). Se não for diagnosticada e tratada, pode progredir para complicações mais temidas, como cardiomiopatia dilatada, insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas malignas.²¹

Sobre as manifestações neurológicas, os fatores causadores e os mecanismos fisiopatológicos do envolvimento com a doença celíaca permanecem indefinidos. No entanto, o sistema nervoso pode ser um dos locais seletivos de reações mediadas pelo glúten, incluindo anticorpos de reação cruzada, deposição de imunocomplexos, citotoxicidade direta de células T, imunocitotoxicidade e deficiência de vitaminas e outros nutrientes secundária à má absorção crônica causada pela doença.² A função dos anticorpos antigliadinatambém tem sido estudada como relacionada a esses sintomas.²²

Entre os sintomas neurológicos mais comuns está a ataxia do glúten, que apresenta uma prevalência de 20% entre todos os pacientes com ataxias e 40% entre os pacientes com ataxias esporádicas. Também há uma ligação entre epilepsia e doença celíaca, relatada com prevalência de 4 a 8%.⁷ A neuropatia do glúten é outra manifestação neurológica comum da doença, com estudos relatando incidência de até 39%.² A transglutaminase neuronal TG6 foi relatada como um autoantígeno alvo em pacientes com ataxia de glúten. Anticorpos para TG6 também foram detectados em pacientes com neuropatia do glúten. Sabe-se que o TG6 é predominantemente expresso em um subconjunto de neurônios e desempenha um papel na neurogênese, particularmente no contexto do desenvolvimento do sistema nervoso e da função motora.No entanto, a especificidade dos anticorpos anti-TG6 na ataxia de glúten e neuropatia do glútenainda precisa de mais investigação.²²

As apresentações neurológicas são raras em crianças, mas até 36% dos pacientes adultos apresentam esses achados. Uma suposição feita é que com a desnutrição grave após a progressão da doença celíaca ao longo dos anos, o paciente pode desenvolver diferentes deficiências vitamínicas. Por sua vez, esses problemas podem se sobrepor a anormalidades neurológicas anteriores, incluindo ataxia, epilepsia, neuropatia, demência e distúrbios cognitivos. Um sintoma comum em pacientes com doença celíaca é a cefaleia. Tanto crianças como adultos podem ter maior risco de cefaleia em comparação com populações controles, comumente evoluindo para cefaleia crônica.Aconselha-se a triagem para doença celíaca como parte da investigação diagnóstica em pacientes pediátricos com cefaleia, particularmente entre os que não respondem ao tratamento farmacológico.²³

Há relatos de associações de transtornos psiquiátricos com a doença celíaca, incluindo depressão, transtorno bipolar, apatia, ansiedade excessiva, esquizofrenia, transtornos alimentares, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), autismo e problemas relacionados ao sono. Os transtornos de ansiedade geralmente são reativos em pacientes com a doença e melhoram com uma dieta livre de glúten. Já os distúrbios depressivos podem prejudicar significativamente a qualidade de vida e são um bom preditor de falta de adesão à dieta.⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre as manifestações clínicas intestinais da doença celíaca, destacam-se a diarreia, distensão e dor abdominal, diminuição do apetite, constipação e flatulência,que acabam gerando

refluxo e vômitos. Entre os quadros extraintestinais, pode-se citar anemia, osteopenia e osteoporose, artrite, defeitos do esmalte dentário, estomatite aftosa, doenças hepáticas, diabetes *mellitus* tipo I, tireoidite autoimune, dermatite herpetiforme, infertilidade e falhas reprodutivas, alterações cardíacas e neurológicas e transtornos psiquiátricos.

Essa variação do espectro clínico da doença para uma maior incidência de formas atípicas, com sintomas extraintestinais diversos, pode gerar atraso em seu diagnóstico. Por isso, os médicos devem ter conhecimento da associação desses sintomas com a doença celíaca, uma vez que esses precisam ser reconhecidos, apesar das diferentes especialidades do médico que com os mesmos se defronta, para que se suspeite da existência da doença quando diante de tais quadros, ajudando em sua detecção precoce e instauração da terapia adequada, para prover um melhor prognóstico. Inclusive, os médicos devem sempre se lembrar que sinais e sintomas neurológicos e psiquiátricos também podem fazer parte do espectro de manifestações da doença celíaca.

REFERÊNCIAS

1. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: clinical features and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):19-37.
2. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Leffler DA, Sanders DS, Lebowitz B, Hadjivassiliou M. Neurological manifestations of neuropathy and ataxia in celiac disease: a systematic review. *Nutrients.* 2019 Feb 12;11(2):380.
3. Dehbozorgi M, Honar N, Ekramzadeh M, Saki F. Clinical manifestations and associated disorders in children with celiac disease in southern Iran. *BMC Pediatr.* 2020 May 27;20(1):256.
4. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142.
5. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018 Jan 6;391(10115):70-81.
6. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):167-176.
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613.
8. García C, Araya M. Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca. Del intestino a la piel. *Rev. méd. Chile.* 2021 Sep;149(9):1330-1338.
9. Alsadat FA, Alamoudi NM, El-Housseiny AA, Felemban OM, Dardeer FM, Saadah OI. Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study. *BMC Oral Health.* 2021 Dec 29;21(1):669.
10. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac disease. *Mayo Clin Proc.* 2019 Dec;94(12):2556-2571.
11. Correa-Parra L, Villa-Saldarriaga MP, Forero-Saldarriaga S. Dermatitis herpetiforme: manifestación específica de la enfermedad celíaca. *CES Med.* 2021 Dec;35(3):272-283.
12. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Oct;57(2):226-243.

13. Di Biase AR, Marasco G, Ravaioli F, Dajti E, Colecchia L, Righi B, D'Amico V, Festi D, Iughetti L, Colecchia A. Gut microbiota signatures and clinical manifestations in celiac disease children at onset: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;36(2):446-454.
14. Miró M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Manyes L. Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades. *RevEspNutr Hum Diet*. 2020 Sep;24(3):234-246.
15. Persechino F, Galli G, Persechino S, Valitutti F, Zenzeri L, Mauro A, Corleto VD, Parisi P, Ziparo C, Evangelisti M, Quatralo G, Di Nardo G. Skin manifestations and coeliac disease in paediatric population. *Nutrients*. 2021 Oct 15;13(10):3611.
16. Khater D. Endocrinopathies in celiac disease: When the endocrinologist sees what is invisible to the gastroenterologist. *Acta Biomed*. 2018 Mar 27;89(1):117-121.
17. Kuklik HH, Cruz ITSA, CelliA, Fraiz FC, Assunção LRS. Molar incisor hypomineralization and celiac disease. *Arquivos de Arq. Gastroenterol*. 2020 Apr-Jun;57(2):167-171.
18. Di Simone N, Gratta M, Castellani R, D'Ippolito S, Specchia M, Scambia G, Tersigni C. Celiac disease and reproductive failures: An update on pathogenic mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Apr;85(4):e13334.
19. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients*. 2018 Jul 12;10(7):892.
20. ZylberbergHM, Lebowitz B, Green PHR. celiac disease-musculoskeletal manifestations and mechanisms in children to adults. *CurrOsteoporos Rep*. 2018 Dec;16(6):754-762.
21. Myrmetel GMS, Lunde T, Saeed S. Clinical spectrum of celiac disease from a cardiology perspective. *Pak J Med Sci*. 2022 Mar-Apr;38(4Part-II):782-784.
22. Yu XB, Uhde M, Green PH, Alaedini A. Autoantibodies in the extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nutrients*. 2018 Aug 20;10(8):1123.
23. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, Parisi P. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav*. 2019 Oct;99:106393.

A INCIDÊNCIA DOS CASOS DE TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO ENTRE OS ESTADOS DO BRASIL: ESTUDO COMPARATIVO

*THE INCIDENCE OF TRAUMATIC BRAIN INJURY CASES AMONG THE STATES
OF BRAZIL: COMPARATIVE STUDY*

André Segal¹; José Roberto Bittencourt Costa²

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: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um dos traumas mais prevalentes em todo o mundo, não sendo diferente no Brasil. Em nosso país, 65,7 pacientes a cada 100.000 habitantes sofrem com este trauma, número muito inferior quando comparado aos casos de pneumonia e infarto. **Objetivos:** Comparar os casos de TCE entre as regiões do Brasil. **Métodos:** Estudo em caráter de revisão de literatura, onde utilizou-se as plataformas Scielo, Pubmed e Google Acadêmico para busca dos artigos entre os anos de 2017 até 2022. **Resultado:** Observa-se que os pacientes abaixo de 20 anos são os mais acometidos, seguidos dos adultos entre 20-30 anos e os idosos. Há uma maior prevalência do sexo masculino em relação ao feminino. A principal causa de internação ocorre devido a acidentes de automobilísticos, em especial de moto, porém quedas, atropelamentos e acidentes sem envolver motos também são causas comuns. Observa-se maior prevalência de casos nas regiões Sudeste e Nordeste. **Conclusões:** Conclui-se que, apesar a maior internação de pacientes jovens, os idosos são os com maior chance de óbito, em especial os pacientes em que estão em CTI. Observa-se que as taxas de mortalidade são menores que as de infarto e de pacientes com pneumonia que requerem internação. A taxa de mortalidade é maior nas regiões Sudeste e Nordeste.

Descritores: TCE, incidência, traumatismo craniano.

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is one of the most prevalent traumas in the world, not being different in Brazil. In our country, 65.7 patients per 100,000 inhabitants suffer from this trauma, a much lower number when compared to cases of pneumonia and infarction. **Aims:** To compare cases of TBI between regions of Brazil. **Methods:** A literature review study, where the Scielo, Pubmed and Google Scholar platforms were used to search for articles between the years 2017 to 2022. **Result and discussion:** It is observed that patients under 20 years old are the most affected, followed by adults between 20-30 years old and the elderly. There is a higher prevalence of males than females. The main cause of hospitalization occurs due to car accidents, especially motorcycle accidents, but falls, pedestrian accidents and accidents not involving motorcycles

are also common causes. There is a higher prevalence of cases in the Southeast and Northeast regions. **Conclusions:** It is concluded that, despite the greater hospitalization of young patients, the elderly are the ones with the highest chance of death, especially patients who are in the ICU. It is observed that mortality rates are lower than those of infarction and patients with pneumonia requiring hospitalization. The mortality rate is higher in the Southeast and Northeast regions.

Keywords: TBI, incidence, traumatic brain injury.

INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido por qualquer lesão de origem traumática que afete o parênquima cerebral ou suas estruturas subjacentes, como as meninges, os vasos, a calota craniana e o couro cabeludo, sendo importante destacar que variáveis traumáticas como o tipo de trauma (acidentes de carro, agressões à cabeça...), sua cinética, a velocidade e o tempo desde que houve o traumatismo podem mudar o prognóstico e o grau de TCE apresentado pelo paciente. Os traumas são uma das principais formas de morbimortalidade em todo o mundo, sendo o TCE um dos traumas mais frequentes, e muitas vezes fatal^{1,2}. Portanto, em relação a incidência e prevalência do TCE, de que forma o Brasil se comporta frente a esses indicadores? Será que há diferenças marcantes entre os estados brasileiros? Constitui-se então como objetivo deste estudo analisar a incidência e prevalência deste trauma entre os estados brasileiros.

Para estimar a importância deste tema, 1.700.000 pacientes são vítimas de TCE anualmente nos EUA², 68.200 pacientes são internados no Brasil a cada ano, com uma média de internações de 65.7/100.000 habitantes³ e com uma clara prevalência do sexo masculino^{4,5}. É evidenciado que pacientes adultos entre 20-29 anos e que pacientes abaixo de 20 anos são os mais afetados, com uma clara prevalência de homens, quando comparado a mulheres^{6,7}. A mortalidade no Brasil fica entre 5.1 e 10.2 pacientes a cada 100.000 casos, com as regiões sudeste e nordeste liderando esta média. Uma média de 9,49% destes pacientes evoluem para óbito no território brasileiro, com uma prevalência do sexo masculino. Nota-se que a faixa etária mais suscetível de ir a óbito no Brasil, é acima de 60 anos (em especial acima dos 80 anos), com uma variante entre 13,55% e 19,95%^{3,4,8}.

A título de comparação, as pneumonias adquiridas na comunidade, uma das doenças mais presentes em enfermarias, emergências e terapias intensivas em hospitais no Brasil e no mundo, são responsáveis por uma média de 248 internações a cada 100.000 habitantes nos EUA. No Brasil, no primeiro semestre de 2019, foram evidenciadas 417.000 internações de pneumonia. Sua mortalidade é de 4-18%, e no Brasil entre 2015-2017 foram a óbito 200.000 pacientes, com uma média de 66.500 óbito ao ano¹. No mundo, anualmente 450 milhões de pessoas são acometidos de pneumonias – 150,7 milhões de crianças abaixo de 5 anos -, com 4 milhões de pacientes indo a óbito^{9,10}.

Ao se comparar o TCE com o infarto agudo do miocárdio (IAM), tem-se que anualmente no Brasil, 183,69 a cada 100.000 pacientes vão a óbito, o que representa entre 18-36 vezes o número de óbitos anualmente no Brasil de TCE¹¹.

A classificação do TCE é realizada a partir da escala de coma de Glasgow (ECG), sendo

esta, descrita da seguinte maneira: ECG entre 15-13 trata-se de um TCE leve, ECG entre 12-9 trata-se de um TCE moderado e ECG entre 8-3, TCE grave, com prognóstico desfavorável a vida. Esta escala tem como função avaliar as respostas verbais, oculares e motoras dos pacientes, portanto, pacientes em que apresentam 100% das respostas adequadas aos estímulos e comandos do examinador, recebem 15 pontos. Pacientes que apresentam déficits em uma dessas áreas perdem pontuação, e pacientes com ECG grave, necessitam ser intubados, pois suas funções examinadas não correspondem ao necessário para se manter vivas¹²⁻¹⁴.

Saber identificar, conduzir e tratar um paciente vítima de trauma, em especial vítima de TCE, é um grande desafio médico pois, por se tratar de uma lesão com prognósticos possivelmente desfavoráveis à vida, seu diagnóstico e conduta devem ser certos e rápidos. A precocidade de sua identificação e sua conduta correta estão relacionadas diretamente com a melhor expectativa de vida do traumatizado; não obstante, o inverso torna-se verdadeiro^{1,2,5}.

OBJETIVOS

Primário: Comparar a incidência de TCE entre os estados do Brasil.

Secundário: Realizar análise da incidência de TCE dentre algumas cidades brasileiras.

Terciário: Analisar a incidência dos casos de TCE comparando países desenvolvidos com o Brasil.

MÉTODOS

Estudo de caráter de revisão de literatura, utilizando Google Acadêmico, Pubmed e Scielo como portais de acesso dos artigos em revisão, a partir das palavras chaves “TCE”, “traumatismo craniano”, “incidência”, “escala de coma de Glasgow”, “pneumonia” e “infarto”, entre os anos de 2017-2022, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Durante essa pesquisa foram selecionados 25 artigos, todos sendo utilizados no trabalho. Nesses portais, foram selecionados artigos obtidos das revistas “Brasileira de Neurologia”, “Científica Escolar Estadual Saúde Pública de Goiás”, “Epidemiologia Serviço de Saúde”, “Terapia Intensiva”, “International Journal of Odontomastology”, “Revista Baiana de Enfermagem”, “Brazil Journal Development”, “National Library of Medicine”, entre outros. Além disso, utilizou-se auxílio dos livros textos Medicina de Emergência USP¹ e ATLS² (Advanced Trauma Life Support).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Os dados coletados no presente projeto foram originados de artigos comparando a incidência dos casos de TCE entre as cinco regiões do Brasil, entre os estados e algumas cidades, e do Brasil com países desenvolvidos, priorizando-se neste trabalho, os dados das regiões do Brasil, além de alguns estados e cidades. Os estados com maior informação de dados são os estados nordestinos, em especial Ceará e Bahia, porém estados do sul do país e cidades como Cuiabá e cidades de interior tiveram seus dados apresentados. Além disso, foram comparados dados em relação a

prevalência de sexo, idades, causas e números absolutos de casos encontrados, sendo realizada coleta de dados entre os anos de 2008 até 2020.

Após a análise e coleta de informações, observou-se uma clara prevalência do sexo masculino em relação ao sexo feminino, situando-se entre 1,4 e 3,75 homens vítimas de TCE para cada mulher^{5,6,8,15,16}. Abordando a porcentagem de homens e mulheres acometidos deste trauma, constatou-se uma variação entre 87% e 76,23% de homens, para com 23,77% e 13% de pacientes do sexo feminino vítimas deste trauma^{4,12,13,15,17-20}.

Comparando-se o TCE com as pneumonias no território brasileiro, observa-se que os homens são mais acometidos que as mulheres, em uma proporção de 56% até 51,9% de homens acometidos para 48,1% até 44% de mulheres acometidas^{10,21}. Ao comparar com o IAM em território brasileiro, conclui-se que o sexo masculino também é mais acometido, com uma porcentagem de 59% de homens para 41% de mulheres vítimas de IAM^{11,22,23}.

Em um estudo epidemiológico apresentando dados numéricos de pacientes vítimas de TCE entre os anos de 2010 e 2019 em todo o Brasil, foram observados um total de 1.045.070 casos, onde destrinchou-se as informações relativas as faixas etárias destes pacientes. Pacientes do sexo masculino corresponderam a 796.748 do número total de casos, representando 76,23%; as mulheres, tiveram números de 248.322, ou seja, 23,77%. Houveram 243.796 pacientes abaixo de 20 anos (não diferenciando recém-nascidos, crianças, adolescentes de adultos entre 18-20 anos), representando um total de 23,32% do número total de casos, a maior porcentagem. Sequencialmente, a faixa etária correspondente dos adultos que mais sofreu com este trauma foram os pertencentes entre 20-29 anos, com um total de 184.537 vítimas, equivalendo a 17,65% da população acometida. Entre 30-39 anos foram 156.375 pacientes vítimas (14,96%), entre 40-49 anos foram 133.977 (12,81%) e entre 50-59 anos foram 112.983 vítimas (10,81%). Avaliando a faixa etária idosa - pacientes maiores de 60 anos - foi observado um número significativo de 213.402 pacientes vítimas de TCE, ou seja, um total de 20,47%. Observa-se, portanto, que os pacientes adultos entre 20-29 anos foram o terceiro grupo mais acometido, atrás somente de menores de 20 anos e dos idosos. Além disso, foi destacado também que entre os menores de 1 ano e os maiores de 80 anos foram as faixas etárias com a maior proximidade entre a proporção de homens e mulheres⁴.

Outra análise epidemiológica, desta vez resgatando dados correspondidos entre os anos de 2008 até 2019, observou-se um número absoluto de 1.572.178 pacientes com traumatismo cranioencefálico em todo o país, com uma presença de 3,6 homens para cada mulher. A média de casos por ano em todo o Brasil durante este período foi de 131.014 pacientes vítimas de TCE. Nesta, destaca-se que a região Sudeste foi a que mais apresentou pacientes traumatizados, com um total absoluto de 648.477 pacientes, seguindo das regiões Nordeste, com 410.478 vítimas, Sul (272.944), Norte (126.327) e Centro-Oeste (113.982). Em porcentagem, as regiões representam 41,24% (Sudeste), 26,10% (Nordeste), 17,36% (Sul), 8,03% (Norte) e 7,24% (Centro-Oeste), respectivamente. Apesar de a região sudeste ser, em números absolutos, a que liderou em números totais de paciente, a região Sul foi a que demonstrou maior incidência média anual dos casos de traumatismo cranioencefálicos, com 79,43 pacientes a cada 100.000 habitantes durante este período. Seguindo a região Sul, a região Sudeste (64,35/100.000), Centro-oeste (63,41/100.000), Norte

(62,37/100.000) e Nordeste (61,75/100.000)⁸.

Em relação a faixa etária, os pacientes mais acometidos foram os menores de 20 anos, com um número absoluto de 354.785, significando 22,56% do número total. Ao avaliar os adultos, pacientes entre 20-29 anos foram os mais acometidos, apresentaram um total de 334.893 vítimas, ou seja, 21,30%. A seguir, vieram os adultos entre 30-39 anos, com 262.429 casos (16,69%), a quarta década de vida, com 206.846 acometidos (13,15%) e adultos entre 50-59 anos, com um total absoluto de 156.482 pacientes, representando um total de 9,95% dos casos totais. Os idosos - acima de 60 anos – foram representados por 257.275 pacientes, significando 16,36% do total. Observa-se mais uma vez que os mais acometidos foram os menores de 20 anos, porém os adultos na segunda década de vida superaram os idosos, que por sua vez, ficou praticamente empatado com os adultos entre 30-39 anos⁸.

As pneumonias são as doenças com o maior índice de morbimortalidade e internações hospitalares no mundo e, no Brasil, excetuando-se as causas relacionadas a gestação, puerpério e parto, são responsáveis pela principal causa de internação em todo o território nacional. A exceção foi no ano de 2017, as pneumonias foram a segunda maior causa de internações do país, sendo responsável por 598.668 pacientes internados, ou, 14% de todas as internações dentro Brasil^{21,24}. Em relação a quantidade de pacientes vítimas de pneumonias, entre os anos de 2015 até 2019 no Brasil, houveram 3.099.647 casos em todo o território nacional¹⁰, sendo aproximadamente o dobro do número de casos de TCE em um espaço de tempo menor. Isso significa que os casos de TCE em um período de 10 anos foi menor que os casos de pneumonia em um período de 5 anos. Em relação a faixa etária dos pacientes acometidos, observa-se que os adultos entre 20 e 60 anos, juntos, são responsáveis por 18% das internações, e que os idosos (pacientes acima de 60 anos) são responsáveis por 30% das internações. Destaca-se os idoso acima de 60 anos, com uma média de 12-15% das internações¹⁰, o que significa de 4-8% menos internações de pneumonias em idosos do que de TCE, demonstrando a gravidade do traumatismo cranioencefálico.

Avaliando-se os números de pacientes vítimas de IAM entre os anos de 2012 e 2021, nota-se que houveram 1.103.858 internações, o que representa um número muito próximo do número de casos totais de TCE neste mesmo período de tempo. Houve uma prevalência de homens internados, em especial, os homens entre 60-69 anos, que são responsáveis por 27-30% das internações totais neste período. Ao comparar as cinco regiões do país, observa-se que a região Sudeste foi responsável por 49,7% dos casos, a região Nordeste por 19,7%, a região Sul por 19,6%, a região Centro-Oeste por 6,95 e a região Norte por 4,1% dos casos totais de IAM entre os anos de 2012 e 2021. Há uma maior internação dos casos de IAM no Sudeste devido ao maiores quantidades de leitos de enfermaria disponíveis, a maior quantidade de pessoas nesta região e as mais intensas rotinas destes centros urbanos, ao comparar os demais centros urbanos no país^{11,22,23}. Esta análise mostra que as regiões Sudeste, Nordeste e Sul são os que lideram em casos de IAM (assim como lideram em casos de TCE no Brasil), porém que a região Centro-Oeste supera a Norte em casos de IAM, fato que ocorre de forma inversa nos casos de TCE.

Ao avaliar a região Nordeste entre os anos de 2009 até 2019, foram estudados 229.001 casos, com uma prevalência de 3,75 homens para 1 mulher. Os pacientes do sexo masculino foram

representados por 78,9% dos pacientes totais, enquanto as mulheres representaram 22,1% da totalidade. Ao abordar a faixa etária, destaca-se que os pacientes abaixo de 20 anos foram responsáveis em sua totalidade por 70.724 casos, representando um total de 30,88% dos pacientes. Os adultos em sua segunda década de vida registraram 67.332 internações em hospitais nordestinos, ou seja, 29,40%, seguindo de adultos entre 30-39 anos, com 52.375 pacientes (22,87%). Entre 40-49 anos foram 36.681 vítimas (16,01%) e por fim, os adultos entre 50-59 anos corresponderam a 25.982 pacientes, representando um total de 11,3%. Pacientes idosos, foram responsáveis por 45.907 casos de TCE no Nordeste, com uma porcentagem de 20,04% da totalidade. Foi evidenciado que os pacientes mais acometidos em números totais foram os abaixo de 20 anos, seguido pelos adultos entre 20-29 anos, adultos na sua terceira década de vida e os idosos¹⁵.

Entre 2009 e 2019, os estados nordestinos com a maior quantidade de pacientes vítimas de TCE que receberam atendimento médico foram os estados da Bahia e Ceará, com um total de 73.133 e 72.949 pacientes respectivamente. Em contrapartida, o estado do Sergipe foi o que teve o menor número de casos, com 7.438 vítimas. O Maranhão foi o estado nordestino que mais teve aumento de casos neste período de tempo, com um total de 142,2%¹⁵.

O estado do Ceará em 2013 obteve aproximadamente 6.480 casos de pacientes vítimas de TCE, com uma predominância na cidade de Fortaleza, onde foram evidenciadas 6.480 internações em hospitais, um total de 49% de todos os casos do estado. Em um centro de urgência da capital cearense, foram analisados 722 prontuários, com uma larga prevalência do sexo masculino em relação ao feminino; foram internados 591 homens (82%) e 131 mulheres (18%). Foi constatado que a maioria dos casos de TCE acontecia sexta (16%), sábado (22%) ou domingo (31%). Em relação a faixa etária destes pacientes, os menores de 20 anos representaram 193 vítimas (27%), os adultos entre 21-30 anos 158 (22%), pacientes entre 31-40 anos 112 (15%), adultos entre 41-50 anos 92 (13%) e adultos entre 51-60 anos 95 (9%). Os idosos foram responsáveis por 102 pacientes, ou seja, 14% da totalidade de casos. Nota-se que as faixas etárias mais acometidas foram os abaixo de 20 anos, entre 21-30 anos, entre 31-40 anos e os idosos, respectivamente¹³.

No município de Jequié, interior do estado da Bahia, entre 2019-2014 foram atendidos 1.140 pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico, sendo destes 934 homens, o que corresponde a 81,9% do total e 206 mulheres, ou seja, 18,1%. Abordando a faixa etária destes pacientes, encontrou que menores de 20 anos foram responsáveis por 201 internações, o que significa 17,8%. Pacientes adultos entre 20-29 anos foram responsáveis por 297 internações (26,4%), adultos entre 30-39 anos 200 internações (17,8%) e adultos entre 40-59 anos responsáveis por 241 internações (21,4%). Os idosos foram responsáveis por 187 casos de TCE, representando 16,6% do total. Observa-se que a maioria dos pacientes acometidos são adultos entre 20-29 anos, adultos entre 40-59 anos e idosos¹².

No estado da Bahia, entre os anos de 2015 e 2019, obtiveram-se 183.828 pacientes vítimas de pneumonias, o que representa 6% do total de casos do Brasil neste período de tempo. Em relação as internações, foram realizadas 121.530 vezes nesse estado, com uma média entre 24.000 e 27.000 internações anuais entre os anos de 2015 e 2019¹⁰.

No município de Sobral, interior do estado do Ceará, e foram analisados 366 prontuários

de pacientes vítimas de TCE entre os anos de 2015-2020, com uma maior quantidade de pacientes do sexo masculino acometido que do feminino; 298 homens, o que representa 81% da população total do estudo e 68 mulheres, ou seja, 19% dos casos totais. Com relação a faixa etária destes pacientes, evidenciou-se que 67 pacientes abaixo de 20 anos foram internados (19%), adultos entre 20 e 50 anos foram responsáveis por 247 casos (67%) e os idosos corresponderam a 52 casos (14%). Constata-se uma maior predominância de adultos vítimas de TCE em relação a pacientes abaixo de 20 anos e idosos¹⁹.

Ao realizar análise de prontuários de pacientes vítimas de traumatismo craniano no estado do Maranhão entre os anos de 2016 e 2020, foram encontrados 18.499 casos, dentre os quais o sexo masculino é responsável por 76,81% da totalidade, o que, em números absolutos, significa uma amostragem de 14.209 pacientes. As pacientes do sexo feminino tiveram 23,19% da totalidade dos casos, ou seja, 4.209 prontuários analisados. Os pacientes abaixo de 20 anos foram responsáveis por 4.032 internações (21,80%), os adultos entre 20 e 39 anos foram responsáveis por 7.842 casos (42,39%), adultos entre 40 e 59 anos 3.772 casos (20,39%) e pacientes acima de 60 anos, 2.53 casos, o que equivale a 15,42% da totalidade. Portanto, conclui-se que os pacientes mais acometidos foram adultos até 40 anos, seguido de pacientes abaixo de 20 anos, adultos mais velhos e idosos²⁰.

Na cidade de Rio-Branco, estado de Acre, entre os anos de 2016 e 2017 foram encontrados 77 pacientes vítimas de TCE na UTI, sendo encontrados mais homens que mulheres. Ao total, foram 67 pacientes homens, o que representa 87% das vítimas, e 10 pacientes mulheres, o que representa 13% do total. Foi observado que a idade média destes pacientes foi de 39 anos, com o paciente mais novo com 14 anos e o mais velho com 92 anos¹⁸.

Na cidade de Cuiabá, capital do estado do de Mato Grosso, 669 pacientes tiveram seus prontuários analisados nos anos de 2000, 2006 e 2011, com a presença de 567 homens, o que representa 84,7% dos pacientes e 102 mulheres, ou seja, 15,3% da totalidade de pacientes. Em relação a faixa etária, foram evidenciados que pacientes abaixo de 20 anos representaram 28,4%, adultos entre 20-39 anos formaram 39,2%, adultos mais velhos, entre 40-56 anos 21,7% e idosos representaram 10,2% da totalidade de casos. Conclui-se que adultos entre 20-39 anos foram os mais presentes, seguido de pacientes abaixo de 20 anos, adultos mais velhos e idosos¹⁷.

Foi observado que o estado de Santa Catarina apresentou um dos menores índices de pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico em todo o Brasil, com uma média de 9.5 pacientes acometidos por este trauma a cada 100.000 habitantes⁸.

As principais causas de traumatismo cranioencefálico no Brasil e no mundo são os acidentes automobilísticos, em especial, os que envolvem motocicletas nos acidentes, seja acidente moto-carro, moto-moto, moto-anteparo fixo, carro-carro e atropelamentos^{18,19}. Para determinar a importância dos acidentes de trânsito como causadores de TCE, estima-se que mais de 40% das causas de traumatismo cranioencefálico sejam desta origem^{12,17}, não sendo incomum esta porcentagem ultrapassar os 67% das causas totais de TCE^{18,19}. Entretanto, um outro artigo cita que os acidentes automobilísticos são responsáveis por 78% de todos os casos de TCE no Brasil, em especial, em pacientes em salas vermelhas ou CTIs¹⁴.

Abordando os acidentes de trânsito como causas deste tipo de trauma, os acidentes envolvendo motos são os mais frequentes, atingindo 26,6% até 30,5% das causas totais de TCE, sejam elas derivadas de incidentes de trânsito ou não^{12,17}. Os acidentes envolvendo motos são tão significativos, que além de serem os acidentes causadores de traumatismo craniano mais comuns entre todos os tipos, eles são responsáveis por 52% de todas as causas de acidentes de trânsito¹⁸. Além dos acidentes com moto, acidentes envolvendo carros e atropelamentos são as causas mais frequentes de TCE devido a acidentes de trânsito; entretanto, não há um consenso entre qual destes é o mais comum, com alguns estudos demonstrando que atropelamentos são superiores aos acidentes envolvendo exclusivamente carros, e outros estudos demonstrando o contrário^{12,18}. Um dos artigos apresenta uma proporção igual de 15% para ambos, como causas de trânsito e sem ser de trânsito de TCE¹⁷.

Além dos acidentes de trânsito, outra grande causa de acidentes são as quedas, em especial a de própria altura, muito comumente encontrada em pacientes acima de 60 anos de idade^{5,12,19}. As quedas são responsáveis por 13-22% dos casos totais de TCE^{12,17-19}. As agressões estão presentes como causas de TCE, porém como sendo responsáveis por somente 5-7% da totalidade de casos¹⁷⁻¹⁹. Em Jequié, interior do estado da Bahia, em Rio-Branco, Acre, e no estado de Rondônia, os acidentes por arma de fogo podem superar as quedas e os acidentes automobilísticos, porém essa situação ocorre mais no interior destas cidades^{12,14,18}. De forma geral, os acidentes de trânsito são os mais comuns (40-67%), seguindo de quedas (13-22%) ou vítimas de arma de fogo e agressões (5-7%)^{5,12,14,17-19}. Somente um artigo cita as quedas de própria altura como causa mais prevalente que os acidentes de trânsito¹⁶.

A taxa de mortalidade no Brasil de TCE varia de região para região, porém mantém uma média de 9-10% de mortalidade em todo o território, com os homens tendo uma média de mortalidade de 10% e as mulheres de 7-8%^{4,8}. No CTI, a média de mortalidade varia de 24,7%, com uma média de mortalidade masculina de 25% e feminina de 10%. A maior alta de mortalidade de pacientes vítimas de TCE no CTI pode ser explicado pois, nesses casos, os pacientes evoluem para TCE grave, de acordo com a ECG ou já chegam ao hospital em estado grave de TCE¹⁸. A média de mortos por TCE é de 5,1 pacientes a cada 100.000 habitantes, porém este número pode estar impreciso pela falta de estudos que há no Brasil¹³. Um número mais correto pode estar entre 10,27 até 36,3 pacientes a cada 100.000 habitantes, porém ainda sim, sem confirmação exata do número de mortes no país^{8,14}.

Comparando a mortalidade dos casos de TCE com os casos de pneumonia em território brasileiro, observa-se que 1% dos casos de pacientes acometidos por pneumonia e tratados de forma ambulatorial vão a óbito, porém este número sobe para 50% quando é necessária internação hospitalar. Na cidade de Montenegro em 2015, houveram 10,2% de vítimas fatais desta doença²¹. Ao abordar as internações em CTI, 15% dos pacientes não sobrevivem. Em 2017, dos 598.668 casos de pneumonia do Brasil, 52.776 doentes foram a óbito²⁴.

Ao abordar a mortalidade de pacientes vítimas de IAM as regiões Nordeste, Norte e Sudeste são as que mais apresentaram óbitos, com 12,1%, 11,7% e 10,58%, respectivamente. No Brasil, entre os anos de 1990 e 2019, aproximadamente 183,69 pacientes foram a óbito a cada

100.000 habitantes, com 63,6% de vítimas do sexo masculino e 36,4% das vítimas do sexo feminino. Pode-se explicar a maior mortalidade dos homens pelo fato de não irem ao médico e nem fazerem atividade física de forma regular, algo mais presente no sexo feminino¹¹. No município do Rio de Janeiro anualmente a média de óbitos de vítimas de IAM é de 62,4 a cada 100.000 habitantes, com 75,8 homens falecendo a cada 100.000 habitantes e 50,7 mulheres a cada 100.000 habitantes. A média de idade dos falecidos é de 67 anos para homens e 75 anos para mulheres²².

Ao relacionar a taxa de mortalidade do TCE com suas faixas etárias, observa-se que entre 0 a 14 anos a taxa de mortalidade fica na casa entre 1-2%, aumentando conforme os pacientes vão ficando mais velho. Entre 15 e 49 anos a taxa de mortalidade é de 5-10%, e entre 50 e 59 anos a taxa de mortalidade varia entre 10-11%. Nos idosos, esta taxa aumenta para acima de 12% da seguinte forma: entre 60-69 anos 12-13%, entre 70-79 anos 15% e, acima dos oitenta anos há a maior taxa de mortalidade, girando em torno de 20%^{4,8}.

Ao abordar a taxa de mortalidade pelas regiões do Brasil, levando em conta o número de habitantes mortos a cada 100.000 habitantes, observa-se que a região Sudeste é a que mais apresenta mortalidade, com 11,16. A região que se segue é a Nordeste (11,02), Centro-Oeste (10,05), Norte (9,39) e Sul (7,49). Observa-se que apesar da região sul ter um alto índice de casos de TCE ao ano - tanto em porcentagem, números absolutos e média de casos nos últimos 10 anos - ao comparar com demais regiões do país, há o menor número de mortalidade devido às melhores condições de estradas e de investimento em saúde pública nesta região. Destaca-se o estado de Santa Catarina, um dos estados com menor número de mortes a cada 100.000 habitantes, com 5,43 pacientes⁸.

A média mundial anual de casos de TCE é de 69 milhões de pacientes, variando entre 64 e 74 milhões, a depender da região do mundo; são aproximadamente 939 pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico a cada 100.000 habitantes^{6,25}. Na América do Norte as vítimas ficam entre aproximadamente 1.299 a cada 100.000 habitantes; já na Europa, a média é de 235-1012 vítimas^{3,25}. Na África, esta média é menor, atingindo valores de 801 pacientes a cada 100.000 habitantes ao ano; em comparação, na região em que abrange a América Latina (a qual o Brasil faz parte) o índice de vítimas de TCE a cada 100.000 habitantes sobe para 909^{8,25}.

A média mundial de casos de pneumonias (abordando toda a população mundial) é **de 450 milhões de pacientes – 150,7 milhões de crianças – com 4 milhões de mortes anuais em todo o mundo. Países como Brasil, Argentina e Índia, por se tratarem de países em desenvolvimento, lideram o ranking mundial dos casos anuais de pneumonia**^{9,10,21}.

Entretanto, ao se comparar números absolutos de alguns países ao redor do mundo vemos que a Austrália apresenta 322 casos de TCE a cada 100.000 habitantes, os países que compõe o Reino Unido 229/100.00, os EUA 94/100.000 e o Brasil, 65,7 a cada 100.000 habitantes^{3,19}.

CONCLUSÕES

Conclui-se, portanto, que ao estabelecer uma relação entre o TCE e duas das doenças que mais internam e levam a óbitos no Brasil, os pacientes vítimas de traumatismo craniano morrem

e são internados menos. Entretanto, ao averiguar a mortalidade no CTI, há mais chance de um paciente vítima de TCE falecer do que um paciente vítima de pneumonia ou IAM. Além disso, é menos provável que brasileiros tenham um TCE ao comparar pessoas de outras nacionalidades, como europeus, estado-unidenses e pacientes que nasceram em todo reino unido.

REFERÊNCIAS

1. Martinez G, Tinel RD, Alencar JCG, Neto RAB. Medicina de emergência USP Abordagem Prática. 15ª ed. São Paulo. Manole; 2021
2. American College of Surgeons. ATLS. 9ª ed, 2012.
3. Magalhães ALG, Souza LC, Faleiro RM, Teixeira AL, Miranda AS. Epidemiologia do Traumatismo Cranioencefálico no Brasil. Rev Bras Neurolo.2017;53(2); Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/847819/rbn53v02-03-epidemiologia-do-traumatismo-2-ok.pdf>
4. Santos JC. Traumatismo cranioencefálico no Brasil: análise epidemiológica. Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública Goiás “Candido Santiago”.2020;6(3). Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1145668/traumatismo-cranioencefalico-no-brasil-resap-v-6-n-3.pdf>
5. Shaikh F, Waseem M. Head Trauma. National Library of Medicine.2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430854/>
6. Nascimento S, Braga GTP, Queiroz AV, Laureto JR, Campos AS, Macedo JRD Et. Al. Perfil epidemiológico dos pacientes adultos com traumatismo cranioencefálico grave na rede SUS do Distrito Federal: um estudo retrospectivo. Rev Bras Nerurol.2020;56(4)
7. Silva CLN, Lopes MCBT, Thomaz RR, Whitaker IY. Mortalidade de ciclistas com lesões traumáticas resultante de acidente de trânsito na cidade de São José dos Campos em 2015: estudo de coorte. Epidemiol Serv Saúde, Brasília.2020;29(3)
8. Carteri RBK, Silva RA. Incidência hospitalar de traumatismo cranioencefálico no Brasil: uma análise dos últimos 10 anos. Ver Bras Ter Intensiva.2020
9. Assunção RG, Pereira WA, Abreu AG. Pneumonia bacteriana: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e avanços diagnósticos. Rev Invest Biomed São Luis.2018;10(1)
10. Costa JG, Oliveira GM, Coni ROS, Almeida VSM, Cardoso ACG, Brasil CA. Perfil epidemiológico das internações hospitalares por pneumonia na Bahia entre 2015-2019.Rev Bras Enferm Cont Salvador.2022;11
11. Mendes LFS, Barros HCS, Dias JOR, Souza INB, Dias MCR, Rosa IF. Et Al. Análise epidemiológica das internações por infarto agudo do miocárdio no território brasileiro entre 2012 e 2021. Research, Society and Development. 2022;11(5)
12. Constâncio JF, Nery AA, Mota ECH, Santos CA, Cardozo MC, Constâncio TOS. Perfil clínico epidemiológico dos indivíduos com histórias de traumatismo cranioencefálico. Rev baiana enferm.2018;32
13. Silva JA, Souza AR, Feitosa AR, Cavalcanti TMC. Traumatismo cranioencefálico no município

- de Fortaleza. *Enferm Foco*.2017;8(1)
14. Santos AA, Alves IK, Coelho ECO, Baminger J, Santos LKP, Nascimento LS Et. Al. Pacientes com traumatismo crânio encefálico atendidos em um hospital de urgência e emergência. *Bras Journ Develop*.2021;7(3)
 15. Xenofonte MR, Marques CPC. Perfil epidemiológico do traumatismo cranioencefálico no Nordeste do Brasil. *Rev Bras Neurol*.2021;51(1)
 16. Gallego ICR, Builes SV, Garcia CLE, Florez LA. Fisiopatologia do dano cerebral e traumatismo encéfalo craniano. *CES Med*.2018;32(1).
 17. Vasconcelos AC, Dias JC, Wippel MPR, Vieira WA, Meneses IS, Ribeiro MAG, Paranhos LR. Aspectos epidemiológicos de los Traumatismos Craneoencefálicos Atendidos em el Hospital Municipal de Cuiabá, Brasil. *Int J Odontomast*..2018;12(1)
 18. Pádua CS, Scherer TAP, Prado PR, Meneguetti DUO, Bortolini MJS. Perfil epidemiológico de pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE) de uma unidade de terapia intensiva na cidade de Rio Branco-AC, Amazônia Central. *South American Journal of Basic Education, Technical and Tecnological*.2018;5(1)
 19. Oliveira MF, Maia RS, Rocha AS, Santana AR, Menegotto LL, Santana CR. Traumatismo cranioencefálico: análise documental sobre o perfil epidemiológico em hospital da Região Norte do Ceará. *Research, Society and Development*.2022;11(4)
 20. Asevêdo MM, Costa SS. Internações hospitalares por traumatismo cranioencefálico: uma análise do perfil epidemiológico do estado do Maranhão entre 2016 e 2020. *Research, Society and Development*.2022;11(2)
 21. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, Fuchs SC. Perfil clínico, epidemiológico e etiológico dos pacientes internados por pneumonia adquirida na comunidade em um hospital público no interior do Brasil. *Jorn Bras Pneum*.2018;44(4)
 22. Troncoso LT, Oliveira NCC, Laranjeira NRF, Leporaes RCA, Eira TL, Pinheiro VP. Estudo epidemiológico da incidência do infarto agudo do miocárdio na população brasileira. *Rev Caderno de Medicina*.2018;1(1)
 23. Moreira MADM, Cunha MLDM, Neto FAC, Souto JG, Júnior IJAM. Perfil dos pacientes atendidos por infarto agudo do miocárdio entre 2012 e 2016 na Paraíba. *Rev Socied Bras Clín Med*.2018;16(4)
 24. Gomes M. Pneumonia adquirida na comunidade: os desafios da realidade brasileira. *Jorn Bras Pneum*.2018;44(4)
 25. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M Et. Al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Neurosurg*.2018;1

MANEJO ANESTÉSICO NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

ANESTHETIC MANAGEMENT IN PRADER-WILLI SYNDROME

João Pedro de C. Santa Cruz¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

¹Discente 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.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio do neurodesenvolvimento com falta de expressão de genes herdados da região do cromossomo 15q11.2-q13 paterno. Tal defeito pode ocorrer de três principais maneiras: por deleções paternas, dissomia uniparental materna 15 ou por um defeito na região do gene que controla o processo de *imprinting*, denominado “efeito de *imprinting*”. **Objetivos:** Discorrer sobre o manejo anestésico na Síndrome de Prader-Willi ressaltando aspectos clínicos, implicações no manejo anestésico e estratégias de prevenção de intercorrências perioperatórias. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com abordagem exploratória e qualitativa da literatura existente através das bases de dados do UpToDate, Revista Brasileira de Anestesiologia, PubMed e Scielo. **Resultados:** A obesidade é uma característica marcante na Síndrome de Prader-Willi e confere certa atenção e cuidado no que tange ao manejo anestésico. Fármacos com maior tropismo aos lipídios conferem maior dificuldade no uso e maiores riscos ao paciente. Além dessas características, a síndrome apresenta outras particularidades que dificultam e demandam atenção no manejo anestésico, tais como hiperfagia, hipotonia, instabilidade da temperatura corporal, e outras que até podem favorecer o pós-operatório e a otimização do uso de drogas analgésicas, como é o caso do alto limiar de dor presente nestes indivíduos. **Conclusão:** A presente revisão conclui que o manejo anestésico na Síndrome de Prader-Willi deve priorizar a melhor técnica possível para o procedimento determinado ao paciente, o que inclui traçar estratégias que evitem procedimentos que sejam dificultados pelas particularidades clínicas típicas desses indivíduos.

Descritores: “Síndrome de Prader-Willi”; “Anestesia”.

ABSTRACT

Introduction: Prader-Willi syndrome (PWS) is a neurodevelopmental disorder with lack of expression of genes inherited from the region of the paternal chromosome 15q11.2-q13. Such a defect can occur in three main ways: by paternal deletions, maternal uniparental disomy 15 or by a defect in the region of the gene that controls the imprinting process, called “imprinting effect”. **Aims:** To discuss Anesthetic Management in Prader-Willi Syndrome, emphasizing clinical aspects, excluded in anesthetic management and prevention strategies for peri-surgical

intercurrences. **Methods:** This is bibliographical research with an exploratory and qualitative approach of the existing literature through the databases of UpToDate, Brazilian Journal of Anesthesiology, PubMed and Scielo. **Results:** Obesity is a hallmark of Prader-Willi Syndrome and gives some attention and care with regard to anesthetic management. Drugs with greater tropism to lipids are more difficult to use and pose greater risks to the patient. In addition to these characteristics, the syndrome has other peculiarities that make anesthetic management difficult and demand attention, such as hyperphagia, hypotonia, body temperature instability, and others that may even favor the postoperative period and the optimization of the use of analgesic drugs, as is the case of the high pain threshold present in these individuals, **Conclusion:** This review concludes that anesthetic management in Prader-Willi Syndrome should prioritize the best possible technique for the procedure determined for the patient, including outlining strategies to avoid procedures that are made difficult by the typical clinical features of these individuals.

Keywords: Prader-Willi syndrome; Anesthesia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW), descrita pela primeira vez em 1956, apresenta uma prevalência de 1:10.000 – 1:30.000 casos ao redor do mundo e é a causa sindrômica mais comum de obesidade com risco de vida. Além disso, é ocasionada uma desordem do neurodesenvolvimento protagonizada por algumas alterações genéticas, as quais envolvem: deleção da região do gene herdado de forma paterna 15q11.2-q13, responsável por 70% dos casos; dissomia uniparental materna do cromossomo 15, determinante de 25% dos casos; e, por fim, o defeito de impressão que é responsável pela maioria dos 5% restantes.¹⁻⁷

A respeito de suas manifestações clínicas, nota-se que as diferentes fases do desenvolvimento do bebê afetado são protagonizadas por respectivas apresentações. Inicialmente, ao nascimento e durante o período neonatal, observa-se a hipotonia grave como manifestação. Além desta alteração, vislumbram-se letargia, dificuldades de alimentação (sucção), saliva espessa, aumento da relação cabeça/circunferência torácica, genitália pequena em homens e mulheres, com criptorquidia frequente em homens.^{6,8} Nas crianças mais velhas não tratadas observam-se obesidade, atraso no desenvolvimento, baixa estatura ou velocidade de crescimento reduzida, além de características dimórficas, tais como, diâmetro bifrontal estreito, fissuras palpebrais em forma de amêndoa, lábio superior fino com a boca voltada para baixo, mãos e pés pequenos, bordas retas do lado ulnar das mãos e da parte interna das pernas.⁶ Destacando-se, portanto, a obesidade, a qual, nesta síndrome, é uma marca registrada, além de ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade.⁹

Ao seguir a perspectiva linear do presente trabalho e relacionar a SPW com o seu manejo anestésico, nota-se que as principais dificuldades anestésicas encontradas na abordagem desses pacientes são relacionadas à hipotonia muscular, obesidade e alterações no metabolismo dos carboidratos e das gorduras.¹ Ao se deparar com um paciente obeso, o anestesiológista enfrenta problemas práticos no pré, intra e pós-operatório principalmente de origem hemodinâmica

e respiratória.¹⁰ Além disso, o anestesista deve ter em mente que em um paciente com tal característica, é fundamental raciocinar quanto ao uso da droga, relacionando-o com a composição do peso e as modificações que alguns sistemas sofrem nessa situação, como também compreender a possibilidade de diferentes abordagens da via aérea a depender do seu quadro de dificuldade influenciado pelas alterações estruturais que a obesidade traz.¹⁰

Por fim, outras questões são importantes no manejo anestésico na síndrome de Prader-Willi, tais como: alto limiar da dor, instabilidade na temperatura corporal, saliva espessa, comportamento hiperfágico e insuficiência adrenal central. Nessa perspectiva, no pós-operatório é de suma importância avaliar a resposta fisiológica anormal a hipercapnia e hipóxia, hipotonia, espaço faríngeo estreito, incidência elevada de apneias central, obstrutiva e mista, secreções espessas, obesidade, resposta prolongada e exagerada a sedativos, aumento do risco de aspiração e sensação de dor diminuída, pois são essas situações que aumentam a morbidade dos pacientes com SPW após um procedimento cirúrgico.¹¹

OBJETIVOS

Primário:

Discorrer sobre o Manejo Anestésico na Síndrome de Prader-Willi ressaltando aspectos clínicos, implicações no manejo anestésico e estratégias de prevenção de intercorrências perioperatórias.

Secundários:

Relacionar as particularidades clínicas e de maior prevalência dos pacientes portadores da Síndrome de Prader-Willi para com a abordagem anestésica ideal nessas situações especiais.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com abordagem exploratória e qualitativa. Foram escolhidos como referência livros de anestesiologia, como também artigos científicos publicados nas bases de dados do UpToDate, Revista Brasileira de Anestesiologia, PubMed com os descritores “*Prader-Willi syndrome*” e “*anestesia*”. Devido à escassez de materiais específicos do tema optou-se também por utilizar artigos científicos que abordassem o manejo anestésico no obeso, pois foi entendido que a compreensão do desenvolvimento anestésico dentro de tal característica é de suma importância para o manejo anestésico no paciente com SPW e, nesta perspectiva, selecionou-se artigos científicos publicados nas mesmas bases de dados citadas acima, no entanto com os descritores “*obesity*”, “*fat*” e “*anestesia*”

Para selecionar as produções científicas, os critérios de inclusão foram: artigos de pesquisa, teóricos, revisões e relatos de experiência que contemplassem os objetivos desta revisão, publicados no período de 1994 a 2022, em português, inglês e espanhol. Como critério de exclusão foram considerados os artigos que não apresentaram acesso on-line e que não se encaixam no objetivo deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

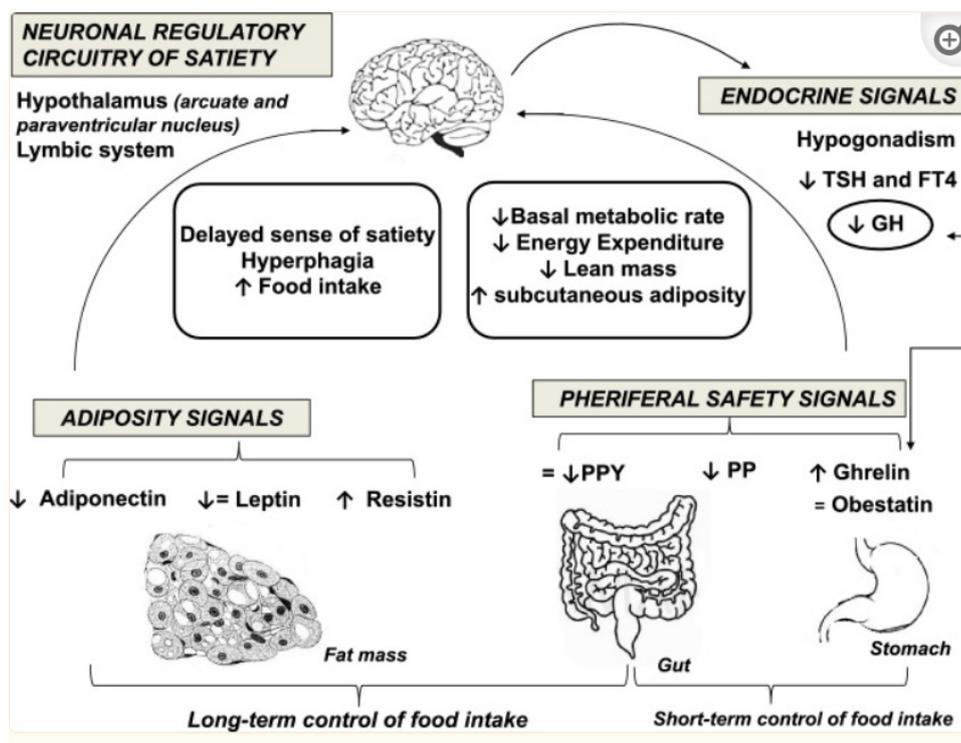
A obesidade nesta síndrome é uma marca registrada, além de ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Para entender como os portadores de SPW desenvolvem tal doença, é necessário compreender as fases nutricionais, regulação hipotalâmica da saciedade, as alterações dos hormônios que regulam a ingestão alimentar e a adiposidade e, por fim, as disfunções endócrinas.⁹ Inicialmente, quando se fala de fases nutricionais, é de suma importância ressaltar que a obesidade se desenvolve no segundo ano de vida. Gradualmente, notam-se certas alterações: na fase 0, antes do nascimento, observa-se diminuição dos movimentos fetais e restrições do crescimento e, por consequência, menor peso ao nascer do que irmãos; na fase 1, primeira infância, a hipotonia, má sucção e déficit de crescimento representam um período de má alimentação e redução do apetite, o qual se estende dos 0 aos 9 meses e é sucedido por uma melhora da alimentação, apetite e peso dos 9 aos 24 meses de vida; na fase 2, a partir dos 2 anos, há um aumento de ganho de peso por conta do crescimento progressivo do apetite e do interesse alimentar; é possível afirmar que a obesidade torna-se proeminente na idade escolar (aproximadamente aos 8 anos) e predominam durante a infância (fase 3) até a idade adulta. Por fim, na fase 4, durante a vida adulta, os adultos podem desenvolver saciedade e resolução para a procura dos alimentos.^{6,9,12,13}

Após essa breve explanação sobre as fases nutricionais, é imperioso descrever as alterações na regulação hipotalâmica da saciedade em conjunto com a sua organização endócrina. Embora não haja um mecanismo exato totalmente elucidado, a obesidade na SPW tem relação principal com a disfunção do centro de saciedade hipotalâmica e seus circuitos reguladores hormonais, a qual, quando presente, leva à interrupção das vias de controle da saciedade, resultando em apetite persistente e insaciável, além de hiperfagia e comportamentos alimentares relacionados à fome. É válido ressaltar que tais alterações são tão significantes que a busca e o armazenamento agressivo de alimentos, a ingestão de alimentos não comestíveis e o roubo de alimentos ou dinheiro para comprar alimentos são comuns entre os indivíduos portadores da síndrome de Prader-Willi.⁹ No que tange a organização hormonal, encontram-se, principalmente, alterados os seguintes hormônios: grelina, polipeptídeo pancreático (PP) e o peptídeo YY (PYY), e, por fim, a resistina. A grelina é um potente hormônio orexígeno secretado pelo estômago durante o período de jejum e a fome, o qual tem seus níveis suprimidos pela ingestão de alimentos. Suas funções fisiológicas envolvem aumentar o apetite pelos mecanismos reguladores centrais do hipotálamo, estimular a secreção de GH, regular a homeostase energética e termogênese da gordura marrom, e estimular o esvaziamento gástrico. A grande maioria dos estudos mostram que seus níveis estão aumentados nos pacientes com SPW. O PP e PYY são hormônios anorexígenos e são secretados pelo intestino após a refeição para que exerçam o seu efeito de induzir à saciedade e inibir a alimentação. Os níveis de PP foram reduzidos em crianças com SPW. A expressão sérica da resistina e mRNA de resistina no tecido adiposo é maior nas pessoas portadoras de Prader-Willi e tais níveis séricos aumentados estão relacionados a lipogênese nesses indivíduos.⁹

Além das fases nutricionais e distúrbios hipotalâmicos na regulação da saciedade, outras alterações endócrinas devido a disfunção hipotalâmica também influenciam na composição corporal dos portadores dessa síndrome. Primeiramente, cita-se a deficiência do hormônio do

crescimento (GH), a qual está associada a diminuição da massa magra, aumento da massa gorda, redução da força e do tônus muscular, redução de movimentos e de gasto energético, e tolerância a exercícios. Outro ponto importante a ser abordado é o hipogonadismo, este também está associado ao aumento do índice de massa corporal (IMC) e à composição corporal com desbalanço entre massa corporal magra (diminuída) e massa corporal gorda (aumentada). Por fim, o hipotireoidismo e o seu efeito periférico no gasto energético, o que também contribui para a composição da massa corporal de acordo com o que se explicou acima.⁹

Figura 1. Mecanismos envolvidos no desenvolvimento da obesidade em pacientes com a síndrome de Prader-Willi



Fonte: Muscogiuri G, *et al.*⁹.

Em relação ao paciente obeso, vale sempre frisar que para o manejo anestésico é importante entender que os componentes torácicos e abdominal elevam os efeitos adversos, principalmente na posição supina. Nesse sentido, a complacência respiratória e a massa pulmonar reduzem e, assim, reduzem o volume de reserva expiratório com consequente redução da capacidade residual funcional. Além disso, o dióxido de carbono (CO₂) tem a sua produção aumentada por conta da elevação da atividade metabólica do tecido gorduroso e do trabalho da respiração, podendo haver incrementos de até 30%.^{10,14,15}

Outro ponto fundamental é compreender a relação desses pacientes com o índice de massa corporal elevados com a farmacologia. O volume de distribuição, por exemplo, é o determinante farmacocinético que influencia na dose de bólus do fármaco. Dentro de tal lógica, no paciente obeso a dose inicial de bólus deve ser maior. Ademais, existem outros parâmetros que desempenham influência na distribuição dos fármacos, tais como ligação à proteínas plasmáticas, débito cardíaco (DC) e perfusão tecidual. Na obesidade, há aumento do DC em 20 a 30 ml por quilograma de

excesso de gordura corporal, o que determina aumento dos fluxos sanguíneos hepático e renal, elevando a depuração dos fármacos. No entanto, fármacos metabolizados pela via do citocromo P450 3A4 têm a sua depuração diminuída, enquanto o metabolismo pelas vias de 2D6, 2E1, 1A2 e 2C9 está aumentado. A composição dos fármacos também influencia, ou seja, substâncias altamente lipofílicas, tais como os benzodiazepínicos, sofrem aumento significativo em seu volume de distribuição nos pacientes obesos. Uma vez que tais fármacos apresentam distribuição preferencial para o tecido adiposo, a sua meia-vida de eliminação acaba sendo elevada, o que não ocorre com os fármacos pouco lipofílicos, os quais quase não sofrem alteração em seu volume de distribuição.^{10,14}

Devido à alta incidência de apneia do sono nos pacientes com obesidade e possível sensibilidade associada a sedativos e opioides, deve-se reduzir o uso de depressores respiratórios de ação prolongada. Sob tal perspectiva, preza-se pelo uso de agentes de ação mais curta e com composição minimamente lipossolúvel, sempre que possível, permitindo, dessa maneira, uma rápida recuperação da consciência, reflexos protetores e mobilidade. Em caso de necessidade de uso da pré-medicação sedativa, os sedativos devem ser administrados de forma gradual e com doses mais baixas do que as utilizadas usualmente, o que permite a ansiólise sem abolir os reflexos de proteção da via aérea ou impedir a cooperação do paciente antes da indução da anestesia geral.¹⁴

O paciente com a SPW, além da obesidade, a qual demanda considerar a presença de apneia obstrutiva, hipertensão pulmonar, diabetes e insuficiência cardíaca direita, também apresenta outros alertas que influenciam no seu manejo anestésico. Primeiramente, cita-se a saliva espessa, característica esta que pode atrapalhar o manejo das vias respiratórias principalmente no uso da técnica de sedação consciente. Além dessa característica, ressalta-se o comportamento hiperfágico e a hipotonia, as quais impedem que se considere seguro de que o paciente manteve o jejum preconizado e complica a capacidade de tossir e limpar efetivamente as vias respiratórias, respectivamente. A instabilidade da temperatura corporal também deve ser considerada, indicando que o ideal é evitar o uso de relaxantes musculares despolarizantes, mesmo que não haja conhecimento da relação de predisposição entre SPW e hipertermia maligna. Ademais, preconiza-se a vigilância para o uso de narcóticos em menores doses para se obter anestesia uma vez que esses indivíduos podem ter uma resposta exagerada a tais substâncias, como também a vigilância a respeito dos riscos de embolia pulmonar, sendo preconizada a profilaxia de trombose venosa profunda nos pacientes obesos, e, por fim, sinaliza-se a possível dificuldade de acesso intravenoso, por conta da obesidade e baixo tônus muscular, além do possível comprometimento da intubação, também influenciada pela obesidade.¹¹

Outra questão para ser alertada é o alto limiar da dor encontrada nesses pacientes, o que pode ser útil no pós-operatório.¹¹ Sabe-se que o manejo anestésico deve prezar uma abordagem multimodal e poupadora de opioides.¹⁴ Nessa perspectiva, ao entender que o paciente com SPW apresenta um limiar de nocicepção elevado, a analgesia frente ao processo operatório permite um menor uso de opióides, estes que são analgésicos de maior potência e conferem os seguintes efeitos adversos, os quais os indivíduos com Prader-Willi, por apresentarem hipotonia, obesidade dentre outras características, são vulneráveis: sedação, lentificação da função gastrointestinal, depressão respiratória, alteração da função cognitiva e confusão, como também, tolerância e hiperalgesia.^{10,11} No entanto, é imperioso elucidar que apesar de tal característica ser útil na abordagem anestésica

multimodal, a ausência da sinalização de uma dor desproporcional ao procedimento cirúrgico, a qual funciona como alerta de que algo está errado, demanda a monitorização de outros possíveis sinais de problemas subjacentes no pós-operatório.¹¹

Diante das explanações acima e do entendimento das particularidades clínicas e das vulnerabilidades dos pacientes com SPW após procedimentos anestésicos, é recomendado que no pós-operatório os pacientes que foram submetidos a sedação profunda e anestesia geral se recuperem a noite em uma unidade monitorada, assim como deve ser realizado um monitoramento contínuo da oximetria de pulso por 24 horas pós operatórias com supervisionamento direcionado ao padrão respiratório e as vias respiratórias, como também deve haver uma abordagem conservadora ao controle da dor e uso de narcóticos associada a uma avaliação adequada do retorno da motilidade gastrointestinal antecedendo a reintrodução alimentar pela boca devido a predisposição de íleo paralítico. Acrescenta-se, por fim, a recomendação da utilização de terapias respiratórias para prevenir atelectasia e infecções pulmonares.¹¹

CONCLUSÃO

A síndrome de Prader-Willi, por se tratar de uma morbidade pouco frequente, com uma epidemiologia de 1:10.000 – 1:30.000, demanda o conhecimento das suas particularidades frente ao manejo anestésico para que seja possível garantir uma segurança perioperatória de um paciente que está sujeito a uma série de complicações no que tange a prática anestésica.

Diante da análise das referências adotadas no trabalho, fica claro que a abordagem anestésica destes pacientes deve levar em consideração a presença de obesidade como principal característica da doença, o que demanda o uso de fármacos menos lipofílicos. Além disso, outras características da síndrome, tais como hipotonia, via aérea possivelmente difícil, apneia obstrutiva do sono etc., tornam necessário a atenção ao manejo com menor quantidade possível de substâncias que podem levar a sedação e depressão respiratória no pós-operatório por conta de uma possível recirculação.

Atenta-se, ademais, à particularidade apresentada pela síndrome a respeito do alto limiar de dor, o que possibilita o menor uso de opioides para o controle da dor e, assim, proteger o paciente vulnerável de seus efeitos adversos tanto no intra quanto no pós-operatório.

Por fim, compreende-se que diante das suas particularidades, o manejo anestésico na Síndrome de Prader-Willi deve ser realizado a partir da melhor técnica possível para o procedimento a ser enfrentado pelo paciente, preconizando, sempre que possível, evitar procedimentos que sejam dificultados pelas particularidades clínicas típicas desses indivíduos, a fim de garantir um menor estresse durante a cirurgia e uma melhor recuperação no pós-operatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca NM, Fernandes LM, Doca FH. Anestesia em Paciente com Síndrome de Prader-Labhart-Willi. Relato de Caso. Rev Bras Anesthesiol. [Internet] 2000; 50: 2:122-124. Available from: <https://www.bjan-sba.org/article/5e498c2f0aec5119028b49a8/pdf/rba-50-2-122.pdf>
2. Associação Brasileira da Síndrome de Prader-Willi. GUIA BÁSICO DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI PARA MÉDICOS E DEMAIS PROFISSIONAIS DA SAÚDE. [Internet].

- Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Sindrome_de_Prader-Willi_-_Guia_basico_para_medicos_e_profissionais_de_saude.pdf
3. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Current Pediatric Reviews*. 2019 Jul 16;15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040524/>
 4. Silva FC, Fliers E, Swaab DF, Yi CX. Hypothalamic neuropeptides and neurocircuitries in Prader Willi syndrome. *Journal of Neuroendocrinology*. [Internet] 2021;33:e12994. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156126/>
 5. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. [Internet]. 2013, 2013:14 . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23962041/>
 6. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2019 Nov 21];38(12):1249–63. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40618-015-0312-9>
 7. Torres CVGR, Kussaba ST, Bantim YCV, Oliveira RBA. Special Care Dentistry in a Patient with Prader–Willi Syndrome through the Use of Atraumatic Restorative Treatment under General Anesthesia. *Hindawi Case Reports in Dentistry*. [Internet]. 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318056/>
 8. Donaldson MDC, Chu CE, Cooke A, Wilson A, Greene SA, Stephenson JBP. The Prader-Willi syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. [Internet]. 1994; 70: 58-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8110011/>
 9. Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano F, Maiorino MI, Parrillo M, Pugliese G, et al. Obesity in Prader–Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 17]; 44(10):2057–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421305/>
 10. Manica J. *Anestesiologia*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. ISBN 9788582714621
 11. Heinemann J, Loker C. ALERTAS MÉDICOS PARA A SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW). [Internet]. 2018. Available from: <https://ipwso.org/wp-content/uploads/2021/06/Alertas-Medicos.pdf>
 12. Kim SJ, Cho SY, Jin DK. Prader-Willi syndrome: an update on obesity and endocrine problems. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. [Internet]. 2021; 26:227-236. Available from: <https://doi.org/10.6065/apem.2142164.082>
 13. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* [Internet]. 2012;14(1):10–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237428>
 14. Schumann R, Eipe N. Anesthesia for the patient with obesity. *UpToDate*. 2022 [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-the-patient-with-obesity>
 15. Quirós BS, Herrero MAP. Actualización en el manejo anestésico del paciente obeso. ¿Lo sabemos todo?. *Revista eletrônica de Anestesia*. [Internet]. 2019; 11(7). Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8425734>

TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A LITERATURE REVIEW

Gabriel R. Guasti¹; Renato G. Barbosa²

¹Aluno do curso de medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos. ²Professor do curso de medicina do UNIFESO - Centro Educacional Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A definição de hiperplasia prostática benigna (HPB) é um crescimento não-maligno ou uma hiperplasia dos tecidos prostáticos e é uma das causas mais comuns de sintomas do trato urinário baixo. Sua incidência se mostra mais comum em idades mais avançadas e a prevalência histológica de HPB nas biópsias se mostram 50-60% em homens de 60 anos e aumenta para 80-90% para homens acima de 70 anos. **Objetivos:** Compreender as formas terapêuticas da hiperplasia prostática benigna abordando a fisiopatologia e correlacionando com a farmacologia e tratamentos cirúrgicos para o entendimento da HBP, por meio de uma revisão de literatura através de artigos científicos focados na urologia. **Métodos:** O estudo foi realizado por meio de pesquisas principalmente na plataforma PubMed, porém foram utilizadas outras plataformas, como SciElo e BVS. Foram encontrados 92 artigos no PubMed usando os descritores “hyperplasia prostatic”. **Resultados:** Em relação aos medicamentos, existem três classes principais, que são os bloqueadores alfa, os inibidores da 5-fosfodiesterase e os inibidores da 5-alfa redutase. Dentre os procedimentos minimamente invasivos, o UroLift; a Aquablation; a embolização e o iTIND. **Conclusões:** Diante dos avanços das pesquisas, métodos cada vez mais eficientes e com menos tempo de internação são aprovados para o uso e com o passar dos anos vai melhorar cada vez mais.

Descritores: Hiperplasia Prostática, Hiperplasia Benigna da Próstata, Hiperplasia da Próstata

ABSTRACT

Introduction: The definition of benign prostatic hyperplasia (BPH) is a non-malignant growth or hyperplasia of the prostatic tissues and is one of the most common causes of lower urinary tract symptoms. Its incidence is more common at older ages and the histological prevalence of BPH in biopsies is 50-60% in men aged 60 years and increases to 80-90% for men over 70 years. **Objectives:** To understand the therapeutic forms of benign prostatic hyperplasia, addressing the pathophysiology and correlating with pharmacology and surgical treatments for the understanding of BPH, through a literature review through scientific articles focused on urology. **Methods:** The study was carried out through searches mainly on the PubMed platform, but other platforms were used, such as SciElo and BVS. 92 articles were found in PubMed using the descriptors “prostatic hyperplasia”. **Results:** Regarding drugs, there are three main classes, which are alpha

blockers, 5-phosphodiesterase inhibitors and 5-alpha reductase inhibitors. Among the minimally invasive procedures, the UroLift; the Aquablation; embolization and iTIND. **Conclusions:** Given the advances in research, increasingly efficient methods and with less hospitalization time are approved for use and over the years it will improve more and more.

Keywords: Prostatic Hyperplasia, benign prostatic hyperplasia, Prostate Hyperplasia

INTRODUÇÃO

A definição de hiperplasia prostática benigna (HPB) é um crescimento não-maligno ou uma hiperplasia dos tecidos prostáticos e é uma das causas mais comuns de sintomas do trato urinário baixo. Sua incidência se mostra mais comum em idades mais avançadas e a prevalência histológica de HPB nas biópsias se mostram 50-60% em homens de 60 anos e aumenta para 80-90% para homens acima de 70 anos.¹

Conforme a idade avança, o nível plasmático de testosterona cai, assim como a relação testosterona/estrogênio, resultando em um aumento da atividade do estrogênio, a qual, pode facilitar a hiperplasia das células prostáticas. Uma outra teoria foca na dihidrotestosterona (DHT) e na atividade da enzima 5 α -redutase, que converte a testosterona em dihidrotestosterona. Em idosos, a atividade desta enzima aumenta, levando a uma diminuição da relação entre testosterona/DHT. O DHT pode promover o aumento das células prostáticas, resultando numa hiperplasia.²

O desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna é caracterizado por uma proliferação das células do estroma e das células epiteliais na zona de transição prostática, que envolvem a uretra, isto acaba levando a uma constrição da uretra e o desenvolvimento de uma obstrução do fluxo urinário da bexiga o que pode resultar em manifestações clínicas do trato urinário baixo, retenção de urina ou infecções por causa da incapacidade de esvaziar a bexiga completamente. A longo prazo, a hiperplasia pode causar o desenvolvimento de uma alta pressão de retenção, o que é um risco à vida, e a mudanças no músculo detrusor da bexiga, causando uma hiperatividade e uma contratilidade reduzida.¹

Os sintomas do trato urinário baixo podem ser divididos em dois grupos: os de armazenamento, que seriam os sintomas de um aumento na frequência miccional, noctúria e uma urgência miccional. E o outro seria de esvaziamento, que consistem nos sintomas de esforço, diminuição do fluxo miccional e micção prolongada. Os homens com HPB, normalmente relatam sintomas de noctúria, baixo fluxo e micção prolongada. Alguns alertas ajudam a mostrar causas mais graves de sintomas urinários, como por exemplo o câncer de bexiga ou de próstata ou uma retenção crônica de alta pressão, o que pode levar a uma insuficiência renal silenciosa. A presença desses pode ser estabelecida por meio de perguntas sobre hematúria/dor óssea/perda de peso e incontinência noturna, respectivamente.¹

O principal objetivo de qualquer tratamento para HPB na maioria dos homens é para causar alívio de obstruções e irritações. O tratamento atual é feito por meio do uso de alguns tipos medicamentos, que são eles, os bloqueadores alfa, os inibidores da 5-alfa redutase, os inibidores da fosfodiesterase 5, medicamentos anticolinérgicos e injeções de toxina botulínica A. A primeira

linha de tratamento é com um bloqueador alfa, na maioria dos pacientes com um volume prostático menor que 40 ml. Em homens com próstata maiores que 40cc, os inibidores da 5-alfa redutase sozinhos ou em combinação com um bloqueador alfa é mais apropriado.³

OBJETIVOS

Primário: Compreender às formas terapêuticas da hiperplasia prostática benigna abordando a fisiopatologia e correlacionando com a farmacologia e tratamentos cirúrgicos para o entendimento da HBP, por meio de uma revisão de literatura através de artigos científicos focados na urologia.

MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de pesquisas principalmente na plataforma PubMed, porém foram utilizadas outras plataformas, como SciElo e BVS. Foram encontrados 92 artigos no PubMed usando os descritores “hyperplasia prostatic” e desses foram selecionados os que mencionaram tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos desse tema, além desses artigos, foram selecionados alguns artigos sobre formas de tratamento minimamente invasivos específicos usando o nome do procedimento, como iTIND, Aquablation, UroLift e embolização das artérias prostáticas. No caso do Aquablation, foi utilizado o descritor “aquablation” e foram encontrados 23 artigos. Para o iTIND, foi utilizado o descritor “iTIND” e foram encontrados 6 artigos. Para o UroLift, foi utilizado o descritor “urolift” e foram encontrados 23 artigos. E para a embolização das artérias prostáticas, foi utilizado o descritor “embolization artery prostate” e foram encontrados 47 artigos. Para as pesquisas, não foi limitado o tempo de pesquisa com exceção dos procedimentos minimamente invasivos, onde o tempo foi de até 10 anos.

RESULTADO E DISCUSSÃO

O tratamento da hiperplasia prostática pode ser realizado por meio da administração de medicamentos ou, nos casos com próstatas maiores, pode ser feito o tratamento cirúrgico.

Inibidores da 5-alfa redutase

A hiperplasia prostática benigna é uma condição que é correlacionada com os sintomas do trato urinário baixo que pode causar dor, incluindo noctúria, urgência miccional, polaciúria, diminuição do fluxo, esforço ao urinar e sensação de urina retida. Os sintomas mencionados acima podem afetar a qualidade de vida dos pacientes com HPB e podem causar alterações no sono. Diversas teorias para a etiologia da HPB existem, porém, uma das versões aceitas é que um potente andrógeno, a dihidrotestosterona (DHT), liga-se aos receptores intracelulares na próstata levando ao um aumento da transcrição de proteínas que é responsável pelo aumento da proliferação celular. Conforme a próstata aumenta, ocorre a compressão da uretra prostática produzindo os sintomas clássicos que foram descritos anteriormente.

A finasterida e a dutasterida provaram serem eficientes no tratamento de HPB, sendo

que a finasterida com capacidade de reduzir até 90% do DHT prostática e 70% da circulante e a dutasterida causou uma redução de até 99% do DHT prostática e circulante.

Mecanismo de ação

Primeiro deve-se entender a síntese dos esteroides androgênicos para entender o mecanismo de ação dos inibidores da 5-alfa redutase. Às gônadas e às glândulas adrenais, em menor escala, produzem androgênios por meio de vários passos que se originam na substância da membrana, o colesterol. A testosterona, uma vez formada, se liga a receptores intracelular de androgênios pelo corpo onde ele pode realizar os seus efeitos. Um andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona chega via conversão da testosterona, que é catalisada pela enzima 5-alfa redutase. Entretanto mesmo a testosterona e DHT sendo, os dois, esteroides androgênicos, eles possuem diferentes efeitos pelo corpo. A testosterona é responsável pelo crescimento visto na puberdade, pelo aumento da massa muscular e também pelo aumento dos hematócritos se comparado com as mulheres. Já a DHT, tem função na diferenciação fetal da genitália externa masculina, padrão de crescimento de cabelo e também o aumento da próstata.^{4 5}

Medicações como finasterida e dutasterida são exemplos dos inibidores da 5-alfa redutase que foram projetados para diminuir a produção de dihidrotestosterona (DHT). A utilidade dessas drogas está na capacidade de diminuir a queda de cabelo e também o crescimento da glândula prostática que seria incontrolável na forma de alopecia androgenética e hiperplasia prostática benigna.

Administração

A finasterida está disponível em comprimidos de 1mg e 5mg. A dose usual para HPB é 5 mg diárias. A dutasterida está disponível em comprimidos de 0,5mg e a dose usual para HPB é de 0,5mg diárias.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos consistem principalmente em alterações sexuais, como por exemplo, disfunção erétil, diminuição do volume ejaculatório, diminuição da libido e também ginecomastia. A diminuição da dihidrotestosterona é parcialmente responsável por esses sintomas, porém também é responsável por isso o shunting de testosterona para estradiol que pode causar os efeitos adversos mencionados. Hipotensão ortostática também foi visto em pacientes que estavam em tratamento com os inibidores da 5-alfa redutase. Já que a terapia com dutasterida é associada a tamsulosin, um bloqueador alfa-1, a hipotensão ortostática é mais comum. Como resultado, existem relatos de hipotensão ortostática, sintomas de tontura e fraqueza.⁶

Em casos raros, os efeitos adversos persistem mesmo no tratamento contínuo, essa condição é uma síndrome pós finasterida e existem pesquisas para entender melhor essa condição.

É possível que os inibidores da 5-alfa redutase estejam associados a uma fertilidade diminuída. Estudos demonstraram que essa diminuição na fertilidade é reversível por meio da interrupção do tratamento.^{7 8}

Contraindicações

Os inibidores da 5-alfa redutase causam uma diminuição na dihidrotestosterona, já que essa é um importante andrógeno no desenvolvimento sexual, crianças, mulheres grávidas ou que

planejam engravidar não devem usar esse tipo de medicamento.

Bloqueadores alfa

Indicações

Os alfa-bloqueadores são divididos em três categorias

- **Não seletivos (alfa-1 e alfa-2)**

Os não seletivos incluem fenoxibenzamina e fentolamina. Os dois medicamentos têm a aprovação para o uso em pacientes com feocromocitoma. A fenoxibenzamina é irreversível e a fentolamina é um bloqueador-alfa reversível. Os dois são usados intraoperatório para controlar a crise hipertensiva durante a remoção do feocromocitoma. A fentolamina é usualmente utilizada no tratamento de complicações cardiovasculares causadas pelo uso da cocaína. Nessa situação, o uso de bloqueadores beta é menos indicado devido ao risco de vasoconstrição coronária e hipertensão. Entretanto é válido mencionar que não é um agente de primeira linha para essa condição.

- **Alfa-1 específicos**

Os bloqueadores alfa-1 seletivos terminam no sufixo “-osin”. Esses medicamentos incluem alfuzosin, doxazosin, terazosin, tamsulosin e prazosin e esses medicamentos são utilizados para tratar a hiperplasia prostática benigna (HPB). Esses medicamentos também podem ser usados para tratar hipertensão essencial. Porém, eles não são a primeira linha de controle da hipertensão.

- **Alfa-2 específicos**

Os bloqueadores alfa-2 seletivos incluem medicamentos yohimbine e idazoxan. Yohimbine tem sido usado no tratamento de disfunção sexual masculina, entretanto a efetividade ainda não foi estabelecida e não é aprovado pela FDA para o este uso e nenhum outro. Idazoxan está em estudos, porém não foi estabelecido nenhuma utilidade clínica.

Mecanismo de ação

Os bloqueadores alfa produzem o seu efeito farmacológico sobre a alteração do sistema nervoso simpático. Existem dois tipos de receptores alfa-adrenérgicos: o alfa-1 e o alfa-2. A maior parte dos receptores alfa-1 está localizada no músculo liso vascular (na pele, nos esfíncteres gastrointestinal, rins e no cérebro) e causa vasoconstrição quando são ativados pelas catecolaminas, como por exemplo a epinefrina e a norepinefrina (NE). A vasoconstrição causa aumento tanto na pressão arterial como na resistência vascular periférica. A norepinefrina tem mais afinidade por esse receptor do que a epinefrina. Os receptores alfa-2 estão localizados nas terminações nervosas periféricas e a inibir a liberação de NE quando ativados, isso causa um feedback para a NE inibindo a sua liberação.

Os antagonistas alfa-adrenérgicos não seletivos causam vasodilatação por meio do bloqueio dos receptores alfa-1 e alfa-2. O bloqueio de alfa-2 vai aumentar a liberação de NE, o que vai causar uma redução do efeito de vasodilatação que é causado devido ao bloqueio de alfa-1. Esses medicamentos funcionam melhor quando tem um aumento da atividade simpática como por exemplo durante um estresse ou quando tem um aumento circulante de catecolaminas, o que permite esses medicamentos serem muito úteis em pacientes com feocromocitoma.

Os agonistas adrenérgicos de alfa-1 seletivos causam vasodilatação por meio da prevenção da ativação do receptor alfa-1 pela NE, resultando numa redução da pressão arterial, permitindo que

os bloqueadores alfa-1 sejam usados para a hipertensão. Os bloqueadores alfa-1 também causam o relaxamento dos músculos lisos na próstata, o que permite que a urina circule mais livremente pela uretra, fazendo essas medicações muito úteis no tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB).

Os antagonistas adrenérgicos de alfa-2 seletivos vão inibir o feedback negativo da NE, estimulando o sistema nervoso simpático.⁹

Administração

A fenoxibenzamina é um medicamento oral que pode ser administrado de 10 a 14 dias antes da remoção do feocromocitoma. A fentolamina é usada em conjunto durante a remoção do feocromocitoma e pode ser administrada tanto IM quanto oral.

Os bloqueadores alfa-1 seletivos são medicações orais que sua administração é melhor durante a parte noturna para minimizar os efeitos de uma hipotensão ortostática.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos bloqueadores alfa não seletivos incluem, hipotensão, fraqueza, taquicardia e tremores. Hipotensão é devido a inibição dos receptores alfa-1, o que causa o relaxamento dos músculos liso e vasodilatação. Os outros efeitos adversos ocorrem devido ao aumento da liberação de norepinefrina quando os receptores de alfa-2 quando eles são antagonizados. Essa liberação resulta na estimulação dos receptores beta devido ao aumento de norepinefrina e resulta em tremores e taquicardia.

Os efeitos adversos sistêmicos como a taquicardia e os tremores são menos comuns com os bloqueadores alfa-1 seletivos. Porém na primeira dose pode causar hipotensão, desmaios, tonteira e dor de cabeça devido a vasodilatação e ao relaxamento da musculatura lisa. A taquicardia reflexa pode ocorrer devido a queda brusca de pressão. Esses efeitos adversos ocorrem mais comumente nos idosos e aumenta o risco de queda. Para melhor evitá-los, o paciente deve tomar a medicação pela noite.

Contraindicações

Os bloqueadores alfa são contra-indicados nos indivíduos com hipersensibilidade a bloqueadores alfa ou qualquer outro componente do medicamento. A atenção é necessária na administração de pacientes idosos ou se realizou a cirurgia de catarata. Esses medicamentos podem complicar a catarata por meio da indução súbita de prolapso de íris e contração pupilar durante a cirurgia.

Os antagonistas alfa não seletivos tem contraindicações adicionais. A fenoxibenzamina e a fentolamina são contraindicações nas lactantes. Deve-se ter cuidado se o paciente tem doenças cerebrovasculares, doença coronária, comprometimento renal acentuado ou infecção respiratória. Esses medicamentos não estão indicados para o longo termo.

Inibidores da 5-fosfodiesterase

Os inibidores da fosfodiesterase são uma classe de agentes que atuam na enzima fosfodiesterase em células alvo e tem aprovação da FDA para o tratamento de DPOC, disfunção erétil, hipertensão arterial pulmonar, psoríase, artrite psoriática e dermatite atópica. A função das enzimas fosfodiesterase é separar o grupo fosfato da célula alvo e diminuir a monofosfatase cíclica

de adenosina (AMPc) ou a monofosfatase cíclica de guanosina (GMPc), causando um relaxamento do músculo liso, vasodilatação e broncodilatação.

Dentro dos inibidores da fosfodiesterase, o sildenafil é o mais comum na inibição da 5-fosfodiesterase e é útil no tratamento de disfunção erétil. O sildenafil não é limitado para tratar apenas a disfunção erétil e obteve a aprovação da FDA para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar em adultos. O uso pediátrico de sildenafil para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar não é aprovado. Vardenafil e avanafil são outros inibidores da 5-fosfodiesterase, que também são aprovados para o tratamento da disfunção erétil. O tadalafil é um inibidor da 5-fosfodiesterase aprovado para o tratamento da hiperplasia prostática benigna e disfunção erétil. Às duas condições podem acontecer ao mesmo tempo conforme o avanço da idade, o tadalafil pode ser usado como monoterapia para ambos às condições.

Tipos

inibidores da 3-fosfodiesterase: Cilostazol, Milrone, Dipiridamol e Amrinone

inibidores da 4-fosfodiesterase: Roflumilast, Apremilast e Crisaborole

inibidores da 5-fosfodiesterase: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil e Avanafil

Mecanismo de ação

O monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) são moléculas mensageiras intracelulares degradadas e inativadas pela enzima fosfodiesterase. Os inibidores da fosfodiesterase realizam os seus efeitos nas enzimas fosfodiesterase específicas que seriam a (PDE-3, PDE-4, PDE-5), prevenindo o GMPc ou AMPc de serem degradados, aumentando assim, os seus níveis nas células do músculo liso, causando o relaxamento e vasodilatação nas células alvo. Os inibidores da PDE-3 realizam os seus efeitos por meio do aumento de AMPc no miocárdio, nos vasos da periferia e plaquetas. Isso vai causar o efeito inotrópico positivo por meio do aumento do cálcio ionizado no miocárdio, vasodilatação periférica e a prevenção de agregação plaquetária e pode ser usado no tratamento de insuficiência cardíaca descompensada e doença arterial periférica.

Os inibidores da PDE-5 realizam a sua ação por meio da prevenção da quebra do monofosfato cíclico de guanosina, aumentando o GMPc nas células alvo. Às células endoteliais do corpo cavernoso do penis liberam óxido nítrico, o que inicia a enzima guanilato ciclase, aumentando a síntese de GMPc. A prevenção dessa quebra permite que a ereção dure mais e sendo usado assim no tratamento de disfunção erétil. Esses inibidores também causam a vasodilatação pulmonar e podem ser úteis no tratamento de hipertensão arterial pulmonar. ¹¹

Administração

Inibidores da fosfodiesterase estão disponíveis na forma oral, IM ou tópica.

DISFUNÇÃO ERÉTIL

Sildenafil 25 a 100 mg/dia (está disponível em 25mg, 50mg e 100mg)

Vardenafil 5 a 20 mg/dia (está disponível em 2.5mg, 5mg, 10mg e 20mg)

Tadalafil 5 a 20 mg/dia (está disponível em 2.5mg, 5mg, 10mg e 20mg)

Avanafil 50mg a 200mg/dia (está disponível em 50mg, 100mg e 200mg)

Esses agentes podem ser administrados de 30 a 60 minutos antes da relação sexual

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB)

Tadalafil 5mg/dia

Tadalafil está disponível em 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, e 20 mg tablets.

Efeitos adversos

Sildenafil: Dor de cabeça, distúrbios visuais, sintomas gastrointestinais, dispepsia e náuseas, congestão nasal, priapismo, perdas auditivas, dor nas costas, diminuição da pressão arterial, tonturas e hepatotoxicidade.

Tadalafil: Dor de cabeça, diminuição da pressão arterial, nasofaringite, mialgia, dor nas costas, priapismo, perdas auditivas e distúrbios visuais.

Vardenafil: Dor de cabeça, sintomas gripais, sinusite, sintomas gastrointestinais, dispepsia e náuseas, priapismo, perdas auditivas, aumento da creatina kinase e prolongamento do segmento QT.

Avanafil: Dor de cabeça, dor nas costas e congestão nasal.

Sildenafil, vardenafil e tadalafil foram associados a perdas auditivas. Geralmente essa perda auditiva é unilateral e pode ocorrer durante as primeiras 24 horas de administração do medicamento e é temporária em quase um terço dos pacientes. Os pacientes devem buscar tratamento médico imediato se a perda auditiva se manter. Entretanto sildenafil é um inibidor da 5-fosfodiesterase, ele tem um fraco efeito inibitório na enzima 6-fosfodiesterase na retina e nos cones e isso pode causar uma alteração visual “azulada” em alguns pacientes com altas doses. O paciente pode também apresentar uma sensibilidade maior à luz.

Esses distúrbios visuais são causados pelas respostas elétricas à luz, eles são temporários e reversíveis. Priapismo é um efeito adverso encontrado nos inibidores da 5-fosfodiesterase. Pacientes que têm uma ereção que dura mais do que quatro horas devem buscar atendimento médico, já que o pode causar dano permanente.

Contraindicações

Hipersensibilidade ao medicamento é uma contraindicação absoluta para todos os inibidores da fosfodiesterase. Os nitratos estão contraindicados a serem utilizados em conjunto com os inibidores da 5-fosfodiesterase: sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil, pode acabar ocorrendo uma hipotensão severa. Às contraindicações relativas são, uma doença cardíaca pré-existente, hipotensão e o uso de antihipertensivos requerem uma avaliação antes do uso do inibidor da fosfodiesterase. O paciente que estiver com prolongamento do segmento QT ou que possui uma síndrome QT congênita deve evitar o vardenafil.

E com isso, sobra apenas o tratamento cirúrgico para ser mencionado, ele consiste basicamente no tratamento de grandes próstatas, por meio de cirurgias ou procedimentos com o uso de laser. O uso da energia bipolar na ressecção endoscópica da próstata, às técnicas de vaporização e enucleação a laser e a videolaparoscopia

Ressecção transuretral da próstata

Até recentemente, a ressecção transuretral monopolar da próstata era considerado o padrão-ouro no tratamento de próstatas com o volume inferior a 80 cm³ devido a sua efetividade e baixo custo. Porém, essa técnica é associada com algumas complicações, como por exemplo,

estenose uretral, sangramentos, esclerose do colo da bexiga e síndrome pós cirurgia, que consiste em intoxicação de água junto com hiponatremia e que pode causar um edema cerebral.

A incorporação da tecnologia bipolar representa uma evolução significativa na técnica nos anos recentes. Essa técnica bipolar apresenta uma vantagem considerável devido ao fato que pode ser feita com a solução salina normal, com excelentes resultados na relação com o grande volume de ressecção dentro do mesmo tempo cirúrgico.

GreenLight XPS (GL-XPS) Vaporização fotoseletiva da próstata

Com um tamanho de onda de 532 nm, usando oxihemoglobina como cromóforo, ele foi inicialmente definido como um sistema de alta energia (HPS), o qual usava uma saída de 120W e foi referido frequentemente como a fotovaporização da próstata. Na última geração, o sistema XPS é capaz de gerar energia laser de altos pulsos de frequência num raio mais largo, melhorando a eficiência da vaporização. O novo sistema reduziu significativamente o laser e o tempo de operação. O número de fibras usado durante o procedimento foi reduzido significativamente com o sistema XPS, enquanto o total de energia também foi reduzido. Eles concluíram que o GL-XPS demonstrou vantagens sobre o HPS para quase todos os parâmetros operatórios, com exceção do tamanho da próstata.

Em um ensaio prospectivo randomizado, comparando a cirurgia com o uso do sistema GL-XPS, com dois anos de acompanhamento, 29 centros foram incluídos em 9 países europeus envolvendo 281 pacientes com hiperplasia prostática benigna. A proporção de pacientes sem complicações dentro dos 24 meses foi de 83,6% com o GP-XPS contra 78,9% pela cirurgia. Reduções de volume prostático e PSA foram similares nos dois e mantiveram durante o estudo. Comparado com o primeiro ano de estudo, alguns eventos adversos ou retratamentos foram reportados nos grupos e mostrando efeitos similares e segurança nas duas técnicas.¹²

Entretanto, sendo a eficácia em curto e médio prazo para pequenos e médios adenomas é bem estabelecida, existe pouca evidência para o uso do GL-XPS em próstatas muito grandes. Recentemente, a eficácia e a segurança do sistema GL-XPS foi demonstrada usando a técnica de vapoenucleação das glândulas prostáticas medindo mais do que 150mL. Foram incluídos 70 pacientes com uma próstata média de 202 mL (152-376 mL), 59% estavam em uso de um cateter permanente. O tempo médio de cirurgia foi de 180 minutos e foram usadas três fibras por caso. O tempo médio de permanência do cateter foi de um dia. Foi mostrada uma redução no PSA de 8,3 ng/mL no começo e 24 meses depois foi até 3,0 ng/mL. O retratamento foi requerido em 2,9% dos pacientes.^{12 13}

Enucleação da próstata por Holmium Laser (HoLEP)

O laser opera no 2,120 nm, e ele pulsa com raios concentrados de alta energia resultando numa ruptura do tecido prostático. A penetração do tecido pelo laser é de apenas 0,4 mm na próstata, o que produz uma coagulação adequada e o mínimo de carbonização. As propriedades físicas desse laser permite que seja usado em diferentes tecidos. No tecido prostático, pode ser usado para ablação (HoLAP), ressecção (HoLRP) e enucleação (HoLEP), mostrando que é um método importante no tratamento devido a sua grande variedade.

HoLEP foi usado em grande número de ensaios clínicos randomizados comparando

com a RTU e a prostatectomia aberta, mais do que qualquer outra técnica a laser disponível. Comparando com a RTU, os resultados são similares, e foram observados dentro de um follow-up de uma média de 7,6 anos. A necessidade de uma morcelação do tecido prostático da bexiga no final do procedimento e a uma longa curva de aprendizado são as duas principais desvantagens desse método.

UroLift

O levantamento da uretra prostática usando o sistema UroLift é um tratamento endoscópico para homens com sintomas do trato urinário baixo (LUTS) causado por uma hiperplasia prostática benigna (HPB). Cada implante de UroLift consiste em duas “âncoras” conectados por uma sutura não absorvível, o cirurgião insere o dispositivo de entrega na uretra até que atinja a uretra prostática. Uma agulha fina no final do dispositivo de entrega faz a sutura por fora da próstata. A agulha recua, tensionando a sutura, que então é presa a uretra por meio da âncora uretral. O resultado é que o lobo é puxado para longe da área de obstrução permitindo a abertura da uretra. Isso é repetido para o outro lobo da próstata. O procedimento usa em torno de 3,5 implantes e pode ser feito com o paciente em anestesia local ou geral.¹⁵

Aquablation

O sistema Aquabeam Aquablation tem três componentes principais: a unidade de planejamento conformal; uma peça de mão 24Fr e um console. O procedimento pode ser performado sob anestesia geral ou raquianestesia. A partir daqui, o paciente é colocado na posição dorsal da litotomia e o ultrassom transretal biplanar é montado na posição. Depois, a peça de mão é posicionada com apenas a ponta dentro da bexiga antes do scope ser retirado e colocado proximal ao esfíncter externo. Depois que é confirmado o posicionamento, a peça de mão é estabilizada usando uma articulação montada na cama. Após isso, o ultrassom transretal é inserido até o centro da próstata ser visualizado. Nesse ponto, o cirurgião pode usar o transdutor do ultrassom para comprimir a próstata e melhorar a visualização para a peça de mão do Aquabeam. Uma vez que esses dois estão posicionados, o software permite a mudança para 25mm e o ângulo de ressecção para 225 graus. Uma vez que a ressecção for concluída, a hemostasia pode ser feita por meio de eletrocautério ou tamponamento por cateter-balão. O balão permanece no lugar por duas horas para assegurar a hemostase. Depois do procedimento, um cateter de 3 vias é inserido e a irrigação da bexiga começou, os pacientes podem ter alta no dia seguinte após o cateter ser removido.¹⁶

iTIND

O procedimento começa com o paciente recebendo uma dose única de profilaxia antibiótica e deitando em posição de litotomia. Na maioria dos casos, o uso da anestesia é local, porém pode ser usada uma sedação intravenosa leve se for requerido. O dispositivo é pré-carregado no sistema (14Fr) e passa pela bainha cistoscópica (19-22 Fr). Uma vez que a inspeção da bexiga e da uretra for feita, o dispositivo pode ser colocado dentro da bexiga cheia. Por meio da visão endoscópica, ele pode ser manipulado até a posição desejada. A ancoragem deve ser feita em uma posição, abaixo do colo vesical e cranial ao verumontanum. Com isso feito, o dispositivo pode ser cuidadosamente retraído. Uma vez que for feito até a satisfação do cirurgião, o plástico que protege o fio de nylon pode ser retirado para que o fio seja reduzido. Para concluir o procedimento, a bexiga é esvaziada,

e nenhum cateter é requerido. O tempo total de procedimento é de menos de 10 minutos. Com pressão contínua e com isquemia resultante, a uretra prostática e o colo vesical são remodelados, o que cria novos canais pelo qual a urina pode fluir.

Os pacientes podem receber alta no mesmo dia com uma simples analgesia. Depois de 5 a 7 dias, o paciente deve retornar para a remoção do dispositivo. Isso é feito por meio da retirada do fio de nylon usando um laço para puxar o dispositivo para dentro da bainha do cistoscópico ou para um cateter de silicone (20-22 Fr).¹⁷

Embolização

O efeito da embolização das artérias prostáticas é baseado em diversos mecanismos. A embolização causa um deslocamento dos vasos intra prostáticos e os pré capilares, resultando numa isquemia irreversível. Uma resposta inflamatória e a formação de um edema que então resultará numa completa anóxia. O processo de redução começa logo após a absorção dos componentes do edema e a formação de cicatrizes. Ao mesmo tempo, o nível intra-prostático de testosterona e da di-hidrotestosterona, que é altamente bioquimicamente convertida, diminui. Os dois efeitos vão levar a diminuição prostática. Uma penetração mais profunda e uma embolização mais proximal acaba aumentando o risco de necrose uretral. Por meio da destruição das terminações nervosas intra prostáticas, uma embolização bem sucedida causará uma redução do receptor alfa-1 adrenérgico causando um relaxamento das células musculares lisas. Na HPB, a quantidade de receptores alfa-1 adrenérgicos é aproximadamente 6 vezes maior do que numa próstata normal e induz o relaxamento da musculatura lisa no colo vesical afetando o fluxo de urina da bexiga para a uretra. A expressão do receptor diminui significativamente após a embolização resultando numa diminuição do tônus muscular.¹⁸

CONCLUSÃO

Existem diversos métodos farmacológicos de diferentes classes para realizar o alívio dos sintomas, por meio da redução de tamanho da próstata ou por meio da diminuição do crescimento, associado a essa terapia medicamentosa, existem às técnicas cirúrgicas e o uso de laser também é muito importante nesse tratamento, e existem também às técnicas minimamente invasivas que são bem recentes e estão sendo estudadas a fundo, para garantir uma certa segurança na hora de realizar esses procedimentos e garantir resultados similares ou até mesmo melhores do que às técnicas convencionais, que fica demonstrado na iTIND, UroLift e Aquablation, onde são técnicas bem recentes e com bons resultados nas pesquisas que apresentam melhor pós-cirúrgico do que às outras técnicas, já que não necessitam de grandes intervenções, então acaba sendo mais fácil para realizar a alta do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644346.
2. Csikós E, Horváth A, Ács K, Papp N, Balázs VL, Dolenc MS, et al. Treatment of Benign

- Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. *Molecules* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021 Nov 25;26(23):7141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885733/>
3. Lawrentschuk N, Ptasznik G, Ong S. Benign Prostate Disorders [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. PubMed. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905239/>
 4. Nassar GN, Leslie SW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 4, 2022. Physiology, Testosterone. [PubMed]
 5. Basaria S. Reproductive Aging in Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2013 Jun;42(2):255–70.
 6. Zito PM, Bistas KG, Syed K. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 8, 2022. Finasteride. [PubMed]
 7. Andrade C. Why Odds Ratios Can Be Tricky Statistics. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018 Nov 27;79(6).
 8. Salisbury BH, Tadi P. 5 Alpha Reductase Inhibitors [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310390/>
 9. Nachawati D, Patel JB. Alpha Blockers [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310526/>
 10. Padda IS, Tripp J. Phosphodiesterase Inhibitors [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644702/>
 11. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the Concept of 5 α -Reductase Inhibition in Human Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology*. 2000;37(4):367–80.
 12. Thomas JA, Tubaro A, Barber N, d’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: two-yr outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol*. 2016; 69(1):94-102.
 13. Stone BV, Chughtai B, Forde JC, Tam AW, Lewicki P, Te AE. Safety and efficacy of GreenLight XPS laser vaporization in prostates measuring over 150 mL. *J Endourol*. 2016; 30(8):906-12.
 14. Couteau N, Duquesne I, Frédéric P, Thiounn N, Timsit M-O, Mejean A, et al. Ejaculations and Benign Prostatic Hyperplasia: An Impossible Compromise? A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Dec 10;10(24):5788.
 15. Knight L, Dale M, Cleves A, Pelekanou C, Morris R. UroLift for Treating Lower Urinary Tract Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: A NICE Medical Technology Guidance Update. *Applied Health Economics and Health Policy* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Dec 8];20(5):669–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843995/>
 16. Tokarski AT, Leong JY, Roehrborn CG, Shvero A, Das AK. Aquablation of the prostate: a

- review and update. The Canadian Journal of Urology [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Dec 8];28(S2):17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453424/>
17. Balakrishnan D, Jones P, Somani BK. iTIND: the second-generation temporary implantable nitinol device for minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia. Therapeutic Advances in Urology. 2020 Jan;12:175628722093435.
 18. Teichgräber U, Aschenbach R, Diamantis I, von Rundstedt F-C, Grimm M-O, Franiel T. Prostate Artery Embolization: Indication, Technique and Clinical Results. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2018 Jul 5;190(09):847–55.
 19. Nunes RLV, Antunes AA, Constantin DS. Contemporary surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2017 Aug 1;63:711–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Drq539nc7QJNJBBy9WDgRf6L/?lang=en>

AS BASES TERAPÊUTICAS DIRECIONADAS PARA O TRATAMENTO DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

THERAPEUTIC BASIS FOR THE TREATMENT OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Amanda M. C. Stamato¹; Andreia S. S. Moreira²

¹Discente do curso de graduação em Medicina da UNIFESO; ²Docente do Curso de graduação em Medicina da UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A distrofia muscular de Duchenne é uma doença neuromuscular, geneticamente determinada. Caracteriza-se por produzir fraqueza muscular progressiva, manifestando-se na primeira infância. A fim de estabelecer o tratamento para a distrofia muscular de Duchenne, diferentes estudos foram realizados, mas nenhum tratamento eficaz foi estabelecido. Atualmente não há tratamento curativo, as únicas drogas que demonstraram modificar a história natural da doença são os corticosteroides e o Translarna. **Objetivos:** Abordar sobre a relevância das bases terapêuticas direcionadas para a distrofia muscular de Duchenne. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura médica, com caráter qualitativo e exploratório, de artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, revista de Neurologia e SCIELO, no idioma português, inglês e espanhol. Os artigos selecionados foram filtrados entre os anos 2010 e 2022. A partir das palavras chaves e dos filtros estabelecidos, foram encontrados 38 artigos, dentre os quais 16 foram selecionados para serem a base da revisão bibliográfica proposta. **Resultados:** Pôde ser analisado que a inflamação crônica é um dos pilares para a fisiopatologia da doença, sendo útil para a detecção do grau de lesão muscular, aumentando a possibilidade de propor intervenções precoces. Têm-se então os corticosteroides e o Atalureno como as terapêuticas estabelecidas. Outras estratégias seriam voltadas para a intervenção de acordo com a mutação genética apresentada, entretanto, ainda não comprovadas cientificamente. **Conclusão:** Apesar de já existirem diversos estudos em andamento a respeito da intervenção terapêutica a níveis de mutação genética, nenhum ainda foi comprovado cientificamente, e atualmente, têm-se como estratégias o uso dos Glicosteroides e o Atalureno.

Descritores: Distrofia; Tratamento; Genética; “Duchenne”.

ABSTRACT

Introduction: Duchenne muscular dystrophy is a genetically determined neuromuscular disease. It is characterized by producing progressive muscle weakness, manifesting itself in early childhood. In order to establish treatment for Duchenne muscular dystrophy, different studies were conducted, but no effective treatment was established. Currently there is no curative treatment, the

only drugs that have been shown to modify the natural history of the disease are corticosteroids and Translarna. **Aims:** Address the relevance of therapeutic bases directed to Duchenne muscular dystrophy. **Methods:** Narrative review of the medical literature, with qualitative and exploratory character, of articles indexed in the databases of MEDLINE/PubMed, journal of Neurology and SCIELO, in Portuguese, English and Spanish. The selected articles were filtered between 2010 and 2022. Based on the key words and the established filters, 38 articles were found, among which 16 were selected to be the basis of the proposed bibliographic review. **Results:** It could be analyzed that chronic inflammation is one of the pillars for the pathophysiology of the disease, being useful for detecting the degree of muscle injury, increasing the possibility of proposing early interventions. Then there are corticosteroids and Atheritren as established therapies. Other strategies would be focused on the intervention according to the genetic mutation presented, however, not yet scientifically proven. **Conclusion:** although there are already several ongoing studies on therapeutic intervention at levels of genetic mutation, none have yet been scientifically proven, and currently, the use of glyco steroids and Ataluren is used as strategies.

Keywords: *Dystrophy; Treatment; Genetics; Duchenne.*

INTRODUÇÃO

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença geneticamente determinada, ligada ao cromossomo X, com incidência de 1 por 3.500-6.000 homens nascidos, resultante de um defeito no gene DMD, o qual codifica uma proteína chamada distrofina. A distrofina é uma proteína subsarcolemal essencial para a manutenção da célula muscular, cuja funcionalidade direciona-se para o processo de ligação entre as fibras do aparelho contrátil de dentro da célula e a membrana celular, proporcionando estabilidade estrutural ao músculo e consequente garantia da sua integridade.^{1,2}

Caracteriza-se clinicamente por produzir fraqueza muscular progressiva, com o comprometimento da musculatura estriada esquelética, iniciado na cintura pélvica, de forma simétrica, progredindo, com o desenvolvimento da doença, para os músculos da cintura escapular. Desta forma, alguns portadores desenvolvem uma marcha do tipo anserina, onde há uma inclinação lateral do tronco e da bacia em direções opostas durante a marcha, como uma forma de compensar a dificuldade de suportar o peso do corpo ao ficar com apoio único e assim ajustar o centro de equilíbrio. Ainda, algumas complicações em sítios cardiopulmonares tornam-se frequentes com a progressão da doença, evidenciadas pela suscetibilidade a pneumonias, visto que o relaxamento dos músculos respiratórios que ocorre normalmente durante o sono faz a respiração ficar mais superficial, e desta forma, compromete a entrada e saída de ar dos pulmões.^{3,4,5,6}

O diagnóstico da doença é realizado através da avaliação clínica de médicos neurologistas, em conjunto com a realização da dosagem da enzima creatinina fosfoquinase, visto que, devido à ruptura da célula muscular, quantidades significativas da enzima são liberadas na corrente sanguínea. Sob tal ótica, tem-se ainda, exames mais específicos a fim de proporcionar um diagnóstico mais detalhado e realizar diagnósticos diferenciais com outras doenças neuromusculares, como a

eletro-neuromiografia, a biópsia muscular e a análise do DNA.^{7,8,9}

Apesar de ser uma doença degenerativa grave, tem-se experimentado grandes avanços no campo das opções terapêuticas, abrangendo aspectos medicamentosos, ortopédicos, pulmonares, cardíacos, nutricionais, fonoaudiológicos e psicológicos. As biópsias musculares dos portadores de Distrofia muscular de Duchenne demonstraram perda de células musculares e presença de infiltrado linfocitário, sugerindo que a inflamação pode ser um dos pilares para a lesão muscular.²

Desta forma, sabe-se que desde o início da década de 1970 diversos estudos foram publicados apontando os benefícios dos corticoesteroides de longa duração na função motora dos pacientes portadores da doença, os quais demonstraram modificar a história natural da doença, atuando na interrupção do processo inflamatório. Sendo assim, esta classe de medicamentos proporciona uma marcha independente mais longa, melhor estabilização e funcionalidade do membro superior, retardamento da perda de força muscular, preservação da função pulmonar, limitação da perda da função cardíaca e consequente prevenção de cardiomiopatias, redução da necessidade de cirurgia na coluna e melhora da qualidade de vida dos portadores.⁸

A terapia com os glicocorticoides é recomendada para aqueles meninos portadores da distrofia na fase de declínio da função motora. Devido à imaturidade imunológica e ao fechamento precoce da placa epifisária, os glicocorticoides não devem ser oferecidos a meninos menores de dois anos de idade. O plano de primeira linha recomendado seria a prednisolona 0,75mg/kg diariamente, seguido de prednisolona em doses intermitentes (10 dias com e 10 dias sem), podendo alcançar efeitos substanciais em um período de seis meses.⁸ A cirurgia tem-se mostrado eficaz como tratamento de suporte para problemas específicos como retrações de membros inferiores e para estabilização da coluna espinhal. O tratamento de problemas respiratórios inclui a prevenção de infecções por meio da vacinação contra pneumococo e vírus da gripe. Caso haja alterações na função cardíaca em exames funcionais torna-se indicado o uso de medicações que reduzem a pressão arterial e a retenção de líquidos.⁹

Ainda, foi relatada a utilização do Translarna (Atalureno) como uma das terapêuticas medicamentosas, os quais atuam permitindo que o ribossomo leia um códon de parada prematuro no mRNA para que a tradução continue normalmente, embora com eficiência reduzida, resultando na produção de uma proteína distrofina completa. Dessa forma, ao restaurar a produção de distrofina, o tratamento com Atalureno ajuda a preservar a massa muscular e prolongar a função em pacientes com a doença.^{10, 11, 12}

Neste sentido, atualmente as esperanças estão nas terapias que objetivam a correção do problema genético no DNA, ou na produção da proteína distrofina via rna mensageiro, entretanto, ainda não há comprovação científica.¹

JUSTIFICATIVA

A grande importância que se atribui à análise das bases terapêuticas voltadas para a distrofia muscular de Duchenne relaciona-se ao fato de não existir uma base terapêutica direcionada com comprovação científica, e sim apenas estudos voltados à utilização da terapia medicamentosa a

partir do uso dos glicocorticoides de longa duração e do Translarna, os quais proporcionam uma melhora na qualidade de vida destes pacientes portadores da distrofia.

OBJETIVOS

Primário: Abordar sobre a relevância das bases terapêuticas direcionadas para a distrofia muscular de Duchenne proporcionando um melhor prognóstico aos portadores da enfermidade.

Secundário: Avaliar os benefícios da utilização medicamentosa nas fases iniciais da distrofia muscular de Duchenne e na melhora da qualidade de vida, junto à prevenção de outras enfermidades em sítios respiratórios e cardiopulmonares.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do qual consta em revisão narrativa da literatura médica, com caráter qualitativo e exploratório, de artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed, Revista de Neurologia e SCIELO, no idioma português, inglês e espanhol. Os artigos selecionados foram filtrados entre os anos 2010 e 2022 e encontrados através dos seguintes descritores “*Dystrophy*”, “*treatment*”, “*Duchenne*”, “*genetic*”. A partir das palavras chaves e dos filtros estabelecidos, foram encontrados 38 artigos, dentre os quais 16 foram selecionados para serem a base da revisão bibliográfica proposta.

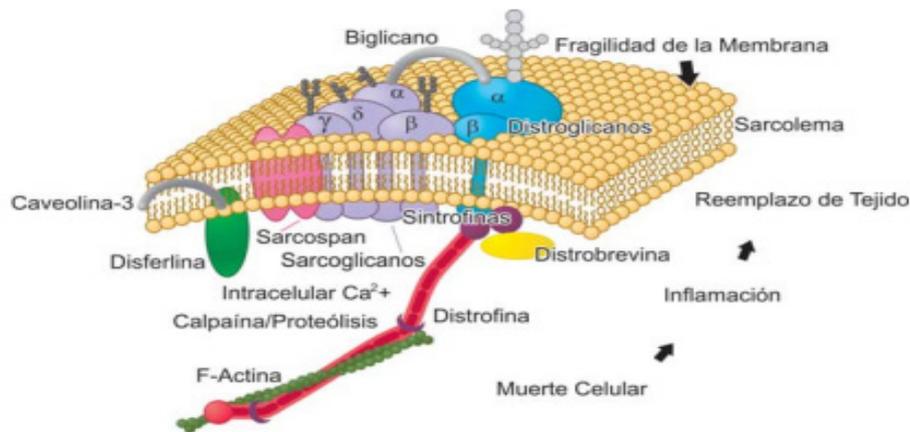
Os critérios de inclusão consistem em artigos os quais elucidaram os benefícios da utilização da terapia com glicocorticoides de longa duração, influenciando de forma direta no prognóstico da doença, além das outras possibilidades terapêuticas, ainda em processo de comprovação científica. Os critérios de exclusão estabelecidos foram não condizer com o direcionamento do trabalho à terapêutica da doença abordada e com os descritores escolhidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisarmos os estudos científicos direcionados ao tratamento da distrofia muscular de Duchenne, tem-se primariamente a inflamação crônica como uma característica importante da doença. Sabe-se que a base para o desenvolvimento da distrofia muscular está na mutação do gene DMD que codifica a proteína distrofina, localizada na superfície de membranas, e com um papel crucial na integridade e no alinhamento da membrana plasmática às miofibrilas durante a contração muscular e relaxamento. Nesta perspectiva, uma fibra muscular frágil e o sarcolema instável são alguns dos resultados da mutação proteica, se o músculo frágil sofre um processo de estiramento, o sarcolema sofre um estresse mecânico. Consequentemente, os níveis de Ca^{2+} aumentam (produto da fragilidade do sarcolema) e junto com a interação de outras proteínas ativam a necrose e corroboram para a destruição da fibra muscular (**Figura 1**). Em seguida, as miofibrilas necrosantes são atacadas e removidas principalmente por macrófagos M1. Ao mesmo tempo, as células M1 secretam citocinas pró-inflamatórias e recrutam células inflamatórias adicionais, aumentando o processo inflamatório. ^{6, 9, 11, 12}

Foi relatado que a biópsia do músculo distrófico mostra superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF - α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) em comparação com músculos saudáveis levando à inflamação crônica, sendo também demonstrado que pacientes com DMD apresentam níveis aumentados de citocinas (TNF - α , IL-6) no soro em comparação com indivíduos saudáveis. Diante disso, tem-se que a identificação do estado inflamatório durante a progressão da distrofia é clinicamente importante porque será útil para a detecção do grau de lesão muscular, aumentando a possibilidade de propor intervenções precoces independentemente da origem da inflamação.¹²

Figura 1: Mecanismos inflamatórios envolvidos no processo de lesão e necrose da fibra muscular em portadores da Distrofia muscular de Duchenne



Fonte: López Hernández (2009)¹¹

Sob tal ótica, podemos dividir a terapêutica da doença em um grupo que atua diretamente nos mecanismos fisiopatológicos associados à distrofia, isto é, no processo inflamatório, na capacidade de regeneração muscular e estabilização da membrana muscular, uma vez que este grupo não depende do tipo de mutação do gene DMD.¹ Assim, temos os glicocorticoesteroides como uma das terapêuticas com comprovação científica, os quais proporcionam uma marcha independente mais longa, melhoram a função pulmonar, retardam o início do uso de ventilação não invasiva, melhoram a estabilização e funcionalidade do membro superior, e conseqüente melhora da qualidade de vida dos portadores.^{8,11}

Ainda, foi aprovada a prescrição e utilização do Translarna (Atalureno) para a terapêutica da distrofia muscular de Duchenne, um medicamento cuja funcionalidade direciona-se para pacientes portadores do defeito genético ocasionado por mutação, a qual gera um stop códon, isto é, uma interrupção na leitura da proteína distrofina, tendo como resultado uma proteína truncada, que é instável e rapidamente degradada²⁵. Nesta perspectiva, o Translarna realiza a restauração deste código de leitura, permitindo que o processo de tradução produza proteínas funcionais completas. Ao restaurar a produção da distrofina, constatou-se que a terapia com Atalureno auxilia na preservação da massa muscular e no prolongamento da função em pacientes com DMMN. O medicamento na dose de 40/mg/dia é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos com idade a partir de 5 anos, do sexo masculino, deambulatórios, portadores da distrofia muscular

de Duchenne. Os efeitos colaterais relacionados ao uso do Translarna foram vômito, cefaleia, diarreia, tosse e dor abdominal superior. Dados laboratoriais indicaram que a exposição a esta medicação pode causar elevação do colesterol sérico e triglicerídeos.^{11,12,13,14}

Com relação a terapia com os Glicosteroides, o plano de primeira linha recomendado seria a prednisolona 0,75mg/kg diariamente, seguido de prednisolona em doses intermitentes (10 dias com e 10 dias sem), podendo alcançar efeitos substanciais em um período de seis meses. Os pacientes devem ser monitorados de perto, e à medida que crescem, a dose diária será ajustada por quilo, até o máximo de 40mg/dia. A duração do tratamento com os glicocorticoides deverá ser individualizada, sempre avaliando os riscos e benefícios. Além do diagnóstico definitivo, os pacientes devem ter o calendário nacional de vacinação completo, entretanto, a sociedade americana de pediatria considera como pacientes imunossuprimidos todos aqueles que recebem esteroides por mais de duas semanas com doses de prednisona superiores a 1mg/kg, ou doses maiores de 20mg/dia em crianças com mais de 10kg ou seu equivalente, portanto, vacinas com vírus vivo estarão contraindicadas. Ainda, deverá ser explicado aos familiares que uma vez iniciado o tratamento, não poderá ocorrer a interrupção do mesmo, salvo o médico prescritor julgar necessário. Caso contrário, a vida do paciente estará em risco, principalmente pela possibilidade de uma crise suprarrenal aguda. Não há consenso mundial sobre qual idade deve-se iniciar a terapia com esteroides, contudo, especialistas apontam que os melhores benefícios ocorrem quando o paciente ainda está em estágio ambulatorial, e tem-se relatado que o efeito terapêutico é obtido quando o tratamento é iniciado antes dos sete anos de idade.⁸

A decisão de se iniciar o tratamento com esteroides deve ser individualizada, e deve ser considerado o estado funcional de cada paciente, bem como a presença ou ausência de fatores de risco pré-existentes os quais predis põem ao surgimento de efeitos indesejados. O painel de especialistas em 2010 recomendou que o médico que prescreve corticoesteroides deverá reconhecer as três fases da função motora em pacientes com DMD: progressiva, platô e declínio, sendo a fase de platô a mais indicada para o início da terapêutica, isto é, quando a criança não ganha mais habilidades motoras, e anteriormente ao início da fase de declínio. Para determinar em qual fase a criança se encontra recomenda-se um questionamento detalhado aos pais ou responsáveis, e na maioria dos casos, são necessárias avaliações clínicas posteriores. Caso o paciente tenha sido diagnosticado em fase de declínio, recomenda-se o início da terapêutica o quanto antes. É de suma importância ressaltar que, antes de se iniciar a terapêutica, sugere-se como parte da avaliação integral, solicitar exames laboratoriais de rotina, como hemograma, glicose, ureia, testes de função hepática, densitometria óssea, radiografia da coluna vertebral, e avaliação de equipe multidisciplinar.^{7,8}

Os efeitos adversos ao uso dos esteroides estão relacionados com a dose e com o tempo de duração do tratamento. Assim, os efeitos podem ocorrer sistemicamente, como desenvolvimento de obesidade, alterações no metabolismo da glicose e imunossupressão, outros no sistema musculoesquelético, como a osteoporose. Outros efeitos adversos comuns seriam as alterações comportamentais, crescimento excessivo de pelos, intolerância a lactose, aumento da pressão arterial, acne, micose e problemas gastrointestinais, os quais devem ser tratados em tempo hábil. Caso os efeitos colaterais se tornem intoleráveis a dose deve ser reajustada, reduzindo-a em 25-33%, com posterior reavaliação médica em 1 mês.⁸

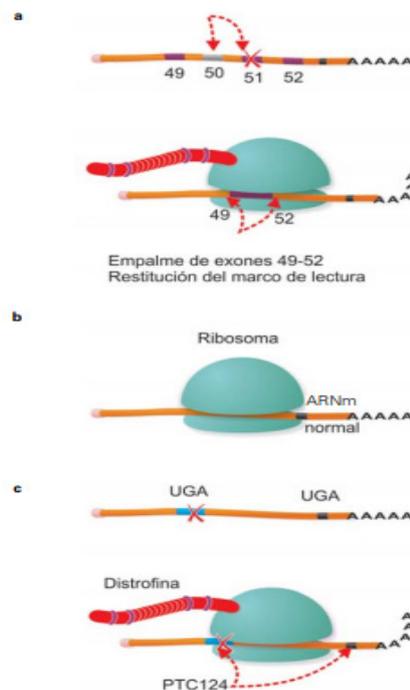
O sucesso do tratamento com corticosteroides em pacientes com DMD requer uma relação próxima entre os profissionais de saúde e os familiares. Um médico deve realizar o acompanhamento adequado e oportuno dos pacientes, apoiado por equipe multidisciplinar. As avaliações subsequentes permitirão observar a resposta à terapêutica, e, com ela, as decisões sobre a sua suspensão ou continuação, com base na estimativa de riscos e benefícios. É de extrema importância que a equipe multidisciplinar seja composta por cardiologista, ortopedista, pneumologista, nutricionista, psicólogo e fisioterapeuta, objetivando melhor qualidade de vida para estes pacientes portadores da DMD.^{8,9,10}

Um segundo grupo de terapia seria voltado para a intervenção de acordo com a mutação genética apresentada por cada paciente, como exemplo temos a minidistrofina e o salto de exon (exon skipping), entretanto, ainda não comprovados cientificamente.¹⁰

A terapia com a minidistrofina seria baseada em uma reposição genica, considerada uma estratégia potencial para o tratamento da DMD, com o objetivo de restaurar a proteína que está em falta, a distrofina. Assim, ela envolve a introdução de um gene de comprimento funcionalmente truncado (cdna), em um vetor viral, que produz minidistrofinas, as quais desempenham um papel semelhante a proteína total. A minidistrofina é uma versão abreviada da distrofina, mas mantém a funcionalidade de garantir a integridade muscular.¹

A terapia com o salto de éxon baseia-se na união de um éxon prévio e um posterior à deleção do gene, e por consequência, realiza a continuação com o marco de leitura e com a expressão da distrofina. Os componentes químicos utilizados para este fim são os oligonucleotídeos, os quais são ácidos graxos curtos sintéticos, e estão projetados para hibridizar com sequências de pre RNAs complementares (**figura 2**).¹

Figura 2: Representação da união de um éxon prévio e um posterior à deleção do gene para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne



Fonte: López Hernández (2009)¹¹

A terapia com salto de éxon e a terapia que modifica o marco de leitura possuem como objetivo comum a produção da distrofina e, conseqüentemente, melhorar ou reverter os sintomas da doença, dependendo do estágio clínico em que o paciente se encontra. Nesta perspectiva, o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença torna-se crucial para o desenvolvimento de estudos em prol de novas terapêuticas para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne, entretanto, ainda não foi estabelecido tratamento específico. Desta forma, o diagnóstico da doença deve ser identificado precedentemente para iniciar o acompanhamento e seguimento dos pacientes portadores pela equipe multidisciplinar, a fim de evitar a progressão da doença, e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da doença.¹

CONCLUSÃO

Diante dos aspectos discutidos, a distrofia muscular de Duchenne é uma doença determinada geneticamente, caracterizada por um defeito no gene responsável por codificar a proteína que gera estabilidade ao músculo. Ainda, tem-se o processo inflamatório crônico como um pilar importante para as bases fisiopatológicas da doença e conseqüentemente para a estratégia terapêutica a ser estabelecida.

Apesar dos avanços e dos estudos direcionados às novas estratégias terapêuticas moleculares envolvendo a transcrição de genes específicos, nenhuma foi especificada e cientificamente comprovada, entretanto, as pesquisas sobre a utilização da terapia medicamentosa com os glicosteroides e o Translarna apontaram benefícios em diferentes sítios, principalmente na funcionalidade e preservação da massa muscular, além de alívio de sintomas aos pacientes portadores.

Ainda que haja a utilização destas medicações como uma forma de melhorar o prognóstico dos pacientes, a estratégia terapêutica específica para a doença ainda não foi comprovada, isso faz com que muitos pais de portadores da enfermidade passem a ter uma busca incessante por respostas, a fim de desejar uma cura definitiva para a criança. Desta forma, é de extrema importância que os estudos moleculares continuem se perpetuando e aprofundando, a fim de estabelecer de forma definitiva o tratamento direcionado para a distrofia muscular de Duchenne.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortez C, Natera De Benito D, Carrera García L, Expósito J, Nolasco G, Nascimento A. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603849.pdf>
2. Wong TWY, Cohn RD. Therapeutic Applications of CRISPR/Cas for Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Gene Ther.* 2017;17(4):301-308. doi: 10.2174/1566523217666171121165046. PMID: 29173172.
3. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología.* 2018 Mar;34(7).
4. Takeshima Y. [Genetic Diagnosis and Molecular Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy].

- Rinsho Byori. 2015 Oct;63(10):1194-201. Japanese. PMID: 26897856.
5. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne Muscular Dystrophy: A Practice Update. *Indian J Pediatr.* 2018 Apr;85(4):276-281. doi: 10.1007/s12098-017-2397-y. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28653137.
 6. Cruz-Guzmán O del R, Rodríguez-Cruz M, Escobar Cedillo RE. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. *BioMed Research International.* 2015;2015:1–7.
 7. Atilano-Miguel S, Barbosa-Cortés L, Ortiz-Muñiz R. Duchenne muscular dystrophy: RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor- κ B/RANK ligand/osteoprotegerin) system and glucocorticoids. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet].* 2022 [cited 2022 Nov 16];79(5):275–83. Available from: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=324
 8. Vázquez Cárdenas NA, Ibarra Hernández F, López Hernández LB, Escobar Cedillo RE, Ruano Calderón LÁ, Gómez Díaz B, et al. Diagnóstico y tratamiento con esteroides de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones para México. *Revista de Neurología.* 2013;57(10):455.
 9. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria [Internet].* 2018 Jul;76(7):481–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/JnZn9PBZ4vRqvZ7Xg9RZbKR/?lang=en&format=pdf>
 10. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, Barbosa RCGA, Lopes MVR, Langer AL, Neves FR, Reis EF. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Jul;76(7):481-489. doi: 10.1590/0004-282X20180062. Erratum in: *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Oct;76(10):1. PMID: 30066800.
 11. LÓPEZ, Hernández LB, Vázquez-Cárdenas NA, Luna-Padrón E. Distrofia muscular de Duchenne: estado actual e perspectivas de tratamiento. *Rev Neurol* 2009;49(07):369-375.
 12. Leiva-Cepas F, Montaña Martínez A, López-López I. Puesta al día en distrofia muscular de Duchenne [Update on Duchenne muscular dystrophy]. *Semergen.* 2021 Oct;47(7):472-481. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2021.06.008. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34417099.
 13. del Rocío Cruz-Guzmán. Systemic Inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy: Association with Muscle Function and Nutritional Status. kesari A, editor. hindawi. Hindawi Publishing Corporation; 27AD.
 14. ESCOBAR, Rg, Lucero N, Solares C, Espinoza V, Moscoso O, Olguín P, Muñoz KT, Rosas R. Escala de evaluación funcional de extremidades superiores en niños con distrofia muscular de Duchenne y Atrofia músculo espinal [Upper limb functional assessment scale for children with Duchenne muscular dystrophy and Spinal muscular atrophy]. *Rev Chil Pediatr.* 2017 Feb;88(1):92-99. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.07.003. PMID: 28288228.
 15. Almendro-Martínez I, Llorente-Parrado C, Cadarso-Mora A, Nuño-Estévez M, Dumitrescu A, Arroyo-Riaño O. Perspectivas de pacientes con distrofia muscular de Duchenne: grupo focal para mejorar la calidad asistencial. *Journal of Healthcare Quality Research.* 2020

Sep;35(5):273–9.

16. Fagoaga Mata J, Girabent Farrés M, Bagur Calafat C, Febrer Rotger A, Steffensen BF. Traducción y validación de la escala Egen Klassifikation para la población española: evaluación funcional para personas no ambulantes afectas de distrofia muscular de Duchenne y atrofia muscular espinal. *Revista de Neurología*. 2013;56(11):555.
17. Leiva-Cepas F, Montaña Martínez A, López-López I. Puesta al día en distrofia muscular de Duchenne. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2021 Oct;47(7):472–81.
18. San Martín P. P, Solis F. F, Cavada Ch. G. Sobrevida de pacientes con distrofia muscular de Duchenne. *Revista chilena de pediatría* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 9];(ahead). Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000400477
19. Distrofia muscular de Duchenne. Presentación atípica y diagnóstico precoz. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2015 Jun 1;113(3).
20. Anaya-Segura MA, García-Martínez FA, Montes-Almanza LA, Díaz B-G, Avila-Ramírez G, Alvarez-Maya I, et al. Non-Invasive Biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy and Carrier Detection. *Molecules (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2015 Jun 17;20(6):11154–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091074/>
21. Mateos F. [Duchenne muscular dystrophy: clinical analysis and prospects of genetic therapy]. *Revista De Neurologia* [Internet]. 1995 [cited 2022 Nov 16];23 Suppl 3:S404-407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7497322/>
22. Camacho-Salas A, Núñez-Enamorado N, Zamora B, Hernández-Laín A, Simón-De Las Heras R. [Neurodevelopmental disorders as the presenting symptom of Duchenne’s muscular dystrophy]. *Revista De Neurologia* [Internet]. 2014 Feb 16 [cited 2022 Nov 16];58(4):187–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504883/>
23. Longo-Araujo de Melo E, Moreno-Valdes MT. [Evaluation of the quality of life of children with Duchenne’s progressive muscular dystrophy]. *Revista De Neurologia* [Internet]. 2007 Jul 17 [cited 2022 Nov 16];45(2):81–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17642047/>
24. Rafia S, Pascual-Pascual SI, Martínez-Granero MA, Pascual-Castroviejo I. [Effects of corticosteroids in the management of Duchenne muscular dystrophy: our experience]. *Anales Espanoles De Pediatría* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Nov 16];57(6):518–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466073/>
25. Ryan NJ. Ataluren: First Global Approval. *Drugs*. 2014 Sep;74(14):1709–14.
26. McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, Bibbiani F, Goodwin E, Gordish-Dressman H, Morgenroth L, Werner C, Li J, Able R, Trifillis P, Tulinius M; Study 019 investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res*. 2022 Feb;11(3):139-155. doi: 10.2217/cer-2021-0196. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791888; PMCID: PMC8787621.

TRATAMENTOS TÓPICOS DAS QUEIMADURAS – REVISÃO DE LITERATURA

TOPICAL TREATMENTS OF BURNS - LITERATURE REVIEW

Nathalia Costa¹; Paula Dadalti Granja²

¹Acadêmica do Curso de Medicina do UNIFESO; ²Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: As queimaduras acarretam grandes prejuízos à saúde pública, com relevante repercussão social e econômica. São mais prevalentes em países de baixa ou média renda. As principais abordagens tópicas rotineiramente empregadas na terapia são pomadas antimicrobianas combinadas, sulfadiazina de prata, gaze impregnada com petrolatum e bismuto, mafenida e clorexidina. Adicionalmente, os enxertos autólogos, homólogos e xenoenxertos são utilizados com frequência em Centros de Tratamentos de Queimados do mundo inteiro. Mais recentemente, materiais obtidos por bioengenharia, como enxertos biológicos, podem auxiliar na cicatrização. **Objetivos:** O trabalho possui como objetivo primário analisar as terapêuticas tópicas recomendadas para o processo de cicatrização das queimaduras e seu impacto sobre a qualidade de vida desses pacientes. **Métodos:** Revisão de literatura realizada nas bases de dados PubMed e SciELO e BVS sendo selecionados artigos entre 2017-2022, cuja metodologia fosse de estudos clínicos, observacionais, relatos de caso, revisões sistemáticas ou integrativas. **Resultados:** Foram selecionados doze artigos para compor essa revisão de literatura, destacam-se as pesquisas voltadas para o uso de biomateriais e que têm se mostrado bastante eficazes. **Conclusões:** As lesões causadas por queimaduras são um assunto de grande relevância e avanços no tratamento das mesmas são essenciais tanto para reduzir a mortalidade quanto para proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

Descritores: Queimaduras; Tratamento tópico; Dermatologia.

ABSTRACT

Introduction: Burns cause great damage to public health, with relevant social and economic repercussions. They are more prevalent in low- and middle-income countries. The main topical approaches routinely employed in therapy are combination antimicrobial ointments, silver sulfadiazine, gaze impregnated with petrolatum and bismuth, mafenide and chlorhexidine. In addition, autologous, homologous and xenografts are frequently used in Burn Treatment Centers around the world. More recently, bioengineered materials, such as biological grafts, may aid healing. **Aims:** The primary objective of this work is to analyze the topical therapies recommended for the healing process of burns and their impact on the quality of life of these patients. **Methods:** Literature review carried out in the PubMed, SciELO and VHL databases, with selected articles between 2017-2022, whose methodology was clinical, observational, case reports, systematic or integrative reviews. **Results:** Twelve articles were selected to compose this literature review,

highlighting the research adopted for the use of biomaterials and which proved to be quite effective. **Conclusions:** Injuries caused by burns are a subject of great relevance and advances in their treatment are essential both to reduce mortality and to provide better quality of life for patients.

Keywords: *Burns; Topical treatment; Dermatology.*

INTRODUÇÃO

As queimaduras têm maior prevalência em países de baixa ou média renda. Em países de baixa renda estão relacionadas a costumes e dificuldades de acesso a dispositivos mais seguros, por exemplo, cozinhar com lenha, fogão de querosene, eletricidade sem cuidados mínimos. O acesso precário ao sistema de saúde pelas populações mais carentes tem impacto na morbidade e mortalidade, porém os registros de informações a respeito desse assunto ainda são considerados inconsistentes¹. No Brasil, provocam um prejuízo crítico à saúde pública, de relevante repercussão social e econômica. Além disso, são configuradas como um trauma de alta complexidade².

Os mecanismos de lesão podem ser: térmicos, elétricos, químicos, fricção ou radioatividade. As repercussões sobre o organismo são muitas e podem levar a lesões graves e sequelas². No caso da lesão térmica, para que cause danos a pele humana, a temperatura deve ultrapassar os 44°C e a extensão da lesão dependerá da intensidade do calor e do tempo de exposição³.

Para a implementação da terapêutica é de suma importância ressaltar a necessidade do reconhecimento da causa, área de superfície corporal total acometida (TBSA) e da profundidade das queimaduras, para que a conduta elaborada seja a mais assertiva possível⁴. Podem ser classificadas em primeiro grau ou epidérmica, dérmica superficial ou superficial de segundo grau, dérmica profunda ou segundo grau profundo, subdérmica ou de terceiro grau e a de quarto grau, que envolve músculos ou ossos⁵.

As principais abordagens tópicas que são rotineiramente empregadas na terapia das queimaduras são cremes antimicrobianos combinados, sulfadiazina de prata (baixo custo e muito eficaz), gaze impregnada com petrolatum e bismuto, mafenida e clorexidina. Além desses, são usados enxertos autólogos, homólogos e xenoenxertos. Mais recentemente materiais obtidos por bioengenharia, como enxertos biológicos, podem auxiliar na cicatrização⁶.

Diante da considerável relevância do tema em todo o mundo, o presente trabalho pretende abordar os cuidados tópicos que podem ser utilizados nas queimaduras e que sejam capazes de melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS

Primário: Analisar as terapêuticas tópicas recomendadas para o processo de cicatrização das queimaduras e seu impacto sobre a qualidade de vida desses pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura realizada nas bases de dados Biblioteca virtual em

saúde (BVS), PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foi utilizada a seguinte combinação de descritores, em inglês: (burn) AND (topical treatment). Especificou-se que o descritor “burn” estivesse no título do artigo (burn[Title]). Os idiomas utilizados como critério de inclusão para os artigos foram: português, inglês e espanhol. Ainda como critérios de inclusão, foram definidos os seguintes: período de publicação entre 2017 e 2022; disponibilidade do texto integral; estudos clínicos, observacionais, relatos de caso, revisões sistemáticas ou integrativas. Os critérios para exclusão dos artigos foram aplicados durante a análise do conteúdo dos mesmos, sendo os seguintes: artigos cujo objetivo não fosse o tratamento tópico de queimaduras voltado para a cicatrização; que fossem voltados para tratamento pós-cicatrização; realizados em animais; e artigos de revisão simples ou epidemiológicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Biblioteca virtual em saúde (BVS), após a definição dos descritores e dos critérios de inclusão, estão descritos na Tabela 1. A base PubMed mostrou quatorze artigos, sendo desses selecionados apenas cinco. Na SciELO foram encontrados cinco artigos e selecionados três. Na BVS foram disponibilizados sessenta e sete artigos e desses foram selecionados outros quatro. No total foram escolhidos doze artigos para compor essa revisão bibliográfica.

Tabela 01: Artigos publicados entre 2017-2022, abordando o tratamento tópico de queimaduras.

Ano, Autores e Local	Tipo de Artigo	Objetivo	Tratamento avaliado	Resultados
2018 Mohammadali Sheikholeslam Canadá	Revisão sistemática	Avaliar o desempenho de biopolímeros naturais e sintéticos disponíveis para a geração de substitutos cutâneos.	Biopolímeros naturais e biopolímeros sintéticos	Os biomateriais naturais apresentam maior biocompatibilidade e semelhança com a pele nativa, porém sofrem de baixas propriedades mecânicas e rápida degradação. Já os sintéticos possuem boas propriedades mecânicas. Dessa forma, um design inteligente de biomateriais compostos contendo polímeros naturais e sintéticos seria a solução para esse problema.

2018 Gaviria- Castellanos Colômbia	Estudo observacional	Avaliar a utilização da membrana amniótica como curativo biológico temporário no tratamento de queimaduras faciais de 2º grau, superficiais e profundas	Membrana amniótica	A membrana amniótica se mostrou um recurso econômico, eficaz e acessível em países que dispõem de banco de pele, evitando curativos diários, controlando a dor e promovendo a epitelização da área queimada
2019 García Felipe Espanha	Revisão integrativa	Avaliar as evidências científicas sobre a eficácia do mel como tratamento alternativo para queimaduras	Mel	O mel é eficaz e pode ser utilizado para curar queimaduras, sendo uma alternativa de tratamento mais eficaz e econômica do que as tradicionais, sendo capaz de melhorar os cuidados de saúde
2019 Maciel et al. Brasil	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia da cicatrização tecidual em pacientes queimados tratados com sulfadiazina de prata a 1% versus outros tratamentos	Sulfadiazina de prata a 1%	Todos os estudos que utilizaram tratamentos alternativos à sulfadiazina de prata mostraram-se superiores no tempo médio para cicatrização completa das feridas
2019 Manzoor et al. Paquistão	Estudo clínico controlado randomizado	Comparar o resultado clínico do tratamento tópico convencional com heparina tópica em pacientes com queimaduras de 2º grau ou de espessura parcial	Heparina	O tratamento com heparina tópica foi superior ao tratamento convencional em termos de cicatrização, bem como no controle da dor
2020 Hoogewerf et al. Holanda	Revisão sistemática	Avaliar os efeitos de intervenções tópicas na cicatrização de feridas em pessoas com queimaduras faciais de qualquer profundidade	Antimicrobianos, curativos, substitutos de pele, aloenxertos, xenoenxertos	As evidências ainda são baixas para comprovar os efeitos de intervenção tópica na cicatrização de feridas, em pessoas com queimaduras faciais
2020 Pellon Brasil	Estudo clínico / relato de casos	Analisar o potencial regenerativo do tecido adiposo no tratamento de queimaduras.	Lipoenxertia	Enxertos de tecido adiposo são muito eficazes na resolução das queimaduras, reduzindo o quadro inflamatório, acelerando o processo de cicatrização e melhorando a qualidade das cicatrizes

2021 Huang et al. China	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a eficácia e a segurança do plasma rico em plaquetas no tratamento de queimaduras	Plasma rico em plaquetas	O tratamento tópico com plasma rico em plaquetas em queimaduras pode melhorar a cicatrização de feridas e reduzir a incidência de eventos adversos em comparação aos tratamentos convencionais
2021 Kim; Lee Coreia do Sul	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar a eficácia de queratinócitos halogênicos cultivados, em pacientes com queimaduras profundas de segundo grau	Queratinócitos halogênicos cultivados	Pacientes tratados com queratinócitos halogênicos cultivados epitelizaram mais rapidamente do que aqueles tratados com curativos de clorexidina
2022 Abouzaid et al. Egito	Estudo clínico controlado randomizado	Comparar o uso de enxerto de gordura autóloga na cicatrização de queimaduras com os métodos convencionais de tratamento, tanto clínica quanto histologicamente	Lipoenxertia	A lipoenxertia foi associada a melhora clínica significativa, na forma de menor tempo de internação, menor incidência de cicatriz ou contratura e menor uso de enxerto de pele
2022 Duff, Lisec Austrália	Revisão sistemática e relato de experiência	Sintetizar as evidências sobre a eficácia e segurança do uso de esteroides tópicos no tratamento da inflamação e hipergranulação em queimaduras, e descrever a experiência com o uso de KENACOMB tópico (uma preparação de esteroides)	Esteroides tópicos	Apesar de o KENACOMB demonstrar eficácia na experiência local dos autores, há escassez de evidências conclusivas sobre os resultados dos esteroides tópicos no tratamento da inflamação e hipergranulação nessas lesões
2022 Lu et al. China	Revisão sistemática e meta-análise	Investigar a eficácia dos agentes tópicos compostos de polimixina B para o tratamento de queimaduras	Polimixina B	A pomada composta de polimixina B apresenta eficácia de aumento na cicatrização de feridas e acelera o tempo de cicatrização com menos efeitos adversos, em comparação com outros agentes de tratamento

Analisando os estudos encontrados, as pesquisas voltadas para o uso de biomateriais mostraram que estes são bastante eficazes. Sendo um exemplo o estudo de Pellon⁷, que apresentou

o resultado de uma série de tratamentos de pacientes com lesões de queimaduras, em diversas fases, profundidades e localizações, utilizando lipoenxertia (tecido adiposo). O autor explica que esse tecido possui funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, sendo capaz de sintetizar e secretar citocinas sinalizadoras (as adipocinas), além de hormônios, pró-hormônios, enzimas e material genético. Os tratamentos incluíram aplicações tópicas e injeções de gordura. Segundo o autor, os resultados encontrados foram excelentes, pois o tecido adiposo participa ativamente da regeneração da pele, por meio da produção de moléculas com ação trófica, antifibrótica, anti-inflamatória e imunomoduladora. Em sua experiência, a utilização de lipoenxertia em queimaduras agudas e suas sequelas têm se mostrado muito eficaz na resolução das lesões, reduzindo o quadro inflamatório, acelerando o processo de cicatrização e melhorando a qualidade das cicatrizes. Na utilização desse tratamento, o objetivo deve ser manusear o tecido a ser utilizado ao mínimo, aproveitando a gordura no menor tempo possível entre a coleta e a transferência. Além disso, é importante preservar a atividade metabólica do tecido adiposo, para alcançar o resultado regenerativo desejado.

Também utilizando lipoenxertia, Abouzaid et al.⁸ realizou um estudo clínico randomizado para comparar o uso de enxerto de gordura autóloga na cicatrização de queimaduras com os métodos convencionais de tratamento, tanto clínica quanto histologicamente. Foram avaliados os resultados 100 pacientes, randomizados para dois grupos: Grupo A, que recebeu uma única injeção de enxerto de gordura autóloga e depois a lesão era revestida com nano gordura; ou Grupo B, que foi tratado com métodos convencionais de curativos seriados com sulfadiazina de prata a 1% ou outros agentes tópicos. Os autores encontraram uma redução significativa no total de dias de internação hospitalar, menos enxerto de pele adicional, menos formação de contratura e melhor textura da cicatriz no grupo A em comparação com o grupo B. Portanto, a lipoenxertia se mostrou mais eficaz que os métodos convencionais no tratamento de queimaduras agudas, sendo associada a melhora clínica significativa, com menor tempo de internação, menor incidência de cicatriz ou contratura e menor uso de enxerto de pele, o que foi confirmado por avaliação fotográfica e histológica seriadas.

Uma alternativa biológica que foi pesquisada em uma revisão integrativa por García Felipe⁹ é o mel, que é composto por açúcares (principalmente glicose e frutose), água, proteínas, vitaminas do complexo B e C, minerais, substâncias inibidoras de germes (germicida e inibina), antioxidantes (flavonoides, ácido ascórbico e selênio), ácidos orgânicos (especialmente ácido glicurônico) e enzimas (invertase, diastase, catalase e glicose oxidase), que desempenham importante papel nas propriedades cicatrizantes. Portanto, o mel tem a capacidade de acelerar a cicatrização, ação antibacteriana (1.000 vezes mais concentrada do que os antissépticos comumente usados, devido ao seu alto teor de açúcar e efeito osmótico, sendo eficaz mesmo contra cepas resistentes a antibióticos) e antiviral, promove desbridamento autolítico (pela ação osmótica, que diminui o edema) e desodorização (pelo alto teor de glicose, que as bactérias metabolizam produzindo ácido lático), efeito anti-inflamatório e antioxidante. Segundo a autora da pesquisa, o mel acelera a reparação e ocorrem menos cicatrizes hipertróficas, reduz edema, dor e secreção purulenta, produz maior esterilidade em menor tempo e com menos efeitos adversos dos que os tratamentos tópicos convencionais (como a sulfadiazina de prata, iodopovidona, antibióticos

locais, gazes impregnadas com tratamentos), além de ser mais econômico, sendo uma alternativa de tratamento que pode melhorar os cuidados de saúde de pacientes com queimaduras. Permite reduzir o número de procedimentos desnecessários, diminuir a variabilidade clínica e unificar os critérios de atuação entre os profissionais, sendo uma ótima opção para tratamento em comunidades menos favorecidas.

Seguindo a linha de biomateriais, o estudo de Gaviria-Castellanos et al.¹⁰ avaliou a eficácia da membrana amniótica preservada em glicerol, como curativo biológico temporário, no tratamento de queimaduras faciais de segundo grau superficiais e profundas. Foram avaliados os resultados de 53 pacientes, constatando-se que com apenas uma única aplicação, sem a necessidade de qualquer tipo de curativos tópicos e secundários, os pacientes epitelizaram entre o 5º e o 10º dia sem apresentarem sequelas cicatriciais graves. Além disso, nenhum paciente apresentou infecção e todos declararam ausência de dor. Portanto, a membrana amniótica se apresenta como um recurso econômico, eficaz e acessível em países que dispõem de banco de pele, visto que sua aplicação após a dermoabrasão, nos casos avaliados, evitou a necessidade de curativos diários, controlou a dor e promoveu a epitelização da área queimada.

Outra opção interessante é o uso de plasma rico em plaquetas. Para avaliar sua eficácia e segurança no tratamento de queimaduras, Huang et al.¹¹ realizaram uma meta-análise de oito ensaios clínicos randomizados, totalizando 539 pacientes. Associando os dados dos estudos, observou-se que o plasma rico em plaquetas pode melhorar a taxa de cicatrização de queimaduras, que foi significativamente maior do que o dos grupos que receberam tratamento convencional, tanto para queimaduras superficiais como profundas. Além disso, a dor referida foi menor e o aspecto da cicatriz melhor nos pacientes que receberam plasma rico em plaquetas.

Kim e Lee¹² avaliaram a eficácia de queratinócitos halogênicos cultivados, em 64 pacientes com queimaduras profundas de segundo grau. Os pacientes foram divididos em dois grupos, nos quais um recebeu os queratinócitos e o outro foi tratado com gaze de clorexidina e pomada antibiótica. Os resultados demonstraram que o grupo tratado com queratinócitos halogênicos cultivados epitelizaram mais rapidamente do que aqueles tratados com curativos de clorexidina, precisando de um tempo médio de $11,7 \pm 2,4$ dias para o fechamento completo, enquanto o tempo médio para o fechamento completo no grupo controle foi de $16,4 \pm 5,3$ dias.

Já Manzoor et al.¹³ realizaram um estudo clínico randomizado para comparar a eficácia da heparina como tratamento tópico em pacientes com queimaduras de 2º grau ou de espessura parcial com o tratamento tópico convencional. Os grupos também foram divididos entre os que apresentavam queimaduras de espessura parcial superficial (SPTB) e os com queimaduras de espessura parcial profunda (DPTB), dependendo da extensão do envolvimento dérmico. O grupo de tratamento convencional recebeu: pomada comercial a base de sulfato de polimixina B 10.000 UI + Bacitracina Zinco 5.000 UI, para os classificados como SPTB; ou uma camada espessa de creme de Sulfadiazina de Prata 1%, para os DPTB. As aplicações foram realizadas duas vezes ao dia, após a lavagem das feridas até que cicatrizassem. Já no grupo de tratamento com heparina, a dose tópica (PINE 5.000 UI/ml) foi calculada pela seguinte fórmula: 4.200 UI de heparina x porcentagem de queimaduras de TBSA. A solução aquosa de heparina para uso tópico

foi preparada adicionando 5.000 UI de heparina a 25ml de solução salina normal e usando 22,5ml desta solução por porcentagem de queimaduras de TBSA. Cada sessão de tratamento começou com uma lavagem completa da ferida, seguida por três ciclos de aplicação de solução aquosa de heparina, pulverizada assepticamente na ferida queimada por meio de um frasco de *spray*, com intervalo de 5 a 10 minutos entre os ciclos. As sessões de tratamento foram repetidas duas vezes ao dia. Segundo os resultados observados, em comparação com o grupo de tratamento convencional, o grupo de tratamento com heparina teve resultados significativamente melhores, com menos dias necessários para a cicatrização, menor escore médio de dor com menos consumo total de medicação analgésica.

Duff e Lisec¹⁴ investigaram o uso de esteroides tópicos no tratamento de queimaduras. Segundo eles, os esteroides são amplamente usados para controlar a inflamação excessiva e a hipergranulação nessas lesões, mas seu uso é controverso. Em sua experiência pessoal, relatam que o uso de KENACOMB tópico, que é uma preparação (pomada) de esteroides que consiste em acetato de triancinolona, neomicina, gramicidina e nistatina, se tornou o tratamento padrão na unidade de queimados do *Royal Brisbane and Women's Hospital*, na Austrália. Os autores realizaram uma revisão sistemática para comparar seus resultados pessoais com a literatura, porém as referências encontradas foram consideradas de baixa qualidade, pois nenhum dos estudos analisados possuía um grupo controle. De qualquer forma, os estudos relataram melhora rápida na cicatrização, com 86,6% a 100% das feridas apresentando epitelização completa após o tratamento. Os resultados adversos relatados incluíram adelgaçamento da pele, atrofia do tecido de granulação, efeitos colaterais sistêmicos e infecção local da ferida. Com base nesses resultados, os autores sugerem a necessidade de mais estudos que possam trazer evidências mais conclusivas sobre os resultados dos esteroides tópicos no tratamento da inflamação e hipergranulação em queimaduras.

Para analisar a eficácia de uma pomada antimicrobiana a base de polimixina B para o tratamento de queimaduras, Lu et al.¹⁵ realizaram uma meta-análise que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico, dois estudos prospectivos e um estudo retrospectivo. Concluíram que a pomada composta de polimixina B apresentou eficácia de aumento na cicatrização de feridas e acelerou o tempo de cicatrização com menos efeitos adversos, em comparação com outros agentes tópicos comumente utilizados.

No estudo de Maciel et al.¹⁶, foi feita uma revisão sistemática com meta-análise, de 11 ensaios clínicos randomizados, para avaliar a eficácia da cicatrização tecidual em pacientes queimados tratados com sulfadiazina de prata a 1% em comparação com outros tratamentos, lembrando que ela apresenta uma ação antimicrobiana. A análise indicou que todos os estudos encontraram resultados superiores para os tratamentos alternativos utilizados, ao comparar com os encontrados com a sulfadiazina de prata. Os outros tratamentos foram: Aloe vera, Centiderm (derivada de *Centella asiatica*), gel de polihexanida/betaína, petrolatum gel, pomada a base de *Arnebia euchroma*, mel, curativo de hidrofibra, hidrogel de lipossomas com polivinil-pirrolidona iodo e plaquetas. Os resultados para esses tratamentos se mostraram superiores no tempo médio para cicatrização completa das feridas, com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimental e controle. Sendo assim, o tratamento com sulfadiazina pode ser trocado ou

utilizado em combinação com essas outras formas de tratamento, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os custos hospitalares.

Tendo como base o fato de que as intervenções tópicas são, atualmente, a pedra angular do tratamento de queimaduras na face, Hoogewerf et al.¹⁷ realizaram uma revisão sistemática para avaliar os efeitos de intervenções tópicas na cicatrização de feridas em pessoas com queimaduras faciais de qualquer profundidade. Foram incluídos na pesquisa apenas os ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos do tratamento tópico para queimaduras faciais, totalizando 12 artigos com 507 pacientes, publicados desde a década de 1990. Os agentes tópicos dos estudos analisados incluíram: agentes antimicrobianos (sulfadiazina de prata, sulfadiazina de cério, creme de gentamicina, creme de acetato de mafenida, bacitracina); agentes não antimicrobianos (pomada para queimadura exposta úmida – MEBO, curativos embebidos em solução salina, substitutos da pele – incluindo substituto de pele de bioengenharia, aloenxerto, xenoenxerto e tratamentos diversos (terapia com hormônio de crescimento, hidrogel fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos humanos recombinantes – rhGMCS, desbridamento enzimático e creme com extrato de *Helix aspersa*, ou caracoleta-de-jardim, um caracol terrestre). Ao compararem os resultados dos estudos encontrados, os autores encontraram evidências moderadas de que há pouca ou nenhuma diferença entre agentes antimicrobianos e agentes não antimicrobianos no tempo para concluir a cicatrização de feridas. Também constataram que agentes antimicrobianos tópicos podem fazer pouca ou nenhuma diferença na proporção de feridas completamente cicatrizadas em comparação com agentes não antimicrobianos tópicos. Não foi possível concluir se os substitutos da pele em geral fazem qualquer outra diferença nos efeitos, pois a evidência encontrada nos estudos foi muito baixa. Identificaram que um substituto de pele de bioengenharia revestido com fibronectina (TransCyte) pode reduzir ligeiramente a dor do procedimento e a dor de fundo em comparação com um agente antimicrobiano, enquanto um curativo biológico de xenoenxerto (Xenoderm suíno) pode aumentar ligeiramente a dor em queimaduras superficiais, bem como em queimaduras profundas de espessura parcial, em comparação com agentes antimicrobianos.

Após analisarem todas as evidências encontradas, os autores alegam que elas ainda são baixas para comprovar os efeitos de qualquer intervenção tópica na cicatrização de feridas, em pessoas com queimaduras faciais. O corpo de evidências é prejudicado devido a um número insuficiente de estudos que seguem padrões apropriados baseados em evidências para conduzir e relatar ensaios clínicos randomizados. No entanto, o número desses estudos no tratamento de queimaduras está crescendo, o que permitirá uma base de evidências mais robustas para o futuro.¹⁷

O autor Mohammadali Sheikholeslam et al¹⁸, descreve os diversos tipos de biopolímeros naturais (colágeno, gelatina, elastina, fibrina, ácido hialurônico, quitosana e seda), sintéticos (ácido polilático) (PLA), poli(ácido láctico-*co*-glicólico) (PLGA), poli(ε-Caprolactona), polietileno glicol, poliuretano (PU), peptídeos de automontagem) e a combinação de naturais com sintéticos (colágeno/compostos sintéticos, gelatina/compostos sintéticos, quitosana/compostos sintéticos, dextran/compostos sintéticos e pullulan/compostos sintéticos) que permitem a geração de substitutos cutâneos que atendam a clínica, considerando as características das lesões, o grau da queimadura e a idade do paciente. Dos componentes citados nessa revisão os que são mais

utilizados são o colágeno, gelatina e quitosana, porém exibem desvantagens como contração da ferida, vascularização insuficiente, formação de cicatriz e alto custo.

Nesse artigo, Mohammadali et al¹⁸, concluiu que os biomateriais naturais apesar de mostrarem maior biocompatibilidade e semelhança com a pele nativa eles apresentam baixas propriedades mecânicas e rápida degradação. E os biomateriais sintéticos demonstram propriedades mecânicas e físicas ideais (que podem ser controladas durante a produção), porém com menor interação celular e taxa de degradação muito longa. Sendo assim, a associação de sintéticos com naturais pode vir a solucionar esses problemas e vindo a elaborar substitutos cutâneos ideais, econômicos e com mínimas desvantagens, comparados com disponíveis no mercado atualmente. Assim sendo, os autores dessa revisão reforçam a necessidade de amplificar a pesquisa a respeito do uso de biomateriais para substitutos da pele.

CONCLUSÃO

Considerando a análise realizada a respeito dos resultados obtidos nos artigos selecionados pode se compreender que o tratamento tópico das queimaduras apresentam alternativas eficazes, diversificadas e relativamente seguras, salvos alguns efeitos adversos, e que o processo de cura promove a melhora da qualidade de vida e do prognóstico daquele paciente. Além disso, alguns materiais como o mel, membrana amniótica e a sulfadiazina de prata a 1% tem em comum uma relação de menor custo econômico, o que permite que um tratamento seguro e resolutivo seja acessível para toda as pessoas. Já em relação aos esteroides tópicos, são medicamentos que ainda demandam estudos mais longos e amplos que possam revelar a sua completa efetividade na correção dessas lesões. Além deles, conclui-se a necessidade de pesquisas mais eficazes e extensas a respeito do uso de biomateriais como substitutos cutâneos, já que poderiam trazer um imenso benefício aos pacientes vítimas de lesões extensas.

Concluimos que o tratamento das lesões causadas por queimaduras é um assunto de grande relevância para o mundo todo, motivando o desenvolvimento de novos tratamentos tópicos. Por conta disso, são encontradas no mercado diversas formas de tratamento alternativas, inovadoras e eficazes cujos benefícios são notáveis e possibilitam uma recuperação mais rápida em relação aos materiais utilizados antigamente.

REFERÊNCIAS

1. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):11.
2. Azulay RD. *Dermatologia*, 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
3. Bolgiani AN, Serra MCVF. Atualização no tratamento local das queimaduras. *Rev Bras Queimaduras*. 2010;9(2):38-44.
4. Wiktor A, Richards D, Moreira ME, Torrey SB, Ganetsky M. Treatment of minor thermal burns. *UpToDate*. 2022 Oct 27. [citado em 10 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/>

contents/treatment-of-minor-thermal-burns#H1

5. Guinot-Bachero J, García-Montero A, Martínez-Blanco N, Viedma-Contreras S, Gombau-Baldrich Y. La importancia del tratamiento inicial adecuado en una quemadura subdérmica en miembro inferior. Caso clínico. *Gerokomos*. 2018;29(2):100-4.
6. Tenenhaus M, Rennekampff HO, Jeschke MG, Collins KA. Topical agents and dressings for local burn wound care. *UpToDate*. 2022 Sep 1. [citado em 10 nov. 2022]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/topical-agents-and-dressings-for-local-burn-wound-care#>
7. Pellon MA. Características moleculares y microanatómicas de la grasa y su aplicación en el tratamiento de quemaduras agudas y secuelas. *Cir. plást. iberolatinoam*. 2020;46(Suppl.1):53-62.
8. Abouzaid AM, El Mokadem ME, Aboubakr AK, Kassem MA, Al Shora AK, Solaiman A. Effect of autologous fat transfer in acute burn wound management: A randomized controlled study. *Burns*. 2022;48(6):1368-85.
9. García Felipe S. La miel como alternativa a los tratamientos tópicos en el proceso de curación de quemaduras, heridas y úlceras. *Ene*. 2019;13(1):1312.
10. Gaviria-Castellanos JL, Gómez-Ortega V, Guerrero-Serrano L. Manejo de quemaduras faciales de segundo grado con membrana amniótica preservada en glicerol 85%. *Cir. plást. iberolatinoam*. 2018;44(4):401-8.
11. Huang H, Sun X, Zhao Y. Platelet-rich plasma for the treatment of burn wounds: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(1):102964.
12. Kim EH, Lee SH. Efficacy of cultured allogenic keratinocytes in treatment of deep second-degree burn. *J Burn Care Res*. 2021;42(3):533-37.
13. Manzoor S, Khan FA, Muhammad S, Qayyum R, Muhammad I, Nazir U, Bashir MM. Comparative study of conventional and topical heparin treatment in second degree burn patients for burn analgesia and wound healing. *Burns*. 2019;45(2):379-86.
14. Duff MF, Lisek C. Topical steroids in burn patients: A systematic review of the literature and a descriptive analysis of topical KENACOMB use at a major tertiary burn centre. *JPRAS Open*. 2022;33:184-94.
15. Lu LC, Chang FY, Lv GZ, Lan SH. Effectiveness and safety of compound polymyxin B ointment in treatment of burn wounds: a meta-analysis. *J Burn Care Res*. 2022;43(2):453-61.
16. Maciel ABDS, Ortiz JF, Siqueira BS, Zanette GF. Tissue healing efficacy in burn patients treated with 1% silver sulfadiazine versus other treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):204-10.
17. Hoogewerf CJ, Hop MJ, Nieuwenhuis MK, Oen IM, Middelkoop E, Van Baar ME. Topical treatment for facial burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD008058.
18. Sheikholeslam M, Wright MEE, Jeschke MG, Amini-Nik S. Biomaterials for Skin Substitutes. *Adv Healthc Mater*. 2018 Mar;7(5):10.1002/adhm.201700897. doi: 10.1002/adhm.201700897. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271580; PMCID: PMC7863571.

ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE DE PACIENTES IDOSOS COM FRATURA DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÊMUR SUBMETIDOS A CIRURGIA PRECOCE

*ANALYSIS OF MORBIDITY AND MORTALITY OF ELDERLY PATIENTS WITH
FRACTURE OF THE PROXIMAL END OF THE FEMUR SUBMITTED TO EARLY
SURGERY*

Thaís N.de Castro¹; Marco Antônio N. Mibielli²

¹Aluna da Graduação 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: Há um número crescente de pacientes geriátricos. Em 1950, aproximadamente 8% da população mundial tinha 60 anos ou mais. A fratura de quadril é uma das consequências mais devastadoras da osteoporose. Embora a maioria dos autores na literatura recomendem que os pacientes com fratura de quadril sejam operados sem demora para permitir a mobilização precoce e, assim, reduzir a mortalidade e morbidade, o tema ainda é controverso e o efeito do tempo até a cirurgia na mortalidade é debatido. **Objetivos:** Discutir a interferência da cirurgia precoce das fraturas da extremidade proximal do fêmur na morbimortalidade do paciente idoso. **Métodos:** Corresponde a uma revisão da literatura de caráter narrativo, o qual foram associados os seguintes descritores: “femoral fractures” AND “aged” AND “orthopedics” AND “mortality” na base de dados indexada no MELINE/PubMed, sendo selecionados 38 artigos. **Resultados:** Achados de revisões anteriores, demonstraram que um atraso da cirurgia além de 48 horas aumentou a mortalidade em 1 ano de pacientes idosos com fratura do terço proximal do fêmur em 32%. Embora algumas diretrizes baseadas em evidências recomendem a cirurgia de fratura aguda de quadril em 48 horas, tais recomendações ainda são discutíveis. **Conclusão:** A cirurgia precoce é benéfica para redução da morbimortalidade de idosos com fratura de fêmur. O atraso da cirurgia em até 72 horas pode favorecer os casos que necessitem de um melhor manejo clínico.

Descritores: Fratura de fêmur, Ortopedia, Idoso, Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: There is an increasing number of geriatric patients. In 1950, approximately 8% of the world's population was aged 60 or older. Hip fracture is one of the most devastating consequences of osteoporosis. Although most authors in the literature recommend that patients with hip fractures be operated on without delay to allow early mobilization and thus reduce mortality and

morbidity, the topic is still controversial and the effect of time until surgery on mortality is debated. **Objectives:** To discuss the interference of early surgery for fractures of the proximal end of the femur in the morbidity and mortality of elderly patients. **Methods:** It corresponds to a literature review of a narrative nature, which were associated with the following descriptors: “femoral fractures” AND “aged” AND “orthopedics” AND “mortality” in the database indexed in MELINE/PubMed, 38 articles being selected. **Results:** Findings from previous reviews demonstrated that a delay in surgery beyond 48 hours increased the 1-year mortality of elderly patients with fractures of the proximal third of the femur by 32%. Although some evidence-based guidelines recommend surgery for an acute hip fracture within 48 hours, these recommendations are still debatable. **Conclusion:** Early surgery is beneficial for reducing morbidity and mortality in elderly patients with femoral fractures. Delaying surgery by up to 72 hours may favor cases that require better clinical management. **Descriptors:** Femur fracture, Orthopedics, Aged, Mortality.

INTRODUÇÃO

Há um número crescente de pacientes geriátricos. Em 1950, aproximadamente 8% da população mundial tinha 60 anos ou mais. Em 2000, esse número aumentou para 10%; espera-se que ultrapasse 20% até 2030¹. À medida que aumenta a expectativa de vida, proporcionalmente eleva-se a quantidade de pacientes geriátricos que necessitam de cirurgia².

A fratura de quadril é uma das consequências mais devastadoras da osteoporose³, representando 84% das lesões ósseas encontradas em pessoas acima dos 60 anos⁴. O número de fraturas de quadril provavelmente aumentará de acordo com o crescimento do número de idosos. Em geral, essas patologias acometem cerca de 1,5 milhão de pessoas por ano em todo o mundo, com as taxas mais altas encontradas na Escandinávia e as mais baixas na África⁵.

As fraturas de quadril são um grupo heterogêneo com dois tipos principais de fraturas: as intracapsulares (cervicais) e as extracapsulares (trocantericas e subtrocantéricas)². A maioria absoluta dos pacientes com fratura de quadril trocanterica e subtrocantérica são pacientes frágeis com tendência a quedas e risco aumentado de morbidade e mortalidade⁶. É importante o manejo adequado desses pacientes e o tratamento de escolha normalmente é cirúrgico com fixação interna⁷.

O tratamento conservador é escolhido em casos de fraturas incompletas e sem desvio ou quando não há condições clínicas para o procedimento⁸. Embora a maioria dos autores na literatura recomendem que os pacientes com fratura de quadril sejam operados sem demora para permitir a mobilização precoce e, assim, reduzir a mortalidade e morbidade, o tema ainda é controverso e o efeito do tempo até a cirurgia na mortalidade é debatido².

OBJETIVOS

Discutir a interferência da cirurgia precoce das fraturas da extremidade proximal do fêmur na morbimortalidade do paciente idoso.

MÉTODOS

Corresponde a uma revisão da literatura de caráter narrativo, o qual foram associados os seguintes descritores: “femoral fractures” AND “aged” AND “orthopedics” AND “mortality” na base de dados indexada no MELINE/PubMed. Foram obtidos 2477 resultados, sendo separados 38 estudos para confecção do trabalho, os critérios de inclusão foram relação com a temática, publicação nos últimos quinze anos e trabalhos que abordaram somente fraturas do terço proximal do colo do fêmur. Sendo excluídos artigos que consideravam fraturas do fêmur patológicas, que abordavam pacientes não idosos, que estavam relacionadas a trauma de alta intensidade ou com múltiplas fraturas associadas, lesões diafisárias ou da extremidade distal do fêmur.

RESULTADOS

As fraturas de quadril são um importante problema de saúde pública e podem levar à incapacidade, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade³. O número de fraturas provavelmente aumentará na mesma proporção que o de idosos. Em todo o mundo, estima-se que o número de fraturas de quadril será de 2,6 milhões em 2025 e 6,25 milhões em 2050². Além disso, é estipulado o custo de US\$ 25,4 bilhões anualmente até o ano de 2050⁹.

A maioria dos estudos tratou a fratura de quadril como uma condição única e homogênea, enquanto a fratura de quadril inclui dois tipos anatômicos principais: fraturas da região intertrocanterica e fraturas do colo do fêmur. A primeira é uma fratura extracapsular e a segunda pertence à fratura intracapsular. Além disso, a região trocanterica tem maior proporção de osso trabecular do que o colo do fêmur (50% vs 25%)¹⁰. A composição do osso nas duas regiões difere, portanto, a etiologia de cada tipo de fratura também pode diferir.

Para pacientes com mais de 75 anos, a fratura transtrocanteriana elevou mais a taxa bruta de crescimento do que a fratura do colo do fêmur. De acordo com uma análise sistemática, a estimativa da taxa de mortalidade em 1 ano foi de 17,47% após fratura intertrocanterica do fêmur e 9,83% após fratura do colo do fêmur entre 2000 e 2018. Embora a fratura do quadril seja abordada como uma discussão unificada, há uma diferença significativa na taxa de incidência e mortalidade após a operação para fratura intertrocanterica e do colo do fêmur¹⁰. Aproximadamente 33% dos homens e 22% das mulheres que sofrem uma fratura de quadril morrerão dentro de 1 ano¹⁰.

Um estudo prospectivo mostrou que as fraturas do colo do fêmur e intertrocantericas têm diferentes fatores de risco¹¹, a osteoporose e baixa capacidade funcional predis põem amplamente a fratura do colo do fêmur, enquanto o envelhecimento e o mau estado geral de saúde favorece à fratura intertrocanterica.

Outro estudo demonstrou que existem diferenças nas características e sequelas entre os pacientes com fratura do colo do fêmur e fratura intertrocanterica do quadril que impactam na recuperação¹². Parece que os pacientes com fratura intertrocanterica têm fatores intrínsecos (idade avançada, saúde precária) que afetam o risco de fratura e a capacidade de recuperação. Foi observado que a taxa de mortalidade em 90 dias foi de 12,1% para fraturas intertrocantericas e 9,6% para fraturas do colo do fêmur.

A refratura¹³ e a mortalidade¹⁴ podem ser reduzidas com a cirurgia precoce, repouso reduzido no leito e tratamento anti-osteoporose¹³. Especialmente nos últimos anos, acredita-se que a participação da ortogeriatría, a proposta do conceito de reabilitação rápida, o aumento do uso de medicamentos anti-osteoporose, a melhoria da assistência médica e a compreensão dos pacientes sobre a doença, foram fatores intrínsecos para redução da mortalidade hospitalar de pacientes idosos com fratura de quadril¹⁵.

O reparo cirúrgico é um elemento chave no manejo da fratura de quadril. Anteriormente à cirurgia, a maioria dos pacientes fica confinada à cama¹⁶. Alguns estudos sugerem que o atraso na cirurgia e na mobilização poderia afetar os resultados funcionais, além disso, também poderia aumentar as complicações associadas ao repouso no leito, incluindo tromboembolismo¹⁷, infecções do trato urinário¹⁸, atelectasia e úlceras de pressão¹⁹. No entanto, a cirurgia precoce pode gerar falhas na estabilização de problemas clínicos, aumentando o risco de complicações perioperatórias¹⁶.

O benefício da cirurgia precoce é uma controvérsia de longa data e é uma das questões clínicas mais comuns no manejo agudo desses pacientes. Dos estudos que controlaram a comorbidade^{20, 21, 22}, alguns descobriram que a cirurgia precoce está associada à redução da mortalidade, dor, tempo de internação e complicações¹⁶. Um dos principais fatores para que a cirurgia precoce esteja relacionada a um menor risco de morte é a diminuição das taxas de pneumonia pós-operatória e úlceras de pressão entre pacientes idosos com fratura de quadril⁹.

No entanto, aqueles que defendem um atraso acreditam que isso oferece a oportunidade de otimizar o estado clínico dos pacientes, diminuindo assim o risco de complicações perioperatórias¹⁶. Outro desafio para resolver o debate é a falta de uma definição aceita de cirurgia precoce²³. Não foram estabelecidos padrões se 24, 48 ou 72 horas, ou um período mais longo, pode ser considerado um atraso para a cirurgia ou o reparo precoce²⁴.

O prognóstico de pacientes idosos com fraturas agudas de quadril depende principalmente da idade, comorbidades, terapia anticoagulante e estado geral de saúde física²⁵. Estudos sugerem que um atraso na cirurgia pode aumentar significativamente o risco de morbimortalidade em pacientes idosos^{26, 27}. Em 2010, uma revisão sistemática relatou que a cirurgia precoce (dentro de 24 a 72 horas) pode reduzir o risco de mortalidade em pacientes idosos em 19%²⁴.

Esses resultados corroboram os achados de revisões anteriores, mostrando que um atraso da cirurgia além de 48 horas aumentou a mortalidade em 1 ano em 32%²⁷. Embora algumas diretrizes baseadas em evidências recomendem a cirurgia de fratura aguda de quadril em 48 horas²⁸, tais recomendações ainda são discutíveis. Na prática clínica, a cirurgia tardia de fraturas de quadril é bastante comum devido à capacidade limitada das salas de operação e equipe reduzida, necessidade de estabilização do paciente, ou até mesmo a reversão da anticoagulação antes da cirurgia²⁹.

As diferenças entre os sistemas nacionais de saúde e as infraestruturas dos hospitais também podem influenciar o momento das intervenções cirúrgicas³⁰. Especificamente, em hospitais com várias disciplinas cirúrgicas, ocorre uma competição por recursos agudos limitados, como salas operatórias ou leitos no Centro de Terapia Intensiva (CTI), sendo também considerados fatores que influenciam o momento da cirurgia²⁹.

Outro fator que contribui para o atraso do tratamento cirúrgico são os medicamentos anticoagulantes, particularmente os novos anticoagulantes orais (NOACs). Muitos pacientes que sofrem de fraturas de quadril são idosos tratados com estes medicamentos³¹. Para alguns NOACs, nenhum antídoto específico está atualmente disponível para bloquear sua atividade³².

Logo, geralmente é preferível esperar que os efeitos deste medicamento desapareçam antes de operar o paciente. Tal abordagem, no entanto, é questionável, afinal, estudos afirmam que os pacientes tratados com NOACs sobrevivem à cirurgia precoce sem quaisquer efeitos adversos à saúde^{33, 34}.

A atual condição pandêmica levou a reconsiderar algumas indicações cirúrgicas no tratamento de pacientes idosos com fratura proximal do fêmur. Afinal, é questionável se o melhor manejo de pacientes acometidos pela COVID-19, que é uma doença infecciosa grave, poderia ser fator para retardar o momento da cirurgia. Um estudo italiano, retratou que a taxa média de mortalidade pós-operatória em pacientes com COVID-19 e fraturas de fêmur proximal foi de 5% em 30 dias e 21% em 60 dias, permanecendo estável até 90 dias. Comparativamente, a taxa de mortalidade em 30 dias de pacientes acometidos por fratura proximal do fêmur e pneumonia por COVID-19 simultaneamente (5%) é equivalente aos valores relatados na literatura para pacientes com fratura proximal do fêmur apenas³⁵.

Uma operação dentro de 48 horas é importante para pacientes idosos não infectados pelo COVID-19, onde pacientes saudáveis se beneficiam de uma sobrevida três vezes maior. No entanto, um atraso cirúrgico de 48 horas parece ser protetor para pacientes mais doentes. De acordo com esses resultados, é possível supor que a maior incidência de mortalidade possa estar relacionada à infecção por COVID-19. Assim, é notório que o atraso da cirurgia para o tratamento de comorbidades agudas otimiza a sobrevida dos pacientes³⁶.

A mortalidade após fraturas de quadril é alta, apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e de anestesia regional. Um estudo relatou que as taxas de letalidade após fraturas de quadril em idosos variam de 6% a 9% em 1 mês de acompanhamento, 13% a 19% em 3 meses e 26% a 33% em 1 ano³⁷.

É importante o manejo adequado desses pacientes e o tratamento de escolha normalmente é cirúrgico com fixação interna². As opções cirúrgicas para essas fraturas comumente incluem fixação com parafuso deslizante de quadril ou haste intramedular, sendo a haste o procedimento predominante em muitas partes do mundo³⁸.

CONCLUSÃO

Dessa forma, observa-se que a cirurgia precoce é benéfica para redução da morbimortalidade de pacientes idosos com fratura do terço proximal do fêmur, fomentando em melhores resultados funcionais no pós-operatório, devido a mobilização precoce do membro. Associado a isto, a cirurgia precoce também foi relacionada a diminuição do risco de refratura e de complicações associadas ao repouso por um longo período no leito, incluindo tromboembolismo pulmonar, infecções do trato urinário, atelectasias e úlceras de pressão. No entanto, em alguns casos específicos, que

necessitavam de um melhor manejo clínico, o atraso da cirurgia em até 72 horas foi favorável. Tal fato foi observado principalmente durante a pandemia, em idosos com fratura do terço proximal do fêmur em concomitância a infecções graves por COVID-19. Com o avanço da expectativa de vida, espera-se que aumente o número de fraturas em idosos, logo é essencial a prevenção das mesmas, a partir da implementação de protocolos baseados na ortogeriatría. Visando principalmente o tratamento do principal fator de risco para as fraturas da extremidade proximal do fêmur, a osteoporose.

REFERÊNCIAS

1. Greenstein AS, Gorczyca JT. Orthopedic Surgery and the Geriatric Patient. *Clin Geriatr Med*. 2019 Feb;35(1):65-92. doi: 10.1016/j.cger.2018.08.007. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30390985.
2. Mattisson L, Bojan A, Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Oct 12;19(1):369. doi: 10.1186/s12891-018-2276-3. PMID: 30314495; PMCID: PMC6186067.
3. Cui Z, Feng H, Meng X, Zhuang S, Liu Z, Ye K, Sun C, Xing Y, Zhou F, Tian Y. Age-specific 1-year mortality rates after hip fracture based on the populations in mainland China between the years 2000 and 2018: a systematic analysis. *Arch Osteoporos*. 2019 May 25;14(1):55. doi: 10.1007/s11657-019-0604-3. PMID: 31129721; PMCID: PMC6535151.
4. Guerra MTE, et al. "Mortalidade em um ano de pacientes idosos com fratura do quadril tratados cirurgicamente num hospital do Sul do Brasil." *Revista Brasileira de ortopedia* 52 (2017): 17-23.
5. Ramponi DR, Kaufmann J, Drahnak G. Hip Fractures. *Adv Emerg Nurs J*. 2018
6. Merloz P. Optimization of perioperative management of proximal femoral fracture in the elderly. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018 Feb;104(1S):S25-S30. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.020. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29203430.
7. Smolle MA, Hörlesberger N, Maurer-Ertl W, Puchwein P, Seibert FJ, Leithner A. Periprosthetic fractures of hip and knee-A morbidity and mortality analysis. *Injury*. 2021 Nov;52(11):3483-3488. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.015. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33536128.
8. Kaplan, Kevin MD; Miyamoto, Ryan MD; Levine, Brett R. MD; Egol, Kenneth A. MD; Zuckerman, Joseph D. MD . Tratamento Cirúrgico das Fraturas do Quadril: Uma Revisão da Literatura Baseada em Evidências. II: Fraturas Intertrocantéricas. *Jornal da Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos*: novembro de 2008 - Volume 16 - Edição 11 - p 665-673
9. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M, Palmer AJ. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):1929-37. doi: 10.1007/s00198-015-3093-2. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25761729.
10. Li XP, Zhang P, Zhu SW, Yang MH, Wu XB, Jiang XY. All-cause mortality risk in aged femoral intertrochanteric fracture patients. *J Orthop Surg Res*. 2021 Dec 20;16(1):727. doi: 10.1186/s13018-021-02874-9. PMID: 34930355; PMCID: PMC8686562.

11. Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K; Study of Osteoporotic Fractures. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(12):1018-23. doi: 10.1007/s001980070022. PMID: 11256892.
12. Frisch NB, Wessell N, Charters M, Greenstein A, Shaw J, Peterson E, Trent Guthrie S. Hip Fracture Mortality: Differences Between Intertrochanteric and Femoral Neck Fractures. *J Surg Orthop Adv.* 2018 Spring;27(1):64-71. PMID: 29762119.
13. Lee SY, Jung SH, Lee SU, Ha YC, Lim JY. Can Bisphosphonates Prevent Recurrent Fragility Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 May;19(5):384-390.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2018.02.005. PMID: 29704927.
14. Abtahi S, Burden AM, Geusens P, van den Bergh JP, van Staa T, de Vries F. The Association of Oral Bisphosphonate Use With Mortality Risk Following a Major Osteoporotic Fracture in the United Kingdom: Population-Based Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Jun;21(6):811-816. doi: 10.1016/j.jamda.2019.11.003. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31839557.
15. Marufu TC, White SM, Griffiths R, Moonesinghe SR, Moppett IK. Prediction of 30-day mortality after hip fracture surgery by the Nottingham Hip Fracture Score and the Surgical Outcome Risk Tool. *Anaesthesia.* 2016 May;71(5):515-21. doi: 10.1111/anae.13418. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26940757.
16. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, Morrison RS, Koval K, Gilbert M, McLaughlin M, Halm EA, Wang JJ, Litke A, Silberzweig SB, Siu AL. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1738-43. doi: 10.1001/jama.291.14.1738. PMID: 15082701; PMCID: PMC1454713.)
17. Hefley FG Jr, Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Apr;78(4):581-3. doi: 10.2106/00004623-199604000-00012. PMID: 8609137.
18. Hedström M, Gröndal L, Ahl T. Urinary tract infection in patients with hip fractures. *Injury.* 1999 Jun;30(5):341-3. doi: 10.1016/s0020-1383(99)00094-7. PMID: 10505128.
19. Versluysen M. How elderly patients with femoral fracture develop pressure sores in hospital. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 May 17;292(6531):1311-3. doi: 10.1136/bmj.292.6531.1311. PMID: 3085827; PMCID: PMC1340317.
20. Bredahl C, Nyholm B, Hindsholm KB, Mortensen JS, Olesen AS. Mortality after hip fracture: results of operation within 12 h of admission. *Injury.* 1992;23(2):83-6. doi: 10.1016/0020-1383(92)90037-s. PMID: 1572720.
21. Rogers FB, Shackford SR, Keller MS. Early fixation reduces morbidity and mortality in elderly patients with hip fractures from low-impact falls. *J Trauma.* 1995 Aug;39(2):261-5. doi: 10.1097/00005373-199508000-00012. PMID: 7674394.
22. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Oct;77(10):1551-6. doi: 10.2106/00004623-199510000-00010.

PMID: 7593064.

23. Dorotka R, Schoechtner H, Buchinger W. Auswirkungen von in der Nacht durchgeführten Stabilisierungsoperationen bei hüftnahen Femurfrakturen auf Mortalitätsrate und Komplikationen [Influence of nocturnal surgery on mortality and complications in patients with hip fractures]. *Unfallchirurg*. 2003 Apr;106(4):287-93. German. doi: 10.1007/s00113-002-0549-6. PMID: 12719848.
24. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, Bhandari M. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2010 Oct 19;182(15):1609-16. doi: 10.1503/cmaj.092220. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20837683; PMCID: PMC2952007.
25. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop*. 2014 Sep 18;5(4):402-11. doi: 10.5312/wjo.v5.i4.402. PMID: 25232517; PMCID: PMC4133447.
26. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, Germagnoli L, Liberati A, Banfi G. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e46175. doi: 10.1371/journal.pone.0046175. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23056256; PMCID: PMC3463569.
27. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth*. 2008 Mar;55(3):146-54. doi: 10.1007/BF03016088. PMID: 18310624.
28. Roberts, Karl C. e W. Timothy Brox. “Diretriz de prática clínica AAOS: gerenciamento de fraturas de quadril em idosos.” *JAAOS-Journal da Academia Americana de Cirurgias Ortopédicas* 23.2 (2015): 138-140.
29. Klestil T, Röder C, Stotter C, Winkler B, Nehrer S, Lutz M, Klerings I, Wagner G, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B. Immediate versus delayed surgery for hip fractures in the elderly patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017 Aug 15;6(1):164. doi: 10.1186/s13643-017-0559-7. PMID: 28810901; PMCID: PMC5558743.
30. Daugaard CL, Jørgensen HL, Riis T, Lauritzen JB, Duus BR, van der Mark S. Is mortality after hip fracture associated with surgical delay or admission during weekends and public holidays? A retrospective study of 38,020 patients. *Acta Orthop*. 2012 Dec;83(6):609-13. doi: 10.3109/17453674.2012.747926. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23140106; PMCID: PMC3555458.
31. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46(6):954-62. doi: 10.1016/j.injury.2015.03.024. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25818054.
32. Arbit B, Nishimura M, Hsu JC. Reversal agents for direct oral anticoagulants: A focused review. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:244-250. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.304. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27541665.
33. Eikelboom J, Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience.

- Am J Emerg Med. 2016 Nov;34(11S):3-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.046. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27697439.
34. Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, Sierra P, Castillo J, Torres LM. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático [Perioperative management of direct oral anticoagulant in emergency surgery and bleeding. Haemostasis monitoring and treatment]. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2015 Oct;62(8):450-60. Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2015.01.002. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25702199.
35. Fusini F, Massè A, Risitano S, Ferrera A, Enrietti E, Zoccola K, Bianco G, Zanchini F, Colò G. Should we operate on all patients with COVID-19 and proximal femoral fractures? An analysis of thirty, sixty, and ninety day mortality rates based on patients' clinical presentation and comorbidity: a multicentric study in Northern Italy. Int Orthop. 2021 Oct;45(10):2499-2505. doi: 10.1007/s00264-021-05166-3. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34401931; PMCID: PMC8366488
36. Schoeneberg C, Aigner R, Pass B, Volland R, Eschbach D, Peiris SE, Ruchholtz S, Lendemans S; AltersTraumaRegister DGU. Effect of time-to-surgery on in-house mortality during orthogeriatric treatment following hip fracture: A retrospective analysis of prospectively collected data from 16,236 patients of the AltersTraumaRegister DGU®. Injury. 2021 Mar;52(3):554-561. doi: 10.1016/j.injury.2020.09.007. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32951920.
37. Sanz-Reig J, Salvador Marín J, Ferrández Martínez J, Orozco Beltrán D, Martínez López JF, Quesada Rico JA. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. Chin J Traumatol. 2018 Jun;21(3):163-169. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.10.006. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29784590; PMCID: PMC6033736.
38. Uzoigwe, Chika Edward, et al. "Early and ultra-early surgery in hip fracture patients improves survival." *Injury* 44.6 (2013): 726-729.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HEART FAILURE IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO

Rodrigo C. Braga Filho¹; Agustin M. R. de Lima².

¹Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor Titular do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

RESUMO

Introdução: A Insuficiência Cardíaca consiste em uma síndrome caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma a suprir as necessidades corporais. Possui sintomatologia típica que altera a qualidade de vida do portador sendo responsável pela principal causa cardiovascular de hospitalizações no país, com elevadas taxas de internações e gastos hospitalares. **Objetivos:** Analisar e avaliar o perfil epidemiológico das internações por insuficiência cardíaca no estado do Rio de Janeiro no período compreendido entre 2017 a 2021. **Métodos:** Estudo observacional transversal retrospectivo baseado em dados secundários, disponibilizados pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS). Foi obtido variáveis de acordo com ano, sexo, faixa etária, cor/raça, divisões administrativas estaduais, tempo de permanência, óbitos e taxa de mortalidade. **Resultados:** No período ocorreram 47.679 internações, com um perfil de decréscimo durante os anos estudados, com exceção do ano de 2021. A região metropolitana contou com o maior número de internações (50,7%), predomínio de homens (54,5%), e a faixa etária mais acometida de 60-69 anos (26,7%). Quanto à cor/raça, 30% não foram identificadas, seguida de brancos (27,9%), o tempo médio de permanência foi de 10,6 dias. Os óbitos no período foram de 9.218 pacientes e média da taxa de mortalidade específica de 19,33. **Conclusões:** A utilização de dados de domínio público representa uma fonte segura para realização de pesquisas, possibilitando traçar o perfil epidemiológico dos pacientes admitidos nas unidades do estado. Os dados são indicadores importantes para basear a construção de políticas públicas voltadas para prevenção, tratamento e adesão.

Descritores: Epidemiologia; Insuficiência Cardíaca; Internação; Hospitalização.

ABSTRACT

Introduction: Heart Failure is a syndrome characterized by the inability of the heart to pump blood to supply the needs of the body. It has typical symptoms that alter the patient's quality of life, being responsible for the main cardiovascular cause of hospitalizations in the country, with high rates of hospitalizations and hospital costs. **Aims:** Analyze and evaluate the epidemiological profile of hospitalizations for heart failure in the state of Rio de Janeiro in the period between 2017 and 2021. **Methods:** Retrospective cross-sectional observational study based on secondary

data provided by the Hospital Information System (SIH/SUS). Variables were obtained according to year, gender, age group, color/race, state administrative divisions, length of stay, deaths, and mortality rate. **Results:** During the period there were 47,679 hospitalizations, with a decreasing profile during the years studied, except for the year 2021. The metropolitan region had the highest number of hospitalizations (50.7%), a predominance of men (54.5%), and the most affected age group was 60-69 years (26.7%). As for color/race, 30% were not identified, followed by whites (27.9%), and the average length of stay was 10.6 days. Deaths in the period were 9,218 patients and a mean specific mortality rate of 19.33. **Conclusions:** The use of public domain databases represents a safe source for conducting research, where it was possible to trace the epidemiological profile of patients admitted to health units in the state. The data presented are important indicators to base the construction of public policies aimed at prevention, treatment and adherence.

Keywords: Epidemiology; Heart Failure; Admission; Hospitalization.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) consiste em uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma a suprir as necessidades metabólicas dos tecidos corporais, ou quando somente consegue suprir essas demandas com altas pressões de enchimento. Essa síndrome possui sintomatologia típica que altera a qualidade de vida do portador, como resultado da redução do débito cardíaco e das elevadas pressões de enchimento devido a mudanças funcionais e/ou estruturais do coração¹.

Tal condição pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), gravidade dos sintomas pela classificação funcional do New York Heart Association (NYHA) e também pelos estágios propostos pelo American College of Cardiology (ACC). Em relação à FEVE, a IC pode ser dividida em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando <40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEI) quando entre 40-49%; e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando $\geq 50\%$. Quanto a gravidade dos sintomas pela classificação NYHA, esta apresenta 4 classes relacionadas com a tolerância à exercícios físicos, sendo a classe I pacientes assintomáticos e a classe IV pacientes que apresentam incapacidade para realizar qualquer atividade sem desconforto, com sintomas inclusive em repouso². Por fim, os estágios propostos pela ACC incluem desde pacientes apenas com risco de desenvolver IC, sem acometimento e sem sintomas até pacientes com IC refratária ao tratamento clínico^{1,2}.

Dentre os principais fatores de risco associados à patologia em questão estão a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que contribui para o desenvolvimento de IC em 75% dos pacientes portadores, além da Doença Arterial Coronariana (DAC) e o Diabetes Mellitus. Quanto à sua etiologia multifatorial, pode-se citar a sobrecarga pressórica crônica, originada tanto pela HAS quanto por doença obstrutiva valvar; a Doença Arterial Coronariana (DAC), contando com o infarto agudo do miocárdio e a isquemia miocárdica; miocardiopatia restritiva; envelhecimento e a doença de Chagas.³

O aparecimento de sintomas apresenta íntima relação com o prognóstico reservado da doença, sendo comprovado por estudos que 30 a 40% dos pacientes irão à óbito 1 ano após diagnóstico e 60 a 70% dentro de 5 anos, pela evolução da doença ou por evento súbito (p.ex. arritmias). Portanto, a avaliação do estado funcional do paciente é um preditor de grande valor da evolução deste.³

Essa complexa enfermidade acomete cerca de 64,3 milhões de pessoas no mundo⁴. Em 2012, os gastos totais estimados com tratamento da insuficiência cardíaca nos Estados Unidos foi de 30,7 bilhões de dólares, com uma projeção estimada para o ano de 2030 de cerca de 69,7 bilhões de dólares neste mesmo país, valores que corroboram a alta prevalência da doença em questão^{5,6}. A prevalência desta doença é de 1 a 2% da população adulta de países desenvolvidos e ultrapassa os 10% em pessoas com mais de 70 anos, dobrando a cada década de vida.⁷

Quanto à epidemiologia no Brasil, de 2008 a 2017 a IC foi responsável pela principal causa cardiovascular de hospitalizações e deteve 2,25% de todas as internações hospitalares no país. Apesar disso, houve um decréscimo no número total de hospitalizações por IC de 34% no mesmo período.⁸

O número absoluto de casos de IC é elevado devido ao envelhecimento populacional, à melhor sobrevivência pós eventos agudos (p. ex. DAC, miocardite) e às estratégias modernas de tratamento para IC. Portanto, as descompensações e internações por IC ocorrem de maneira primária por dois grandes motivos: ou como consequência de um evento agudo ou pela descompensação de um quadro de IC crônica pela má adesão ao tratamento farmacológico, não farmacológico e falha na terapêutica. Logo, as internações devido à IC podem demonstrar um indicativo de falha na atenção aos portadores desta enfermidade, a qual demanda seguimento contínuo e prolongado.⁹

Contudo, carece na literatura estudos recentes que apontam as características clínicas e o perfil dos pacientes que são internados por insuficiência cardíaca no estado do Rio de Janeiro, sendo fundamental o conhecimento de dados epidemiológicos da doença em questão. Dessarte, este estudo tem como objetivo principal analisar e avaliar o perfil epidemiológico das internações por insuficiência cardíaca no estado do Rio de Janeiro no período compreendido entre 2017 a 2021.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo (ecológico) baseado na obtenção de dados secundários epidemiológicos de domínio público no Brasil, disponibilizados pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH) no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), fornecidos pelo Ministério da Saúde (MS) (endereço eletrônico: <https://datasus.saude.gov.br/>). As informações obtidas nesse estudo se referem a lista de morbidades CID-10 “insuficiência cardíaca”, com suas respectivas internações hospitalares ocorridas no estado do Rio de Janeiro em um período de cinco anos, compreendido entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021.

Foi obedecida a seguinte ordem para coleta de dados: após acessar o endereço eletrônico do TabNet - DATASUS, foi selecionado a opção “Epidemiológicas e morbidade”, por conseguinte

a opção “Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS)” seguida, por fim, da opção “Geral, por local de internação – a partir de 2008”. No campo Abrangência Geográfica, foi selecionado o estado do Rio de Janeiro. No campo linha, foi selecionado “Ano processamento” e “divisão administ estadual”, no campo coluna, foi selecionado “Faixa Etária 1”, “sexo”, “cor/raça”. No campo conteúdo foram selecionadas as variáveis “internações”, “óbitos” e “média de permanência”. No período disponível foi preenchido “Janeiro de 2017 a dezembro de 2021”. Já nas seleções, no campo Lista Morb CID-10 foi colocado “insuficiência cardíaca”. Foram incluídos neste estudo os números de internações totais divididos por ano, faixas etárias, sexo, e divisões estaduais, além da média de permanência e óbitos divididos por ano. Os dados coletados foram transferidos para o software Microsoft Excel© e analisados por meio de estatística descritiva simples.

Além disso, para a construção do embasamento científico deste estudo, foi realizada uma revisão de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e EBSCOhost, utilizando-se os descritores “insuficiência cardíaca”, “epidemiologia”, “hospitalização”, “prognóstico”, “adesão” e “mortalidade” com suas respectivas traduções em inglês. Os critérios de inclusão são estudos relacionados à epidemiologia da IC no Brasil, adesão medicamentosa e hospitalizações. Os critérios de exclusão são artigos não relacionados ao tema proposto. Foram selecionados 13 artigos relevantes publicados entre 2005 e 2022 para compor este estudo, além da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, o Manual da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro e dados do IBGE.

Perante a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, este trabalho não necessita da avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), por conter apenas informações e dados secundários de domínio público, fornecidos pelo Ministério da Saúde.

OBJETIVOS

Primário:

Analisar e avaliar o perfil epidemiológico das internações por insuficiência cardíaca no estado do Rio de Janeiro no período compreendido entre 2017 a 2021.

Secundários:

Apontar a faixa etária, sexo, cor/raça e divisões estaduais com maior número de internações no período.

Apontar os óbitos e taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca no período.

Comparar dados coletados com dados nacionais de estudos prévios.

RESULTADOS

De acordo com os dados colhidos do DATASUS até a data de elaboração deste estudo, no período compreendido entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021, no estado do Rio de Janeiro foram registradas 47.679 internações por insuficiência cardíaca. Ademais, quanto ao total de internações divididas por ano, o ano com o maior registro de internações foi 2017 (n=10.703), enquanto o ano com o menor número registrado foi 2020 (n=8.177) seguido do ano de 2021 (n=8.797), como

detalhado na Tabela 1. Pode-se inferir também, que no período analisado ocorreu um decréscimo no total de internações comparando o ano de 2017 ao de 2021, com redução de 17,81%.

Perante as internações separadas pelas divisões administrativas estaduais, a região metropolitana do estado do Rio de Janeiro apresentou maior número de internações (n=24.170), representando 50,70% do total. Segue-se com a região Médio Paraíba com 13,36% (n= 6.373) e região Serrana do estado apresentando 10,56% (n= 5.035) (Tabela 2).

Tabela 1: Internações divididas por ano.

<i>Ano</i>	<i>Nº internações</i>	<i>%</i>
2017	10.703	22,45%
2018	10.011	21,00%
2019	9.991	20,95%
2020	8.177	17,15%
2021	8.797	18,45%
<i>Total:</i>	47.679	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

Tabela 2: Internações divididas por divisão administrativa estadual

<i>Divisão administ estadual</i>	<i>Nº internações</i>	<i>%</i>
Metropolitana	24.170	50,70%
Médio Paraíba	6.373	13,37%
Serrana	5.035	10,56%
Norte Fluminense	3.963	8,31%
Noroeste Fluminense	2.649	5,55%
Baixadas Litorâneas	2.496	5,23%
Centro-Sul Fluminense	1.840	3,86%
Costa Verde	1.153	2,42%
<i>Total</i>	47.679	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

A Tabela 3 apresenta as internações totais do período estudado divididas por sexo, que demonstrou prevalência no sexo masculino, com 54,53% (n=25.998), comparado ao sexo feminino com 45,47% (n=21.681). A Tabela 4 evidencia a distribuição por faixa etária, sendo a faixa de 60 a 69 anos a mais acometida por internações, com 26,78% (n= 12.771), seguida da faixa etária de 70 a 79 anos contando com 23,66% (n=11.280). Adiciona-se ao exposto, que o número de hospitalizações se exibiu com aumento progressivo em relação à idade, até a faixa dos 60-69 anos, seguida de decréscimo.

Tabela 3: Internações divididas por sexo.

<i>Sexo</i>	<i>Nº internações</i>	<i>%</i>
Masculino	25.998	54,53%
Feminino	21.681	45,47%
<i>Total:</i>	47.679	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

Tabela 4: Internações divididas por faixa etária.

<i>Faixa etária</i>	<i>Nº internações</i>	<i>%</i>
< 19 anos	412	0,86%
20 a 29 anos	528	1,10%
30 a 39 anos	1.414	2,97%
40 a 49 anos	3.794	7,96%
50 a 59 anos	8.683	18,21%
60 a 69 anos	12.771	26,78%
70 a 79 anos	11.280	23,66%
80 anos ou mais	8.797	18,45%
<i>Total:</i>	47.679	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

Ao avaliar a distribuição das hospitalizações por IC de acordo com a cor/raça, a tabela 5 evidencia a maior parte pertencente à cor/raça branca, que representa 27,94% (n=13.322), seguida pela parda com 25,18% (n=12.005). Salienta-se que a maior parte das notificações não foram identificadas a cor/raça, contando com 30,01% (n=14.313) registradas como “sem informação”.

Tabela 5: Internações divididas por cor/raça.

<i>Cor/raça</i>	<i>Nº internações</i>	<i>%</i>
Branca	13.322	27,94%
Preta	6.919	14,51%
Parda	12.005	25,18%
Amarela	1.118	2,35%
Indígena	2	0,01%
Sem informação	14.313	30,01%
<i>Total:</i>	47.679	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

Quanto aos óbitos, o registro de maior número ocorreu no ano de 2021 (n=1.992), seguido pelo ano de 2017 (n=1.867), avançando com decréscimo anual até 2020 (Tabela 6). Por fim, foi evidenciado que a média de permanência foi de 10,6 dias no período especificado, e a média da taxa de mortalidade por IC no mesmo período foi de 19,33/100.000 habitantes.

Tabela 6: Óbitos divididos por ano.

<i>Ano</i>	<i>Nº óbitos</i>	<i>%</i>
2017	1.867	20,25%
2018	1.858	20,15%
2019	1.792	19,44%
2020	1.709	18,54%
2021	1.992	21,61%
<i>Total:</i>	9.218	100%

Fonte: Ministério da saúde: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)¹⁰

DISCUSSÃO

Os resultados coletados evidenciaram uma tendência de queda nos números absolutos de internações por IC no estado, com uma queda de 17,8% comparando o primeiro e último ano estudado. Tal decréscimo é confirmado em estudo prévio à nível nacional em que foi utilizado a mesma base de dados deste trabalho, porém com queda maior, de 34% em um período de 10 anos.⁸ Essa diminuição das internações pode ser explicada devido a maior adesão e a aplicação de novas drogas no protocolo de tratamento clínico da IC, o estudo DAPA-HF¹¹ demonstrou uma diminuição na taxa de hospitalização não planejada de pacientes em uso contínuo de dapagliflozina. Sendo assim, evidenciou uma redução tanto de desfechos primários como de descompensações em pacientes portadores de IC.¹¹ O estudo MAHLER¹² observou ainda, que apenas a adesão dos médicos prescritores às recomendações das diretrizes europeias de tratamento da IC se tornou um forte preditor de menores hospitalizações dos pacientes portadores.

Foi demonstrado também, em estudo longitudinal retrospectivo e quantitativo de Linn et al¹³, que o nível da autocuidado influencia diretamente o número de reinternações hospitalares em pacientes portadores de IC, de forma inversamente proporcional. Ou seja, quando aplicada a escala de autocuidado EHFScBS (European Heart Failure Self-care Behaviour Scale), quanto maior o escore atingido, menor o número de reinternações e desfechos negativos na população estudada.¹³

Ademais, quanto ao ano de 2020, este apresentou menor número absoluto de admissões hospitalares dos 5 anos estudados, apresentando também o maior declínio no quantitativo de internações em relação ao ano anterior (com queda de 3,8% em relação a 2019). Porém, este foi um ano atípico justificado pela pandemia do COVID-19, na qual literatura prévia confirma que a totalidade das doenças cardiovasculares registradas no país apresentaram decréscimo entre 2019 e 2020, inclusive em todas as faixas etárias estudadas. Sendo assim, tal ano se apresenta de maneira atípica e julga-se como origem da problemática a diminuição da busca pelas unidades de saúde e a subnotificação em funções da pandemia.¹⁴

Quanto as internações separadas por divisões administrativas estaduais, a região metropolitana contou com mais de 50% do total, corroborado pela elevada concentração populacional nesta região, que conta com 74% da população estadual total além de deter 71% do PIB.¹⁵ Dessarte, a discrepância populacional ao resto do estado justifica de certa forma a elevada taxa de admissões hospitalares apresentada na coleta de dados deste estudo.

O I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca¹⁶, que contou com pacientes em diferentes regiões brasileiras, demonstrou a prevalência de internações por IC em mulheres, assim como outras bibliografias perpetuam tal dado.⁸ Há então uma contradição quando comparado aos dados estaduais coletados em nosso estudo, com prevalência das internações em homens (com 54,5% do total).

A faixa etária que apresentou maior acometimento no período foi a de 60-69 anos, contando com 26,7% do total, faixa etária mais jovem quando comparada ainda estudo BREATHE¹⁶ supracitado, que demonstrou maior número de internações em pacientes acima dos 75 anos. Outro estudo revisado de Fernandes et al⁸ revelou também o predomínio na faixa etária de 70-79 anos, tanto no Brasil, quanto no estado da Paraíba. Acrescenta-se ainda, que 68,9% dos pacientes

avaliados no presente estudo se encontram acima da faixa dos 60 anos, fato que expressa a elevada prevalência da doença em questão na população idosa. O envelhecimento populacional no Brasil é um fator determinante, onde deve-se promover atenção especial à saúde desta faixa etária, com políticas públicas efetivas e qualificação profissional para proporcionar maior autonomia e independência aos pacientes.¹⁷

Outra característica importante foi a predominância da etnia branca dos pacientes admitidos no estado, corroborada pelas bibliografias estudadas, onde prevaleceu também tal etnia de forma unânime nos estudos.^{8,16} Por outro lado, grande parte dos pacientes não foram identificados quanto à cor/raça, informação que alerta quanto ao preenchimento correto e completo das AIH (Autorização de Internação Hospitalar), importante fonte de informação epidemiológica em saúde para o país. É válido ressaltar uma característica importante em indivíduos negros portadores de IC NYHA III-IV, que contam com **redução** de 33% na taxa de hospitalizações e 43% na mortalidade total quando utilizado terapia associada de nitrato e hidralazina.¹

O estado do Rio de Janeiro, apresenta-se com taxa de mortalidade hospitalar por IC mais elevada do que a brasileira, analisada no mesmo período de 5 anos estudado. Enquanto a média da taxa de mortalidade por IC calculada no estado do Rio de Janeiro foi de 19,3/100.000, a brasileira foi de 11,7/100.000.¹⁰ Pode-se comparar ainda, a taxa de mortalidade hospitalar por IC entre o primeiro e o último ano avaliado, sendo respectivamente 17,44 e 22,77. Logo, houve aumento expressivo da taxa de mortalidade hospitalar entre os anos. Fica evidenciado, então, que apesar do decréscimo do número total de internações, ainda se perpetua uma elevada mortalidade no estado por IC e causas cardiovasculares quando comparada à outras regiões brasileiras e também ao país como um todo. Adiciona-se ainda, que tal taxa apresenta elevação com o avançar da idade em ambos os sexos.^{8,10,18}

O número de internações, reinternações e o valor de gastos hospitalares com a doença ainda são elevados. Isso se deve à exposição dos portadores à terapia inadequada, falta de aderência ao tratamento ou também deterioração da função cardiovascular. A má aderência medicamentosa foi o fator associado com mais frequência à descompensação, porém, em grande parte dos casos, não é possível identificar o real motivo da descompensação clínica que leva à internação.¹⁶

Por fim, é válido ressaltar que o estudo realizado apresenta algumas limitações pela utilização de dados epidemiológicos preexistentes, já registrados no sistema de informações do SUS, que independem da possibilidade de manejo e conhecimento de dados individuais por parte dos autores. A análise dos resultados teve como enfoque a construção do perfil epidemiológico dos pacientes admitidos nos serviços de saúde do Rio de Janeiro, que podem servir de base para ações de assistência à saúde e prevenção.

CONCLUSÃO

A utilização das bases de dados de domínio público do país representa uma fonte segura para realização de pesquisas e trabalhos científicos, podendo reduzir custos e tempo, além de disponibilizar indicadores importantes de saúde e sociais. Dessa maneira, auxilia e otimiza

informações para desenvolvimento e aprimoramento da área em questão.

Portanto, foi possível traçar o perfil epidemiológico dos pacientes admitidos nas unidades de saúde do estado do Rio de Janeiro, onde o maior número prevaleceu na região metropolitana, com aumento progressivo por idade até a faixa de 60-69 anos, prevalência do sexo masculino, cor branca e com decréscimo total no período avaliado. Nota-se também que há significativa redução das admissões no estado, porém tal redução não se espelha no número de óbitos, com queda muito menos expressiva. O estado apresenta taxa de mortalidade por IC elevada com aumento expressivo ao decorrer dos anos, sendo um indicador importante em conjunto com outros dados expostos, para basear a construção de políticas públicas para prevenção, tratamento e adesão medicamentosa, com principal enfoque na população idosa.

Estima-se então, que novos estudos maiores sejam realizados na área em questão, com foco na prevenção das descompensações com consequente perpetuação da redução das internações hospitalares por IC nos anos subsequentes. É imperioso também, novas pesquisas voltadas à alta taxa de mortalidade hospitalar apresentada pelo estado do Rio de Janeiro no presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep. 20]; 111(3):436-539. Available from: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-111-03-0436/0066-782X-abc-111-03-0436.x55156.pdf
2. Rocha RM, Martins WA. Manual de Insuficiência Cardíaca. Rio de Janeiro: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro [Internet]. 2019; [cited 2022 Sep. 20]. Available from: <https://socerj.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Manual-de-Insuficie%CC%82ncia-Cardi%CC%81aca-SOCERJ2019-1.pdf>
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al. Medicina interna de Harrison. 20ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2020. 4040 p. 1º Vol. ISBN: 9788580556315
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet [Internet] 2018 [cited 2022 Sep. 20]; 392:1789–1858. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32279-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32279-7/fulltext)
5. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. Circulation American Heart Association. [Internet] 2021 [cited 2022 Sep. 20];143(8):e254–e743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501848/>
6. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ. Heart Fail [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep. 20]; 6:606–619. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23616602/>
7. Freitas AKE, Cirino RHD. Manejo ambulatorial da Insuficiência Cardíaca Crônica. Rev. Med. UFPR [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep. 20]; 4(3) 123-126. Available from: <https://revistas.ufpr.br/revistas>

- ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/56397/33902
8. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, et al. Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: análise de tendência de dez anos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep. 20]; 114(2):222-231. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/hWVfNh9SZ5LNCZCxCxGJygCZs/?format=pdf&lang=pt>
 9. Mesquita ET, Jorge AJL, Rabelo LM, Souza Junior CV. Entendendo a Hospitalização em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. International Journal of Cardiovascular Sciences [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep. 20]; 30(1):81-90. Available from: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/6MzZJF5YqHdwDSgypz6kzKC/abstract/?lang=pt>
 10. DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. TabNet Win32 3.0: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação – Brasil [Internet]. [cited 2022 Sep. 25]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
 11. Solomon SD, McMurray JJV, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep. 26]; 381:1995-2008. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>
 12. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart Journal [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep. 26]; 26(16):1653-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827061/>
 13. Linn AC, Azzolin K, Souza EM. Association between self-care and hospital readmissions of patients with heart failure. Rev Bras Enferm [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep. 26]; 69(3):469-74. Available from: <https://www.scielo.br/j/reben/a/KTVxSMrh6YWBjPwWHMfJM4r/?format=pdf&lang=en>
 14. Normando PG, Araujo-Filho JA, Fonseca GA, Rodrigues REF, Oliveira VA, Hajjar LA, et al. Redução na Hospitalização e Aumento na Mortalidade por Doenças Cardiovasculares durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil. Arq Bras Cardiol. [Internet] 2021[cited 2022 Sep. 26]; 116(3): 371-80. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/YNHQRxqZLCMZVYt7qyPcxSF/?lang=pt#>
 15. <https://www.scielo.br/j/abc/a/YNHQRxqZLCMZVYt7qyPcxSF/?lang=pt#>
 16. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2012 [cited 2022 Sep. 26]. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=1&uf=33>
 17. Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Arq Bras Cardiol. [Internet] 2015 [cited 2022 Sep. 26]; 104(6):433-442. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ckBGMzMpD5G739wNv8BQJkH/?lang=pt>
 18. Rossetto C, Soares JV, Brandão ML, da Rosa NG, Rosset I. Causas de internação hospitalar e óbito em idosos brasileiros entre 2005 e 2015. Rev. Gaúcha Enferm. [Internet] 2019 [cited 2022 Sep. 26]; 40:e20190201. Available from: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/QPHgLwjTzCnN7JD7NzBPbcb/?lang=pt>
 19. Gauí EN, Klein CH, Oliveira GMM. Proportional Mortality due to Heart Failure and Ischemic Heart Diseases in the Brazilian Regions from 2004 to 2011. Arq Bras Cardiol. [Internet] 2016 [cited 2022 Sep. 26]; 107(3): 230-238. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/s6hKRCzMbGvJXHdVxDsv3yG/abstract/?lang=pt>

CUIDADOS PALIATIVOS EM IDOSOS COM DEMÊNCIA

PALLIATIVE CARE FOR ELDERLY PEOPLE WITH DEMENTIA

Adhara A. Schmitz¹; Márcio N. Guimarães²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

²Professor Adjunto do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: De acordo com a OMS, 50 milhões de pessoas em todos o mundo têm demência. Sem avanços no tratamento, esperasse que a população de pessoas com demência em todo o mundo aumente para 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. O aumento da população idosa e o aumento da carga de cuidados de demência, pode-se considerar a necessidade de serviços paliativos e de cuidados paliativos como uma prioridade urgente de saúde pública. **Objetivo:** Elucidar a importância dos cuidados paliativos para os idosos com demência, assim como as dificuldades para iniciar os cuidados. **Métodos:** Um estudo de revisão da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, associando os descritores da língua inglesa: “Dementia AND Elderly AND Palliative Care” na base de dados da MEDLINE/PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultado:** Cuidar de pessoas com demência envolve uma série de intervenções paliativas fundamentais, com isso é importante que os pacientes sejam preparados com planejamento de cuidados avançados o mais precocemente possível, visando que no futuro, esses pacientes já tenham suas decisões tomadas quando não forem capazes de fazer por si só. Além disso, os cuidados paliativos são importantes para a redução da hospitalização desses pacientes, no controle da dor, sendo esse um importante ponto para os pacientes que possuem uma doença terminal. **Conclusões:** Pacientes com demência são geralmente negligenciados para o início dos cuidados paliativos e isso está intimamente ligado pela dificuldade de determinar um prognóstico para a doença. Contudo, pacientes que recebem cuidados paliativos são beneficiados com uma melhor qualidade de vida através do planejamento de cuidados avançados, no qual ele é capaz de deixar expresso seus desejos, além disso, o paciente também possui um menor risco de hospitalização e melhor manejo da dor.

Descritores: Demência; Idosos; Cuidados Paliativos

ABSTRACT

Introduction: According to WHO, 50 million people worldwide have dementia. Without advances in treatment, the population of people with dementia around the world would be expected to increase. The increase in the elderly population and the increasing burden of dementia care, it can be considering the need for palliative services and palliative care as an urgent priority public health **Objective:** The importance of palliative care for elderly people with dementia and the difficulties in initiating care. **Methods:** Literature review, exploratory and qualitative, with the English language descriptors: “Dementia AND Elderly AND Palliative Care” in the MEDLINE/

PubMed database and Virtual Health Library. **Results:** Caring for people with dementia involves a series of fundamental palliative interventions, so it is important that patients are prepared with advanced care planning as early as possible, so that, in the future, these patients already have their decisions made when they are not able to do it for themselves. Care is important to reduce hospitalization and pain control, which is an important point. **Conclusions:** Patients with dementia are generally neglected to initiate palliative care and this is closely linked to the difficulty in determining the prognosis of the disease. However, patients who receive palliative care benefit from a better quality of life through advanced care planning, in which they can express their wishes, in addition, the patient also has a lower risk of hospitalization and better pain management.

Keywords: Dementia; Elderly; Palliative Care

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu em 2002 que: “Cuidados Paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais”¹

De acordo também com a OMS, 50 milhões de pessoas em todos o mundo têm demência e dentro dessas pessoas, 60-70% possuem Alzheimer. Sem avanços no tratamento, esperasse que a população de pessoas com demência em todo o mundo aumente para 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. Isso criará um fardo substancial para as pessoas com demência, seus entes queridos, cuidadores, profissionais de saúde e as instituições em que são atendidos. Entre os tipos de cuidados que podem ser desafiadores para os pacientes com demência e seus provedores está o cuidado no final da vida.² Além disso, é visto que com o aumento da população idosa e o aumento da carga de cuidados de demência, pode-se considerar a necessidade de serviços paliativos e de cuidados paliativos como uma prioridade urgente de saúde pública, principalmente porque a doença de Alzheimer é a quinta principal causa de morte entre pessoas com 65 anos ou mais.³

Os doentes com demência sofrem, durante o último ano de vida, do mesmo tipo de sintomas que os doentes com câncer. Podemos, portanto, pensar que os mesmos cuidados os beneficiariam, especialmente porque esses sintomas (confusão, incontinência urinária, dor, constipação ou perda de apetite) costumam durar mais no caso de demência do que no caso de câncer.⁴

Existem diversos obstáculos para a implementação dos cuidados paliativos em pacientes com demência, um desses obstáculos, sendo esse o principal, é o fato da demência não ser vista como uma doença que gere uma expectativa de vida reduzida, fazendo assim com que tenha uma dificuldade e limitação na procura pelos cuidados paliativos. Também é apontado como outro obstáculo não conseguir definir a fase paliativa da doença e isso acontece pelo curso da doença e a expectativa de vida serem variáveis nesses pacientes.⁴ Um estudo acerca do momento certo em iniciar os cuidados paliativos, esse estudo foi realizado em 13 centros de cuidados de longa duração de 6 países (França, Alemanha, Itália, Noruega, Polónia e Holanda) e nele foi constatado

que não existe uma unanimidade para qual fase da doença seria o momento em entrar na fase paliativa.⁵

Diante do exposto, é visto que a demência é uma condição que vem aumentando substancialmente de acordo com o envelhecimento da população e por ser uma doença crônica e progressiva que compromete a função cognitiva do paciente, estudos mostram que o cuidado paliativo ajuda esses pacientes, mas existem diversos obstáculos e limitações para essa implementação. Assim sendo, essa revisão busca analisar a importância dos cuidados paliativos nos idosos que possuem demência e mostrar quais são as dificuldades para a aplicabilidade dos cuidados paliativos.

OBJETIVOS

Elucidar a importância dos cuidados paliativos para os idosos com demência, assim como as dificuldades para iniciar os cuidados.

MÉTODOS

O presente estudo compreende uma revisão da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, associando os descritores da língua inglesa: “Dementia AND Elderly AND Palliative Care” na base de dados da MEDLINE/PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde.

Como critérios de inclusão foram selecionados estudos de revisão sistemática e relatos de casos em um período de publicação dos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão incluíram os artigos sem acesso online e que não responderam ao objetivo deste estudo.

Após realizada a busca foram obtidos 732 resultados ao total, após a leitura dos resumos foram selecionadas 32 publicações compatíveis com tema, que após a leitura completa dos mesmos, foram selecionadas 18 publicações, os excluídos após a leitura completa foram publicações que tinham atualizações e que não respondiam aos objetivos propostos para a presente revisão.

DISCUSSÃO

A demência é uma das doenças que mais cresce entre os idosos e é devastador para pacientes e cuidadores. Existem várias classes de demência, e cada um é tratado de forma um tanto singular. No entanto, na verdade, a demência tem manifestações únicas em cada pessoa, e uma abordagem individualizada geralmente faz mais sentido, independentemente do tipo de demência que o paciente afirma ter.⁶ Dito isso, cuidar de pessoas com demência envolve uma série de intervenções paliativas fundamentais, incluindo o manejo dos sintomas, especialmente o controle da dor, que é pouco reconhecida e subtratada, apoio psicológico, tomada de decisão desde o diagnóstico e apoio do cuidador.⁷

Ao discutir os cuidados paliativos na população geriátrica é abordado 2 (duas) questões. Primeiro, deve-se verificar quais condições médicas se beneficiam de uma abordagem paliativa em vez de um tratamento mais agressivo, que é frequentemente chamado de “prolongamento da vida”.

Em segundo lugar, o foco deve estar no que os pacientes e suas famílias desejam. Mesmo que uma determinada intervenção possa aumentar a chance de sobrevivência, o preço dessa intervenção para a qualidade de vida pode afastar pacientes e familiares de serem agressivos.⁶

Estadiamento e prognóstico da demência

Existem diferenças importantes entre a demência e outras doenças terminais. Na demência, o prognóstico é menos previsível e a trajetória da doença varia: sem comorbidade, o tempo médio do diagnóstico até a morte depende fortemente da idade no momento do diagnóstico, variando de 8,3 anos para pessoas diagnosticadas com 65 a 70 anos a 3,4 anos para pessoas diagnosticados aos 90 anos.⁸

A determinação do prognóstico de um paciente com demência começa com o estabelecimento do estágio atual da doença. As demências são progressivas, com sete estágios reconhecidos.⁹ O prognóstico geralmente é difícil e inerentemente impreciso, e o melhor que um clínico pode fazer é usar os escores atualmente disponíveis para estimar a sobrevida. O objetivo do prognóstico é frequentemente identificar pacientes apropriados para entrada em cuidados paliativos ou cuidados de suporte.¹⁰ A ferramenta mais comum para estadiar a deterioração progressiva tem sido a Escala de Deterioração Global (GDS), que varia do estágio 1, no qual os sintomas não são óbvios, ao estágio 7, no qual a gravidade é profunda.²

O excesso de citações com pouca ou nenhuma contribuição pessoal, causa a impressão de colcha de retalhos. Deve-se utilizar as citações com bom senso.

O estágio 1 geralmente começa quando os pacientes estão na faixa dos 50 ou 60 anos e geralmente não é aparente, mesmo para o paciente. Esta fase é caracterizada por lapsos ocasionais de memória. Esses lapsos tornam-se mais frequentes e talvez incômodos para o paciente no estágio 2, embora o paciente pareça funcionar normalmente. Os lapsos tornam-se problemáticos e podem levar o paciente a aumentar a ansiedade na fase 3. Nesta fase, os familiares e outras pessoas começam a notar os sintomas e efeitos da demência. A memória e o comprometimento funcional prosseguem inexoravelmente através dos estágios subsequentes. No estágio 7, o paciente apresenta incontinência, perda funcional grave que requer assistência para as atividades da vida diária, fala limitada e desorientação total.⁹

De acordo com esses critérios, é provável que um paciente morra em 6 meses se estiver no estágio 7 de avaliação funcional e com 1 ou mais complicações médicas ou nutricionais listadas. As complicações médicas podem incluir pneumonia por aspiração, infecção do trato urinário superior, sepse recorrente ou úlceras por pressão em estágio III ou IV; as complicações nutricionais incluem perda de peso superior a 10% nos últimos 6 meses ou albumina sérica inferior a 2,5 g/dL.³

Dito isso, quando os pacientes atendem essas condições (estágio 7 de avaliação funcional e com 1 ou mais complicações médicas) ele tem os critérios necessários para os cuidados paliativos, visto que a tomada de decisão médica ganha importância nessas complicações, e a importância de uma abordagem paliativa vem à tona quando há risco de intervenções agressivas (hospitalização, nutrição artificial e hidratação). A demência em estágio final é surpreendentemente semelhante ao câncer avançado ou insuficiência cardíaca congestiva.³

Essas etapas conceitualmente descritivas, no entanto, têm sido insuficientemente validadas. A morbidade psiquiátrica e as deficiências funcionais ocorrem em uma porcentagem substancial de pacientes com demência em estágios iniciais do que o postulado pela GDS. Eticamente, isso significa que a triagem e a avaliação de indivíduos para habilidades cruciais, como tomada de decisão médica, devem ser centradas no paciente, com base na avaliação funcional, e não nas expectativas previstas por uma escala.² Dito isso, as complicações recorrentes oferecem uma oportunidade importante para se envolver com os tomadores de decisão do paciente e da família sobre expectativas e prognósticos apropriados.³

Dificuldades com prognóstico é uma das maiores barreiras ao acesso a serviços de fim de vida no conteúdo de demência, dada a ausência de métricas altamente previsíveis na estimativa de sobrevida em relação a outras condições médicas. A falta de métricas claras e resultados variáveis no tempo de sobrevivência cria uma dificuldade significativa para famílias, pacientes e até mesmo prestadores de cuidados clínicos conceituarem a demência como uma condição terminal.³ Além disso, estimar o prognóstico na demência avançada é problemático devido à flutuação do estado físico e mental dos pacientes e à complexa interação de saúde, fatores sociodemográficos e função cognitiva.⁹

Hospitalização e delirium

É mostrado que pacientes com demência são frequentemente hospitalizados; anualmente, 30% dos pacientes que vivem na comunidade e 46% daqueles que vivem em instituições de longa permanência são hospitalizados. Além disso, 78% dos pacientes com demência são hospitalizados no último ano de vida e frequentemente recebem terapia médica invasiva e agressiva, apesar da incerteza quanto ao benefício de tais cuidados no cenário de uma doença progressiva e grave.¹¹ Com isso, a hospitalização é uma área em que uma abordagem paliativa pode fazer mais sentido. Colocar um paciente idoso no hospital por causa de ocorrências comuns como síncope expõe essa pessoa a erros de medicação, infecção e atendimento excessivamente agressivo por um esquadrão de médicos que normalmente não conhece o paciente, sem nenhum benefício comprovado. Se um paciente tem demência, o próprio hospital acelera a perda de memória e o declínio funcional e aumenta o risco de delirium.⁶ Além disso, A implementação de um programa de cuidados paliativos foi associada a um aumento na alta para cuidados paliativos entre pacientes hospitalizados com demência.¹¹

A demência é o fator de risco mais consistentemente relatado para delirium incidente e provavelmente o distúrbio comportamental mais premente à medida que a demência progride. Na população com demência avançada, o delirium pode se apresentar com uma ampla variedade de alterações comportamentais agudas ou diminuição da função já limitada. Mesmo a mudança abrupta no estado mental pode não fornecer valor diagnóstico no contexto de fragilidade e demência, pois é cada vez mais reconhecido que, particularmente após intervenções de cuidados agudos, adultos idosos podem sofrer um delirium prolongado que persiste por vários meses, apoiando a importância de evitar hospitalizações agudas entre pacientes com demência avançada.³

Tomada de decisão e planejamento avançado de cuidados (ACP)

Muito antes de uma pessoa com demência se aproximar do fim da vida, a preparação para o planejamento de cuidados avançados deve ser feita. O planejamento antecipado de cuidados deve começar enquanto a pessoa em risco de demência ainda mantém a capacidade de decisão para compreender possíveis cenários de fim de vida, uma vez que a capacidade de decisão será perdida gradualmente.² Foi visto que ajudar a pessoa com demência e sua família a planejar com antecedência provavelmente torna mais provável que a pessoa com demência tenha um documento escrito dando instruções sobre os tipos de tratamentos que deseja receber (um plano de cuidados antecipado) e que eles falaram com seus médicos e enfermeiros sobre o que gostariam de receber de seus cuidados.¹² e assim, os cuidadores conseguem melhorar a qualidade de vida das pessoas com demência, pois conseguem identificar o que é importante para as pessoas com demência, assim como as suas preocupações. Entretanto, algumas pessoas com demência não querem priorizar o planejamento futuro, concentrando-se em viver o melhor possível no presente; igualmente, os médicos relatam dificuldades em encontrar o momento ideal para conversar sobre cuidados futuros.¹³

Uma pessoa com comprometimento cognitivo leve (MCI) pode manter capacidade suficiente para tomar algumas decisões médicas.² Nesses estágios, as discussões sobre cuidados avançados são apropriadas com o paciente e sua família. À medida que a doença progride e a função cognitiva diminui, a tomada de decisão pode ser mais difícil e pode exigir a avaliação da capacidade do paciente de compreender e determinar metas específicas de cuidado.⁹ Mesmo um paciente com demência que perdeu a capacidade cognitiva necessária para informações médicas complexas pode reter capacidade suficiente para tomar decisões muito básicas, como determinar quem será seu substituto de saúde ou mesmo se ela escolhe permanecer morando em casa ou se mudar para um hospital assistido.² Independentemente de onde o paciente esteja no espectro da demência, se houver capacidade razoável de determinar objetivos pessoais de cuidado, o paciente deve ter a oportunidade, em colaboração com a família e entes queridos, de tomar decisões sobre seu cuidado.⁹

Pessoas com demência avançada têm sérios problemas de memória e dificuldade para tomar decisões simples. Eles geralmente não são mais capazes de se comunicar falando. Eles precisam de muita ajuda de seus cuidadores.⁸ A melhor prática, no entanto, é fazer com que a pessoa em risco nomeie um tomador de decisão substituto antes que seja necessário, para que essa pessoa possa começar a ajudar na tomada de decisões à medida que a capacidade diminui gradualmente. O tomador de decisão substituto deve ter conversas francas com a pessoa em risco para antecipar e documentar as escolhas de fim de vida do paciente antes que a capacidade de o fazer seja perdida.²

Contudo, a capacidade cognitiva prejudicada não é o único fator relevante para a avaliação da capacidade de decisão. A depressão frequentemente resulta do diagnóstico de demência e da perspectiva de perda inevitável de função e autonomia. A depressão aguda, bem como o comprometimento cognitivo, pode tornar uma pessoa com demência incapacitada para a decisão. Após um

diagnóstico de demência, o paciente deve ser avaliado e monitorado quanto à depressão, tanto para manter a qualidade de vida quanto para garantir que o processo de planejamento antecipado de cuidados não seja prejudicado pela depressão que torna o paciente incapacitado.²

O planejamento antecipado de cuidados (ACP) é um princípio central de bons cuidados paliativos de demência, pois a pessoa pode perder sua capacidade de se comunicar e tomar decisões complexas ao longo do tempo.¹³ Mas, apesar do reconhecimento universal da importância do ACP para pessoas com demência, que gradualmente perdem sua capacidade de tomar decisões informadas, o ACP ainda acontece com pouca frequência e faltam recomendações baseadas em evidências sobre quando e como realizar esse processo complexo e apenas uma minoria de pessoas com demência tem a oportunidade de se envolver.¹⁴

O ACP é definido como “um processo de vários estágios pelo qual um paciente e seus cuidadores alcançam um entendimento compartilhado de seus objetivos e preferências para cuidados futuros”.¹⁵ É importante que o início do ACP seja o mais cedo possível e integre o ACP no cuidado diário de pessoas que vivem com demência, idealmente antes do diagnóstico ou de qualquer declínio cognitivo. Preferencialmente, o ACP deve ser realizado em várias ocasiões. Deve-se esperar o momento-chave para falar do ACP, eles podem ser o período em torno do diagnóstico, enquanto se discute o plano geral de cuidados gerais e/ou quando ocorrem mudanças no estado de saúde, local de residência ou situação financeira. Dadas as capacidades cognitivas flutuantes das pessoas com demência, é importante fazer uso de oportunidades espontâneas.¹⁴

Embora a educação do cuidador continue sendo a pedra angular do gerenciamento da demência, a educação sobre o prognóstico e os objetivos do cuidado continua sendo uma oportunidade de crescimento, visto que se tem relatos que a educação sobre o prognóstico foi associada a uma menor incidência de intervenções agressivas no final da vida, como alimentação por sonda e hospitalização. A educação do paciente e da família em relação às diretivas avançadas deve começar cedo e deve ser continuamente adaptada aos problemas antecipados no horizonte.³

Cuidados paliativos

Como o uso da tomada de decisão compartilhada para facilitar a prestação de cuidados concordantes com objetivos é um componente-chave dos cuidados paliativos, o uso de cuidados paliativos especializados pode ser particularmente importante para mitigar o tratamento de alta intensidade para pacientes com demência e necessidades complexas.¹¹ O ponto central dos cuidados paliativos primários é entender e alinhar os cuidados para atender às necessidades e desejos do paciente.⁹

O objetivo essencial da abordagem paliativa é ajudar a função e a memória do paciente com o objetivo de prolongar a independência e manter a segurança e a dignidade. Um estudo recente aponta para várias intervenções que afetam a memória e a função: redução do estresse, dieta mediterrânea, exercícios físicos e bom sono. Uma abordagem paliativa defenderá essas abordagens, enquanto se concentra no conforto, segurança e comportamento do paciente. O provedor pode trabalhar técnicas de memória (escrever tudo), socialização e atender às necessidades

dos cuidadores.⁶ Além disso, estudos em pacientes com demência demonstraram que aqueles que receberam cuidados paliativos especializados eram mais propensos a discutir o prognóstico e os objetivos dos cuidados com seus provedores, tinham diretivas antecipadas e usavam cuidados paliativos e eram menos propensos a ter uma hospitalização aguda.¹¹

A Associação Europeia de Cuidados Paliativos (EAPC) publicou um white paper incluindo 11 domínios que refletem os princípios básicos dos cuidados paliativos, incluindo ‘tratamento ideal dos sintomas e fornecimento de conforto’, e cuidados de demência, incluindo ‘cuidados centrados na pessoa, comunicação e tomada de decisão compartilhada’¹³ e fornecendo uma definição, pela primeira vez, de cuidados paliativos ideais para pessoas com demência.⁸

Os cuidados paliativos são definidos pela EAPC como “o cuidado ativo e total dos pacientes cuja doença não responde ao tratamento curativo. O controle da dor, de outros sintomas e dos problemas sociais, psicológicos e espirituais é fundamental. Os cuidados paliativos são interdisciplinares em sua abordagem e englobam o paciente, a família e a comunidade em seu escopo. De certa forma, os cuidados paliativos encapsulam o conceito mais básico de cuidado - o de atender às necessidades do paciente onde quer que ele seja cuidado, seja em casa ou no hospital. Os cuidados paliativos afirmam a vida e encaram a morte como um processo normal; não apressa nem adia a morte. Ele se propõe a preservar a melhor qualidade de vida possível até a morte” ([EAPC 1998](#)).⁸

As necessidades de cuidados paliativos dos pacientes com demência são especialmente difíceis de identificar, porque o curso de doenças não malignas é geralmente menos previsível.¹⁶ Um recente consenso europeu observa em sua recomendação primária que a demência pode ser realisticamente considerada uma condição terminal e “reconhecer sua eventual natureza terminal é a base para antecipar problemas futuros e um impulso para a prestação de cuidados paliativos adequados”.³ Uma vez que os cuidados paliativos são aplicáveis em conjunto com outros tratamentos, a abordagem de cuidados paliativos é adequada para o tratamento de demência com comorbidade. Portanto, a importância dos cuidados paliativos é reconhecida em ambientes de cuidados intensivos e cuidados domiciliares.⁷

O momento do início dos cuidados paliativos pode ser direcionado de forma mais apropriada usando uma abordagem baseada nas necessidades, em vez de uma baseada no prognóstico. No entanto, a prestação de serviços de cuidados paliativos é muitas vezes determinada no contexto do prognóstico, com serviços aprimorados oferecidos quando uma pessoa se aproxima do fim da vida. “Ferramentas de gatilho” ou calculadoras de prognóstico foram desenvolvidas para responder à questão de quanto tempo uma pessoa morrerá e, portanto, sinalizar quando os cuidados paliativos devem ser instituídos.¹⁷ Os serviços paliativos incluem gerenciamento de sintomas, discussão de prognóstico e metas de cuidado, determinação do status do código e gerenciamento psicossocial. À medida que o paciente progride no espectro da demência, os desafios dos cuidados paliativos incluem o controle da dor e o planejamento e a comunicação avançados dos cuidados.⁹

Acredita-se que o aumento do uso de cuidados paliativos represente um resultado “bom”, onde os benefícios dos cuidados paliativos para pacientes com demência avançada incluem uma

menor probabilidade de hospitalização no final da vida, uma maior probabilidade de tratamento para dor e maior satisfação com o atendimento.¹¹ Globalmente, surgiram alguns exemplos de boas práticas em serviços de cuidados paliativos para pessoas com demência⁸ e as inscrições em cuidados paliativos entre pacientes com demência aumentaram ao longo do tempo¹¹ mas, no geral, as pessoas com demência tendem a morrer em cuidados residenciais, em hospitais agudos ou em casa sem intervenções paliativas⁸, pois esses indivíduos ainda são encaminhados em taxas mais baixas do que pessoas com outras doenças graves, o que pode ser devido em parte à incerteza do prognóstico e a uma trajetória frequentemente imprevisível da doença.¹¹

Avaliação da dor

De acordo com “Cuidados Paliativos Geriátricos” livro didático, cuidados paliativos para os idosos “foca em fornecer aos pacientes alívio dos sintomas, dor e estresse de uma doença grave, qualquer que seja o diagnóstico. O objetivo é melhorar a qualidade de vida do paciente e da família.”⁶ A dor é o sintoma mais comum entre os pacientes em cuidados paliativos, independentemente da etiologia, ocorrendo em até 50% dos pacientes. À medida que a demência de um paciente avança, e certamente no estágio 7, a detecção e a categorização da gravidade da dor se tornam cada vez mais difíceis.⁹

Ferramentas de avaliação baseadas em sinais e sintomas não-verbais de desconforto foram desenvolvidas e implementadas para ajudar a detectar dor em residentes com deficiência cognitiva, como a Avaliação de Dor em Demência Avançada e lista de verificação de indicadores de dor não verbal.¹⁰ Essa avaliação usa cinco indicadores observáveis, incluindo respiração, vocalização, expressão, linguagem corporal e consolabilidade. Agitação e dispneia podem ser os principais sintomas de dor em pacientes com demência avançada, mas podem ser confundidos com a progressão da demência. O reconhecimento da dor deve levar a um tratamento direcionado ao tipo e gravidade da dor.⁹ Ao usar essas ferramentas não verbais, é muito importante escolher a ferramenta que melhor se adapte ao residente de cuidado de longo prazo individual e, em seguida, reutilizar a mesma ferramenta para avaliações de acompanhamento.¹⁰

Pessoas com demência avançada são frequentemente sujeitas a investigações desnecessárias durante a fase terminal de sua doença e têm menos analgesia prescrita nos últimos seis meses de vida em comparação com pessoas sem comprometimento cognitivo. A incapacidade de reconhecer e tratar a dor na demência é generalizada e o risco aumenta com o aumento da gravidade da doença.⁸

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é visto que a demência é uma doença que tem aumentado significativamente em conjunto com o envelhecimento populacional, sendo uma doença que possui muito estigma e que assusta os pacientes e sua família. Por mais que a demência seja uma doença que se torna incapacitante ao longo dos anos e seus estágios finais sejam semelhantes a pacientes que convivem com câncer e se tem muita dificuldade de se estabelecer o início dos cuidados paliativos, por duas razões principais, sendo elas a difícil definição do prognóstico e a não visão da

demência como uma doença terminal.

Os cuidados paliativos na demência possuem o objetivo de reduzir as hospitalizações, controle da dor, assim como, está relacionada com a tomada de decisão do paciente através do Planejamento de Cuidados Avançados, através dele os pacientes são beneficiados com a tomada de decisão antecipada e assim conseguem decidir os seus procedimentos futuros.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. (2002). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, [Internet]. 2nd ed. World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494> Acesso em: 27 de maio.2022
2. Allen W. **Medical Ethics Issues in Dementia and End of Life.** [Internet]. Current Psychiatry Reports. 2020 May 9; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388736/> Acesso em: 27 de maio.2022
3. Stewart JT, Schultz SK. **Palliative Care for Dementia. Clinics in Geriatric Medicine.** [Internet]. 2019 Nov. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222305/> Acesso em: 28 de maio.2022
4. Hirot F. **Palliative care for dementia patients. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement.** [Internet]. 2016 Dec;14 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976624/> Acesso em: 28 de maio.2022
5. Van Riet Paap J, Mariani E, Chattat R, Koopmans R, Kerhervé H, Leppert W, et al. **Identification of the palliative phase in people with dementia: a variety of opinions between healthcare professionals.** [Internet]. BMC Palliative Care. 2015 Nov 4;. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632478/> Acesso em: 07 de jun.2022
6. Lazris A. **Geriatric Palliative Care.** [Internet]. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2019 Sep; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375192/> Acesso em: 25 de novembro.2022
7. Ogawa A. **[Palliative Care for Dementia].** [Internet]. Seishin Shinkeigaku Zasshi = Psychiatria Et Neurologia Japonica 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620837/> Acesso em: 25 de novembro.2022
8. Murphy E, Froggatt K, Connolly S, O'Shea E, Sampson EL, Casey D, et al. **Palliative care interventions in advanced dementia.** [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Dec 2; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27911489/> Acesso em: 25 de novembro.2022
9. Endsley S, Main R. **Palliative Care in Advanced Dementia.** [Internet]. American Family Physician 2019 Apr 1; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932458/> Acesso em: 25 de novembro.2022
10. Fulton AT, Rhodes-Kropf J, Corcoran AM, Chau D, Castillo EH. **Palliative Care for Patients With Dementia in Long-Term Care.** [Internet]. Clinics in Geriatric Medicine. 2011 May;27 Disponível em: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(11\)00003-6/fulltext](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(11)00003-6/fulltext)

Acesso em: 25 de novembro.2022

11. Lackraj D, Kavalieratos D, Murali KP, Lu Y, Hua M. **Implementation of Specialist Palliative Care and Outcomes for Hospitalized Patients with Dementia.** [Internet]. Journal of the American Geriatrics Society 2021 Feb;. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523466/> Acesso em: 27 de novembro.2022
12. Walsh SC, Murphy E, Devane D, Sampson EL, Connolly S, Carney P, et al. **Palliative care interventions in advanced dementia.** [Internet]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021 Sep 28;2021 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34582034/> Acesso em: 27 de novembro.2022
13. Timmons S, Fox S, Drennan J, Guerin S, Kernohan WG. **Palliative care for older people with dementia—we need a paradigm shift in our approach.** [Internet]. Age and Ageing, 2022 Mar 1;. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8955433/> Acesso em: 27 de novembro.2022
14. Piers R, Albers G, Gilissen J, De Lepeleire J, Steyaert J, Van Mechelen W, et al. **Advance care planning in dementia: recommendations for healthcare professionals.** [Internet]. BMC Palliative Care. 2018 Jun 21. Disponível em: <https://bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-018-0332-2> Acesso em: 27 de novembro.2022
15. Midtbust MH, Alnes RE, Gjengedal E, Lykkeslet E. **Perceived barriers and facilitators in providing palliative care for people with severe dementia: the healthcare professionals' experiences.** [Internet]. BMC Health Services Research. 2018 Sep 12; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208872/> Acesso em: 27 de novembro.2022
16. Schüttengruber G, Halfens RJG, Lohrmann C. **Care dependency of patients and residents at the end of life: A secondary data analysis of data from a cross-sectional study in hospitals and geriatric institutions.** [Internet]. Journal of Clinical Nursing. 2021 Jun 20 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocn.15925> Acesso em: 27 de novembro.2022
17. Quinn KL, Grossman DL. **At the crossroads of religion and palliative care in patients with dementia.** [Internet]. Israel Journal of Health Policy Research. 2020 Aug 24 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32831132/> Acesso em: 27 de novembro.2022

TRATAMENTOS INTERVENCIONISTAS NA SÍNDROME FACETÁRIA

INTERVENTIONAL TREATMENTS IN FACET SYNDROME

Samara P. de Lima¹ ; Guilherme A. B. C. de Alencar²

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 síndrome facetaria é segunda maior causa de dor lombar crônica, acometendo cerca de 15 a 45% da população que possui lombalgia, ficando atrás apenas da dor discogênica. Apesar de ser uma causa importante de dor lombar é frequentemente negligenciada pelos médicos. Devido a esse fato o estudo de técnicas intervencionistas para o tratamento de dor facetaria crônica possui grande importância para a sociedade, visto que a dor lombar resulta em inúmeras consultas médicas, faltas no trabalho, além de um enorme prejuízo biopsicossocial para o paciente. **Objetivos:** O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral sobre a fisiopatologia da dor e o reconhecimento da síndrome facetária, focando a abordagem nos principais métodos intervencionistas no tratamento da síndrome facetária para o controle da dor. **Métodos:** O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de natureza exploratória utilizando os descritores “articulação facetaria”, “rizotomia” e “dor crônica”. **Resultados:** O resultado do trabalho foi a composição de 8 artigos acrescido de 6 livros que apresentavam temas pertinentes ao assunto. As informações recolhidas foram divididas nas seguintes categorias: fisiopatologia da dor, síndrome facetaria, bloqueio e rizotomia facetaria. **Conclusões:** A análise do trabalho permitiu concluir que tanto a rizotomia quanto o bloqueio facetário são tratamentos minimamente invasivos, seguros e com poucos eventos adversos associados. A rizotomia demonstrou ser um método efetivo com diminuição da dor facetária e maior durabilidade. Já o tratamento com infiltração de corticoesteróides e anestésico local não houve um consenso entre os artigos estudados sobre a sua real eficácia.

Descritores: Articulação facetaria, Dor crônica, Rizotomia.

ABSTRACT

Introduction: Facet syndrome is the second leading cause of chronic low back pain, affecting about 15 to 45% of the population with low back pain, second only to discogenic pain. Despite being an important cause of low back pain it is often overlooked by doctors. Due to this fact, the study of interventional techniques for the treatment of chronic facet pain has great importance for society, since low back pain results in numerous medical consultations, absences from work, and a huge biopsychosocial impairment for the patient. **Aims:** The aim of this review is to provide an overview of the pathophysiology of pain and the recognition of facet syndrome, focusing the approach on the main interventional methods in the treatment of facet syndrome for pain control.

Methods: The work is a bibliographic review of exploratory nature using the descriptors “facet joint”, “rhizotomy” and “chronic pain”. **Results:** The result of the work was the composition of 8 articles plus 6 books that presented themes pertinent to the subject. The information collected was divided into the following categories: pain pathophysiology, facet syndrome, blockage and facet rhizotomy. **Conclusions:** The analysis of the study allowed us to conclude that both rhizotomy and facet block are minimally invasive, safe treatments with few associated adverse events. Rhizotomy has been shown to be an effective method with decreased facet pain and greater durability. On the other hand, the treatment with corticosteroid infiltration and local anesthetic was not a consensus among the articles studied about its real efficacy.

Keywords: zygapophyseal joint”, “chronic pain”, “low back pain”, “rhizotomy”

INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (*IASP*) define a dor como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. ¹

Segundo sua classificação a dor é dividida em duas grandes categorias: a dor fisiológica e a dor patológica. A dor fisiológica é a dor aguda (nociceptiva) que possui função protetora e vital para o ser humano, ela induz resposta reflexa de retirada quando há contato com estímulos nocivos e até mesmo mantém partes lesionadas do corpo em repouso para que haja uma melhor recuperação. Em contrapartida a dor patológica, também chamada de dor crônica não possui função protetora é classificada segundo a sua duração maior do que 3 meses, dessa maneira ultrapassando o período esperado de uma cicatrização normal. A dor crônica não possui valor biológico e deixa de ser considerada um sinal de alerta para ser encarada como a doença em si. ^{2,4,5}

A dor crônica afeta 21% dos brasileiros, sendo as dores na coluna o tipo mais comum e elas são alvo de inúmeras consultas médicas, diminuição da qualidade de vida e queda no desempenho laboral do indivíduo. A dor de coluna podem acometer a cervical (cervicalgia), dorsal (dorsalgia) e a região lombar (lombalgia) sendo consequência de diversas doenças osteomusculares, hérnia de disco, artrose, radiculopatias e até mesmo podem não apresentar fatores específicos. Dentre todas as etiologias de dor de coluna crônica, a síndrome facetaria se encontra como a segunda maior causa de lombalgia e atinge cerca de 15 a 45% da população. ^{6,7}

A escolha do referido tema se deve devido à grande prevalência de dor lombar crônica na população brasileira e dos seus efeitos negativos para o indivíduo. Dessa forma é de extrema importância a realização de estudos contínuos para avanço de métodos terapêuticos cada vez mais eficazes e duradouros, visto que a dor crônica de maneira geral trás diversos prejuízos biopsicossociais.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Analisar os principais métodos intervencionistas no tratamento da síndrome facetaria.

Objetivo secundário

Descrever a fisiopatologia da dor.

Conhecer a síndrome facetaria.

MÉTODOS

O trabalho se trata de uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e abordagem qualitativa.

Esta revisão de literatura foi desenvolvida através da busca de artigos indexados nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scielo, BVS e PubMed, considerando os períodos de 2011 a 2022 com os idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “articulação facetaria”, “dor crônica”, “rizotomia”.

Os critérios de inclusão foram artigos disponibilizados na íntegra gratuitamente; que estivessem compreendidos entre o período de 2011 à 2022 na língua portuguesa, inglesa e espanhola; que fossem revisão sistemática, ensaio clínico randomizado e controlado e meta-análise.

Os critérios de exclusão foram artigos que não disponibilizavam o texto completo gratuito e textos que estavam fora do período determinado.

Além dos artigos encontrados nas bases de dados mencionadas, também foram analisados seis livros por apresentarem relevância significativa em relação ao tema.

De acordo com os descritores de pesquisa foram encontrados 96 artigos e após a aplicação dos critérios apresentados acima foram excluídos 80 artigos. Em seguida foram lidos 10 textos e resumos na íntegra e desses 8 foram selecionados para análise de dos dados.

RESULTADOS

Os dados recolhidos do presente trabalho foram retirados dos 9 artigos abaixo.

Tabela 1: Estudos utilizados na análise de dados

AUTOR/DATA	TÍTULO	SÍNTESE
Vasconcelos FH, Araujo GC. 2018	<i>Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. Brazilian Journal Of Pain</i>	O estudo avalia a prevalência de dor crônica no Brasil, porém não chegam a uma estimativa precisa dos dados.
Carvalho Malta I D, Tomie R, Bernal I, Ribeiro G, De Matos E, Ferreira R, et al/ 2019	Dor crônica na coluna entre adultos brasileiros: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019	O artigo mostra a elevada prevalência de dor na coluna na população e associa com fatores demográficos, socioeconômicos, estilo de vida.
Silva TMS, Coutinho Filho BR, Barsotti CEG, Santos FPE dos, Galves JA, Oliveira CEAS de / 2011	Avaliação clínica da infiltração facetaria no tratamento da dor lombar crônica por síndrome facetaria: estudo prospectivo.	Os autores avaliam a eficácia do bloqueio facetário utilizando corticóide e anestésico local.
Ospina Á, Campuzano D, Hincapié E, Vásquez LF, Montoya E, Zapata IC, et al / 2012	<i>Efficacy of facet block in lumbar facet joint syndrome patients.</i>	O artigo afirmou a eficácia do bloqueio facetário como medida terapêutica.
Tolêdo LO de, Macedo SM, Fávaro T / 2011	Efetividade da rizotomia facetária por radiofrequência na lombalgia mecânica crônica	O estudo analisou a efetividade da rizotomia no alívio dos sintomas da dor lombar.
Reyes JAM, Andrade M José S, Tello CIG, Contreras KOL / 2020	<i>Efectividad analgesica de la rizotomia para el tratamiento del síndrome facetario lumbar.</i>	O artigo determina que a rizotomia é um método confiável para o tratamento da dor crônica.
Chen YS, Liu B, Gu F, Sima L. / 2022	<i>Radiofrequency denervation on lumbar facet joint pain in the elderly: A randomized controlled prospective trial.</i>	Os autores observaram o efeito da desnervação por radiofrequência em idosos.
Souza AJ de, Morete MC / 2012	O uso da radiofrequência pulsátil no tratamento da dor lombar	O artigo identifica a radiofrequência pulsátil como método eficaz para o tratamento da dor lombar crônica.

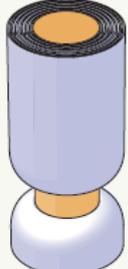
DISCUSSÃO

O sistema somatossensorial é responsável pela consciência das experiências sensoriais no corpo humano como tato, temperatura, propriocepção e dor e suas terminações nervosas estão presentes na pele e diversos tecidos corporais e retransmitem informações para o sistema nervoso central através de neurônios de primeira, segunda e terceira ordem.^{2,3}

Os nociceptores são receptores sensoriais que respondem a estímulos nocivos, ou seja, são os receptores da dor que indicam a presença ou risco iminente de lesão tecidual. Existem nociceptores por toda a extensão corporal, eles estão ausentes apenas no sistema nervoso, no entanto

presentes nas meninges. Há nociceptores térmicos, mecânicos e polimodais. Os nociceptores térmicos respondem à estímulos extremos de temperatura que podem ser abaixo de 5°C ou acima de 45°. Os nociceptores mecânicos são ativados por forte pressão sobre a pele. Ambos nociceptores encontram-se nos terminais das fibras delta que são levemente mielinizados e conduzem potenciais de ação com velocidade de 5 a 30 m/s. Já os receptores polimodais são ativados por estímulos térmicos, mecânicos e químicos, esses nociceptores são encontrados nos terminais das fibras C que são amielínicas e conduzem os potenciais de ação a uma velocidade de 1,0 m/s, sendo mais lento do que as fibras A delta. Além desses estímulos o fato das células serem danificadas liberam mais substâncias que geram um processo inflamatório que além de provocar mais dor gera na pele rubor, calor e edema, tais substâncias são o peptídeo P, bradicinina, prostaglandinas, íons K⁺ e H⁺, proteases, ATP, entre outras substâncias.^{3,4,5}

Figura 01: A diferença das fibras nervosas aferente.

Axônios cutâneos	A α	A β	A δ	C
Axônios musculares	Grupo I	II	III	IV
				
Diâmetro (μm)	13–20	6–12	1–5	0,2–1,5
Velocidade (m/s)	80–120	35–75	5–30	0,5–2
Receptores sensoriais	Proprioceptores do músculo esquelético	Mecanorreceptores cutâneos	Dor, temperatura	Temperatura, dor, prurido

Fonte: Bear MF³

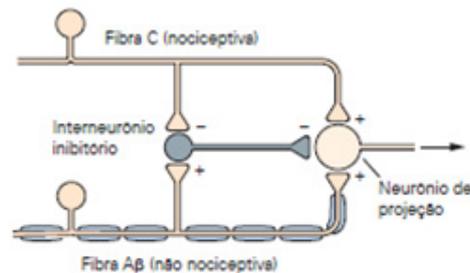
As fibras A delta e C possuem velocidades de condução do potencial de ação distintas, por esse fato produzem dores que são diferentes quanto a sua duração e tipo. Os estímulos conduzidos por fibras A delta geram uma dor rápida e aguda (dor primária), enquanto estímulos levados por fibras do tipo C produzem uma dor lenta e contínua (dor secundária).⁵

A informação recebida pelos nociceptores é transmitida através de neurônios aferentes até o corno dorsal da medula espinhal e fazem sinapse com segundo neurônio que decussa ao mesmo nível do local que ocorreu a sinapse e sobem pela via espinotalâmica através da superfície ventral da medula espinhal, passam pelo bulbo, mesencéfalo, ponte até o **tálamo**, onde ocorre nova sinapse com terceiro neurônio que leva o potencial de ação ao encéfalo.^{3,5}

Em meados de 1960 Ronald Melzack e Patrick Wall, do MIT (Instituto de Tecnologia de Massachusetts), perceberam que a dor causada por nociceptores pode ser modulada devido a ação simultânea com mecanorreceptores e propuseram a teoria do portão para o controle da dor, no qual eles mostravam que a interação de fibras nociceptivas (C), não nociceptivas (A β), neurônios

de projeção e interneurônios inibitórios modulavam a resposta a dor. Em sua teoria, o neurônio de projeção é estimulado pelos neurônios sensoriais e inibido pelo interneurônio. As fibras do tipo C agem inibindo o interneurônio inibitório, dessa maneira excitando o neurônio de projeção e permitindo a transmissão dolorosa, enquanto as fibras A β estimulam o interneurônio inibitório, assim “fechando o portão” para a passagem da transmissão dos sinais nociceptivos.^{3,4,5}

Ilustração da teoria do portão para o controle da dor.



Fonte: Kandel ER.⁵

Síndrome facetaria

A síndrome facetaria é segunda maior causa de dor lombar crônica, acometendo cerca de 15 a 45% da população que possui lombalgia, ficando atrás apenas da dor discogênica. Apesar de ser uma causa importante de dor lombar é frequentemente negligenciada pelos médicos. Devido a esse fato o estudo de técnicas intervencionistas para o tratamento de dor facetaria crônica possui grande importância para a sociedade, visto que a dor lombar resulta em inúmeras consultas médicas, faltas no trabalho, além de um enorme prejuízo biopsicossocial para o paciente.^{8,9}

A coluna vertebral é uma estrutura complexa formada por 33 vértebras que se articulam entre si. No presente trabalho é de interesse conhecer a articulação dos arcos vertebrais, que são articulações zigoapofisárias também conhecidas como articulações facetarias. A articulação facetaria é uma articulação sinovial plana que se localiza entre o processo articular superior e o posterior. A articulação zigoapofisária possui uma membrana que contém líquido sinovial e essa é envolta por uma cápsula fibrosa que é inervada pelos ramos mediais do ramo dorsal do nervo raquidiano. O local mais acometido pela síndrome facetaria é L5/S1, seguido por L4/L5 e L4/L3.^{9,11}

Figura 02: A imagem mostra o procedimento de denervação facetaria.



Fonte: Site¹⁷

O processo de deterioração da cartilagem pode causar artrose facetaria ocasionando o surgimento de osteófitos, chamados popularmente de bico de papagaio que causam deformação e redução do espaço articular.⁹

O diagnóstico da síndrome facetaria ainda é um desafio devido à falta de sinais e sintomas específicos. Frequentemente ocorre dor na coluna crônica que pode irradiar para outras regiões ou desconforto ao realizar manobras de extensão ou lateralização ipsilateral da coluna. O acometimento das facetas vertebrais da região lombar pode ocasionar dor nas nádegas e região posterior das coxas e geralmente não ultrapassa o joelho. Em casos de acometimento na região cervical pode ocorrer além da cervicalgia a cefaleia associada. Atualmente o melhor método diagnóstico é o bloqueio anestésico local com auxílio da fluoroscopia, no qual é realizado duas infiltrações em dois momentos diferentes de um anestésico de curta duração (lidocaína) e outro duração prolongada (bupivacaína), o resultado é positivo quando o paciente relata alívio da dor ou quando é capaz de realizar manobras as quais eram dolorosas anteriormente.^{8, 10, 12}

Bloqueio facetário

Os pacientes que respondem positivamente ao bloqueio facetário diagnóstico são candidatos à infiltração intra-articular com anestésicos locais e corticoide ou a neurotomia por radiofrequência. A infiltração facetaria é uma proposta de tratamento minimamente invasiva com poucos eventos adversos.⁸

A infiltração facetaria geralmente é realizada com o paciente em decúbito ventral em uma mesa fluoroscópica para melhor visualização da articulação facetaria. Os pacientes recebem infiltração de metilprednisolona adicionado à solução salina isotônica ou cloridrato de bupivacaína. Estudos que utilizam escala visual analógica (EVA) e outros critérios para caracterizar a dor demonstram os pacientes submetidos a tal técnica relatam melhora por até 6 meses após a infiltração, no entanto alguns estudos randomizados, duplo-cego que são controlados por placebo mostram não haver significativa diferença entre o uso do corticoesteróide e o placebo.¹⁰

Rizotomia facetaria

Outro método intervencionista no tratamento da síndrome facetaria é a rizotomia por radiofrequência percutânea que consiste na lesão dos nervos espinhais sensitivos que transmitem a informação dolorosa.¹³

A técnica realizada para rizotomia é minimamente invasiva e via radiofrequência, no qual ondas eletromagnéticas de alta frequência realizam a ablação do nervo do ramo medial. A temperatura não costuma ultrapassar 42⁰ C e o resultado ocorre devido ao impedimento da transmissão nociceptiva ao nível da medula.¹⁴

A rizotomia é realizada sob leve sedação anestésica e anestésico local, com o auxílio do fluoroscópio, a cânula é introduzida na faceta adequada e é realizada a inserção do eletrodo pela cânula e o gerador de radiofrequência lesiona os nervos impossibilitando a transdução de impulsos dolorosos.¹⁵

A rizotomia facetaria tem demonstrado ser um tratamento eficaz devido a melhora da dor e a diminuição do uso de analgésicos, possui poucas complicações e efeitos colaterais, além da possibilidade de duração de até 2 anos.¹⁶

CONCLUSÕES

A dor de coluna crônica é uma condição clínica incapacitante e prejudicial para o paciente, às vezes subdiagnosticada levando o indivíduo ao uso de inúmeros remédios e terapias ineficientes. Dentro do amplo campo de etiologias das dores de coluna, a síndrome facetaria se encontra como a segunda maior causa dessa patologia, por esse motivo é importante conhecer os principais tratamentos que resultam em uma real qualidade de vida para o paciente.

O estudo mostrou que o bloqueio facetário é um método seguro e pouco invasivo e apontou melhora da dor por um período de até 6 meses, no entanto, foi visto que são necessários mais estudos que comprovem a sua verdadeira eficácia.

Em relação a rizotomia, essa foi considerada um método eficaz e com duração de alívio da dor por até 2 anos

Dessa maneira, é possível compreender que ambos são tratamento minimamente invasivos, seguros e com poucos eventos adversos associados. No entanto a rizotomia demonstrou ser mais efetiva do que o bloqueio facetário devido a maior durabilidade do efeito do tratamento e estudos que relatam a sua eficácia.

Portanto, ao analisar esse trabalho é possível concluir que a dor é uma experiência essencial para existência humana à medida que alerta e ensina o indivíduo a evitar determinadas situações que podem colocar sua vida em risco. No entanto, apesar da dor ter seu papel de proteção existe há dor patológica que tem por finalidade apenas causar sofrimento, dessa maneira aliviar a dor é uma obra divina, como já dizia o pai da Medicina Hipócrates.

REFERÊNCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;23. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. Online ahead of print.» <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
2. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anestesia*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
3. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2017.
4. Porth CM, Grossman SC. *Porth fisiopatologia*. 9ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum AS, Hudspeth AJ. *Princípios de neurociências*. 5ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014.
6. Vasconcelos FH, Araújo GC de. Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. *Brazilian Journal Of Pain*. 2018;1(2).
7. Carvalho Malta ID, Tomie R, Bernal I, Ribeiro G, De Matos E, Ferreira R, et al. *Revista Brasileira de Epidemiologia* ARTIGO ORIGINAL RESUMO. [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/ntLgwX3yM3d4Nm4CwRD654R/?format=pdf&lang=pt>

8. Silva TMS, Coutinho Filho BR, Barsotti CEG, Santos FPE dos, Galves JA, Oliveira CEAS de. Avaliação clínica da infiltração facetaria no tratamento da dor lombar crônica por síndrome facetaria: estudo prospectivo. *Coluna/Columna* [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 23];10:332–5. Available from: https://www.scielo.br/j/coluna/a/JB9JNVhJfFRTxDyTpmQtdDq_/abstract/?lang=pt <https://doi.org/10.1590/S1808-18512011000400018>
9. Skinner HB, McMahon PJ. *Current ortopedia: diagnóstico e tratamento*. 5ª edição. Porto Alegre: AMGH; 2015.
10. Ospina Á, Campuzano D, Hincapié E, Vásquez LF, Montoya E, Zapata IC, et al. Efficacy of facet block in lumbar facet joint syndrome patients. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2012 Aug;40(3):177–82. <https://doi.org/10.1016/j.rcae.2012.07.001>
11. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Anatomia orientada para a clínica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
12. Carette S, Marcoux S, Truchon R, Grondin C, Gagnon J, Allard Y, et al. A Controlled Trial of Corticosteroid Injections into Facet Joints for Chronic Low Back Pain. *New England Journal of Medicine*. 1991 Oct 3;325(14):1002–7. <https://doi.org/10.1056/nejm199110033251405>
13. Tolêdo LO de, Macedo SM, Fávaro T. Efetividade da rizotomia facetária por radiofrequência na lombalgia mecânica crônica. *Coluna/Columna* [Internet]. 2011 [cited 2022 Dec 1];10:273–4. Available from: https://www.scielo.br/j/coluna/a/76nbwf7xsvdPdhK6C6jL9fG_/abstract/?lang=pt <https://doi.org/10.1590/S1808-18512011000400003>
14. Reyes JAM, Andrade M José S, Tello CIG, Contreras KOL. Efectividad analgesica de la rizotomia para el tratamiento del síndrome facetario lumbar. *Sinergias Educativas* [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2022 Dec 1]; Available from: <https://mail.sinergiaseducativas.mx/index.php/revista/article/view/106/271>
15. Chen YS, Liu B, Gu F, Sima L. Radiofrequency Denervation on Lumbar Facet Joint Pain in the Elderly: A Randomized Controlled Prospective Trial. *Pain Physician* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2022 Dec 5];25(8):569–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375186/>
16. Souza AJ de, Morete MC. O uso da radiofrequência pulsátil no tratamento da dor lombar. *Revista Dor*. 2012 Jun;13(2):165–9. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132012000200013>
17. Animações da Coluna Vertebral | Clínica Vertebrata [Internet]. Vertebrata. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://vertebrata.com.br/video-aspectos-relacionados-a-coluna-vertebral/>

INCIDÊNCIA DE INTERNAÇÕES POR HIPOGLICEMIA NEONATAL NO HCTCO E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

INCIDENCE OF HOSPITALIZATION DUE TO NEONATAL HYPOGLYCEMIA AT HCTCO AND PREVENTIVE STRATEGIES

Maria Isabel M. Karl¹; Fernanda dos S. Ribeiro²; Marcel Vasconcellos²

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO. mariaisabelkarl@gmail.com; ²Docente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A hipoglicemia neonatal transitória é autolimitada, porém quando persistente pode indicar um aleitamento ineficaz. É necessário que uma adequada educação em saúde, a respeito dos benefícios e das técnicas de amamentação, seja disseminada para todas as mães por parte dos profissionais de saúde. **Objetivo primário:** Analisar a incidência de internações por hipoglicemia neonatal no HCTCO durante um período retrospectivo de um ano. **Objetivos secundários:** Diferenciar hipoglicemia neonatal transitória de hipoglicemia patológica persistente; Apresentar a relação entre a hipoglicemia neonatal e uma amamentação com técnica incorreta; Estimular o apoio especializado, consistente e sustentado ao aleitamento materno por membros experientes e treinados da equipe de saúde do HCTCO. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional analítico, realizado no HCTCO. Verificou-se o número de internações por hipoglicemia neonatal e o número total de internações de agosto de 2021 a agosto de 2022. Como embasamento teórico, foi realizada uma revisão de literatura na base de dados do MEDLINE/PubMed, associando os descritores: “Hypoglycemia” AND “Breast Feeding” AND “Newborn”. **Resultados:** Verificou-se que 1,31% do total de internações no HCTCO, no referido período, ocorreu devido a hipoglicemia neonatal. A maioria dos pacientes analisados nasceram adequados para a idade gestacional, a termo, com peso normal ao nascer, com perda de peso patológica nos primeiros dias, por parto cesárea, com tempo de bolsa rota menor que 24 horas e filhos de mães euglicêmicas. **Conclusão:** A hipoglicemia neonatal é evitável com uma amamentação adequada, obtida por meio de orientações aos pais por uma equipe multidisciplinar.

Descritores: hipoglicemia; amamentação; neonato.

ABSTRACT

Introduction: Transient neonatal hypoglycemia is self-limiting, but when persistent it may indicate ineffective breastfeeding. It is necessary that adequate health education, regarding the benefits and techniques of breastfeeding, be disseminated to all mothers by health professionals. **Primary aim:** To analyze the incidence of hospitalizations for neonatal hypoglycemia at HCTCO

during a retrospective period of one year. **Secondaries aims:** Differentiate transient neonatal hypoglycemia from persistent pathological hypoglycemia; Present the relationship between neonatal hypoglycemia and breastfeeding with incorrect technique; Encourage expert, consistent, and sustained support of breastfeeding by experienced and trained members of the HCTCO healthcare team. **Methods:** This is an observational analytical study, carried out at HCTCO. The number of hospitalizations for neonatal hypoglycemia and the total number of hospitalizations from August 2021 to August 2022 were verified. As a theoretical basis, a literature review was carried out in the MEDLINE/PubMed database, associating the descriptors: “Hypoglycemia ” AND “Breast Feeding” AND “Newborn”. **Results:** It was found that 1.31% of all hospitalizations at the HCTCO, in this period, occurred due to neonatal hypoglycemia. Most of the analyzed patients were born adequate for their gestational age, at term, with normal birth weight, with pathological weight loss in the first days, by cesarean delivery, with ruptured sacs less than 24 hours and children of euglycemic mothers. **Conclusion:** Neonatal hypoglycemia is preventable with adequate breastfeeding, obtained through guidance to parents by a multidisciplinary team.

Keywords: hypoglycemia; breast-feeding; newborn

INTRODUÇÃO

Durante o período pré-natal, o suprimento fetal de glicose provém da mãe, visto que em um feto saudável não há produção endógena deste monossacarídeo. Após o nascimento, o fornecimento regular de glicose ao feto é interrompido e sua concentração no sangue do recém-nascido (RN) é reduzida (hipoglicemia neonatal transitória), podendo variar entre 20 e 25 mg/dL nas primeiras horas após o parto. Este é um processo normal de adaptação fisiológica.¹ No entanto as concentrações se elevam imediatamente após a amamentação ou após 72 horas de vida, atingindo entre 60 a 100 mg/dl. O quadro sugere uma resposta metabólica adequada para satisfazer as necessidades energéticas de neonatos. Logo, em um RN saudável e bem alimentado, a baixa glicose neonatal transitória geralmente é autolimitada e assintomática, porém a hipoglicemia neonatal profunda, persistente ou recorrente, pode ser o reflexo de um aleitamento materno ineficaz.²

Os grupos de alto risco para o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal podem ser definidos como: neonatos de baixo peso ao nascer (1800-2500 g); prematuros tardios (34-36 semanas de idade gestacional); pequeno para a idade gestacional (PIG), peso ao nascer < 10% para a idade gestacional; filhos de mãe diabética ou grande para a idade gestacional (GIG) e peso ao nascer > 90% para a idade gestacional.³ Tais fatores de risco são explicados por dois mecanismos fisiopatológicos distintos: a utilização excessiva de glicose (estados hiperinsulinêmicos), e a produção inadequada desse substrato.¹

Vale frisar que no útero, a glicose transpassa a barreira placentária, porém a insulina não, o que impõe ao feto o dever de produzir insulina para manter a homeostase. Dessa maneira, a hiperglicemia materna gestacional pode resultar em um bebê hiperinsulinêmico. Ao nascimento, é necessária a reposição dos estoques de glicose por meio do aleitamento materno a fim de contrapor

a insulina endógena. Se a glicose não estiver disponível, a criança torna-se hipoglicêmica, o que leva a um sofrimento metabólico, podendo ocasionar lesões cerebrais e em outros órgãos vitais.⁴

A dificuldade de amamentação é a causa mais comum de atraso na alta hospitalar e de readmissão de neonatos⁵. Evidências recentes sugerem que tanto o contato pele a pele quanto o início precoce da amamentação, de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), levam à melhora da homeostase da glicose e à redução da incidência de hipoglicemia neonatal, a qual possui efeitos adversos importantes e duradouros no neurodesenvolvimento⁶. O dano neural se explica pelo acúmulo de substâncias tóxicas, como ácido aspártico e glutamato, podendo levar a lesão cerebral permanente, atraso no desenvolvimento neurológico, dificuldades de aprendizagem e convulsões⁷.

Sendo assim, não há dúvidas das vantagens do aleitamento materno exclusivo na prevenção de hipoglicemia neonatal. A educação e a preparação da paciente para uma amamentação bem-sucedida devem ocorrer antes e durante a gravidez. O período imediato após o parto é crucial para o sucesso da amamentação tendo maior probabilidade de ser bem-sucedida se as mães e seus bebês tiverem ajuda especializada. Os profissionais da área da saúde são responsáveis por ensinar e ajudar com técnicas adequadas de amamentação. A técnica correta inclui uma pega eficaz, boa sucção, posicionamento adequado do bebê em relação ao corpo e à mama da mãe, um bebê satisfeito e uma mãe que não sinta dor excessiva. Por outro lado, a técnica incorreta pode levar a mamilos doloridos, diminuição da oferta de leite, ingurgitamento, ganho de peso insuficiente do bebê e eventualmente, à hipoglicemia⁸.

JUSTIFICATIVA

Considerando que a hipoglicemia neonatal é uma patologia recorrente e que pode ter desfechos graves, somada ao fato de uma amamentação bem sucedida ser a principal forma de prevenção e por vezes tratamento desta doença, o estudo se justifica pela importância de demonstrar aos profissionais da área da saúde a necessidade de maximizar a orientação adequada às puérperas quanto às técnicas corretas de uma mamada eficaz, aos benefícios da amamentação para o binômio mãe-bebê e às consequências de um aleitamento materno irregular.

OBJETIVOS

Primário:

Analisar a incidência de internações por hipoglicemia neonatal no HCTCO durante um período retrospectivo de um ano.

Secundários:

1. Diferenciar hipoglicemia neonatal transitória de hipoglicemia patológica persistente;
2. Apresentar a relação entre a hipoglicemia neonatal e uma amamentação com técnica incorreta;
3. Estimular o apoio especializado, consistente e sustentado ao aleitamento materno por membros experientes e treinados da equipe de saúde do HCTCO.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico, realizado no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano (HCTCO).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do UNIFESO (CAAE n.º 61162122.9.0000.5247). Após o acesso e coleta de dados dos prontuários médicos do HCTCO, foi determinada a incidência de hipoglicemia neonatal durante o período retrospectivo de um ano, além de sua associação com técnicas ineficazes de amamentação e escassez de informações às puérperas sobre o aleitamento materno.

Para tanto, verificou-se o número de internações de recém-nascidos por hipoglicemia na enfermaria de pediatria do HCTCO e o número total de internações no referido período, calculando-se a prevalência de internações por hipoglicemia no período neonatal.

Para embasamento teórico e posterior discussão, foi realizada uma revisão narrativa de literatura na base de dados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), associando-se os seguintes descritores na língua inglesa: “*Hypoglycemia*” AND “*Breast Feeding*” AND “*Newborn*”.

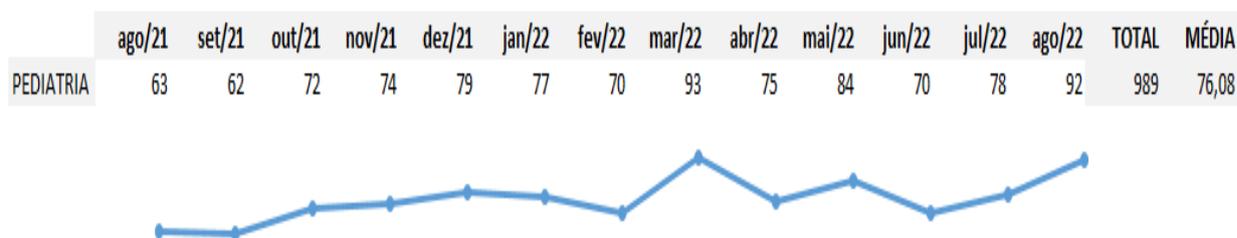
Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos de pesquisa, diretrizes, estudos teóricos, de reflexão, revisões e relatos de experiência, publicados na língua inglesa nos últimos 10 anos. Foram excluídos estudos cujo conteúdo não apresentasse pertinência com o tema proposto.

Ao final, foi desenvolvida uma proposta de intervenção para redução de tais internações, a fim de aumentar a propagação da educação em saúde a respeito do aleitamento materno.

RESULTADOS

No período de agosto de 2021 a agosto de 2022 foram registradas 989 internações no setor de pediatria do HCTCO, sendo 13 em razão de hipoglicemia neonatal. Assim, aproximadamente 1,31% do total de internações, se deveu a este quadro.

Figura 1. Número de internações pediátricas no período de agosto de 2021 a agosto de 2022



Por meio do acesso aos prontuários, também foi possível analisar os dados relacionados ao perfil desses pacientes. Dos 13 recém-nascidos, a grande maioria, ou seja, nove deles tinham 72 horas de vida quando desenvolveram hipoglicemia, constituindo aproximadamente 69,23% do total; dois tinham 48h de nascidos (15,38%); um apenas 24 horas de vida (7,69%) e um com 96 horas de vida (7,69%).

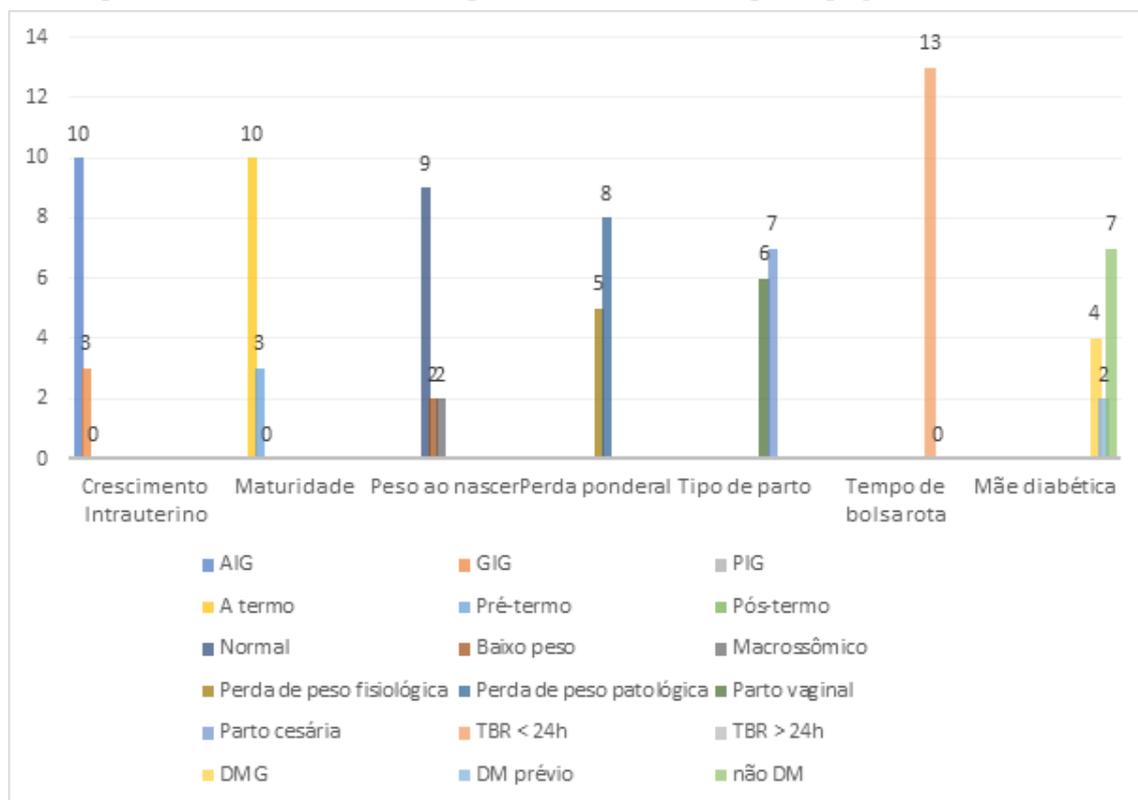
De acordo com o crescimento intrauterino (CIU), dez neonatos nasceram adequados para a idade gestacional - AIG (76,92%), três grandes para a idade gestacional - GIG (23,18%) e nenhum pequeno para a idade gestacional -PIG. Por sua vez, segundo a maturidade do RN, dez neonatos nasceram a termo (76,92%), três nasceram pré-termo (23,18%) e nenhum pós-termo. Por fim, consoante o peso ao nascer, nove pacientes nasceram com o peso adequado (69,23%). Dois recém-nascidos abaixo do peso (15,38%) e dois nasceram macrossômicos (15,38%).

No estudo também foi analisado se o recém-nascido que desenvolveu hipoglicemia neonatal foi acometido por perda de peso patológica nos primeiros dias de vida. Oito dos 13 pacientes analisados tiveram perda de peso patológica (61,53%), enquanto cinco perderam peso dentro da faixa fisiológica (38,46%).

Em relação ao tipo de parto, seis neonatos nasceram de parto vaginal (46,15%) e sete de parto cesária (53,84%). Outro dado coletado em relação ao parto demonstrou que nenhum dos pacientes nasceu com um tempo de bolsa rota (TBR) maior que 24 horas.

O último parâmetro analisado foi o fato de a mãe ser portadora de diabetes mellitus prévio (DM tipo 2), diabetes mellitus gestacional (DMG) ou não diabética. Sete mães dos neonatos analisados, tinham taxas glicêmicas normais (53,84%), quatro eram portadoras de DMG (30,76%) e duas já possuíam diabetes mellitus tipo 2 previamente à gestação (15,38%).

Figura 2. Dados coletados de pacientes acometidos por hipoglicemia neonatal



DISCUSSÃO

Ao contrário do que demonstra a literatura corrente, a incidência de hipoglicemia

neonatal entre os recém-nascidos considerados de alto risco, foi baixa. Dentre os fatores de risco descritos previamente estão aqueles inerentes à condição materna e aqueles intrínsecos ao feto. As principais condições maternas que aumentam o risco de desenvolver hipoglicemia neonatal são diabetes mellitus pré-existente ou gestacional; filhos macrossômicos anteriores; pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou hipertensão essencial prévia; tempo elevado de bolsa rota; parto cesárea; e administração intraparto de glicose intravenosa. Já os fatores ligados ao feto consistem em restrição do crescimento intrauterino, PIG ou GIG, baixo peso ao nascer, prematuridade, perda de peso patológica nas primeiras horas de vida, distúrbios endócrinos como erros inatos do metabolismo e estresse perinatal como acidose grave, hipóxia ou estresse por frio.⁹

Na presente análise, a diabetes mellitus materna prévia e a DMG não se mostraram como fatores preponderantes para o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal, haja vista que sua porcentagem de incidência foi inferior à de mães euglicêmicas. O tempo de bolsa rota não pode ser considerado como fator de risco nesse estudo já que todos os pacientes tiveram um tempo inferior a 24 horas. Por sua vez, a incidência de hipoglicemia neonatal foi maior em pacientes submetidos ao parto cesário do que nos que nasceram de parto normal, o que está em concordância com a literatura corrente.⁹

No que diz respeito aos fatores fetais, foi observado que, a maioria não anuiu com as condições de risco supracitadas. Neste estudo, houve predominância de hipoglicemia neonatal em neonatos AIG, a termo e com peso normal ao nascer. Contudo 61,53% dos pacientes analisados tiveram perda de peso patológica nos primeiros dias de vida, o que pode estar intimamente ligado a uma baixa qualidade das técnicas de amamentação. Assim, fica evidente que os fatores ambientais pós-natais estão amplamente relacionados ao desenvolvimento precoce da hipoglicemia, sendo essencial apoiar a união do binômio mãe-bebê e o aleitamento materno precoce.⁹

O contato pele a pele logo após o nascimento pode ser descrito como fator de proteção para o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal. Esta prática estabiliza a temperatura prevenindo o estresse por frio e assim poupa glicose, visto que reduz a liberação de hormônios do estresse os quais aumentam a utilização dessa fonte de energia.¹⁰ Ademais, o contato pele a pele, além de estabilizar a glicose, facilita o início da amamentação e prolonga a sua duração, o que estabelece as bases para melhores benefícios de saúde para o restante da infância.¹¹

Todos os neonatos em bom estado geral devem começar a sugar o seio materno o mais rápido possível após o nascimento, preferencialmente dentro da primeira hora de vida. No entanto, nem sempre isso é possível. Quando ocorre a separação do binômio mãe-bebê, recomenda-se a estimulação precoce da mama e a extração do leite para ser ofertado ao neonato, o que permitirá uma melhor produção de leite por parte da mãe e uma melhor nutrição para o recém-nascido.¹² Além disso, foi visto que o grau de glicose no sangue pode influenciar na capacidade do neonato de se alimentar. Um bebê hipoglicêmico tem dificuldade de sugar o seio materno devido ao baixo estoque de energia, assim, um atraso da primeira mamada após o nascimento é um obstáculo para o desenvolvimento posterior de uma amamentação com sucção efetiva.¹³

Segundo o Comitê do Reino Unido para o UNICEF (UNICEF UK), por meio do Programa de Credenciamento Amigo da Criança (Baby Friendly), após o primeiro contato com o leite materno, recomenda-se uma amamentação frequente assim que o bebê demonstrar que quer mamar, e ao menos três a quatro vezes em 24 horas. A eficácia da amamentação pode ser avaliada

por meio do número de trocas de fraldas, o número de mamadas no primeiro dia de vida e se há ou não presença de lesão ou dor nos mamilos maternos.¹⁴ Para que a amamentação seja bem sucedida é necessária uma boa técnica. Inicialmente, o bebê e a mãe devem estar posicionados com os abdomens um para o outro, a famosa posição “barriga com barriga”. Também é necessário que a boca do lactente cubra a aréola materna por completo e não somente uma parte.⁸

A avaliação do aleitamento materno é importante para determinar o grau de alerta do lactente e se a sucção está sendo efetiva de forma vigorosa e com padrão rítmico. Caso isso não ocorra, a alimentação suplementar precoce com fórmula infantil deve ser iniciada a fim de prevenir a hipoglicemia neonatal. Outra estratégia seria o uso de gel de dextrose 200 mg/kg o qual deve ser massageado na mucosa oral antes da alimentação, uma vez que esta prática reduziu as internações de lactentes para o tratamento da hipoglicemia e melhorou a capacidade de sugar e de se alimentar do bebê.¹⁵

Uma boa técnica de amamentação é dependente da oferta de informação e orientação sobre o tema para os familiares envolvidos no cuidado do neonato. As diretrizes do Hospital Amigo da Criança dos Estados Unidos da América afirmam que, antes da alta, as mães que amamentam devem ter sua técnica avaliada por um profissional de saúde com duas mamadas de boa qualidade documentadas, assim como devem ser orientadas acerca das práticas de amamentação. Também devem ser encaminhadas para grupos de apoio à lactação, juntamente com a data marcada para a consulta ambulatorial de puericultura.¹⁶

A Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC) da Organização Mundial da Saúde (OMS)/UNICEF, desenvolveu os “Dez Passos para o Sucesso do Aleitamento Materno”, intervenções baseadas em evidências para promover o início, a duração e a exclusividade da amamentação, os quais estão descritos na tabela abaixo.⁸

Figura 3. Dez Passos da IHAC da OMS/UNICEF para o sucesso da amamentação

1)	Ter uma política de amamentação escrita que seja rotineiramente comunicada a todos os profissionais de saúde.
2)	Treinar todo o pessoal de saúde nas habilidades necessárias para implementar esta política.
3)	Informar todas as gestantes sobre os benefícios e manejo da amamentação.
4)	Ajudar as mães a iniciar a amamentação dentro de meia hora após o nascimento.
5)	Mostrar às mães como amamentar e manter a lactação, mesmo que sejam separadas de seus bebês.
6)	Não dar aos recém-nascidos alimentos ou bebidas além do leite materno, nem mesmo goles de água, a menos que haja indicação médica.
7)	Praticar o alojamento conjunto - isto é, permita que mães e bebês permaneçam juntos 24 horas por dia.
8)	Incentivar o aleitamento materno em livre demanda.
9)	Não dar bicos artificiais ou chupetas para lactentes.
10)	Incentivar a criação de grupos de apoio ao aleitamento materno e encaminhar as mães para eles na alta do hospital ou clínica.

Fonte: Holmes, 2008.⁸

A fim de aprimorar a orientação a respeito do aleitamento nos hospitais deve-se elaborar normas e protocolos operacionais compatíveis com os dez passos da IHAC para o sucesso do aleitamento materno, de maneira adaptada às realidades locais por especialistas em amamentação. Para tal é necessário obter dados locais sobre as práticas já adotadas, recursos profissionais e estruturais, bem como sobre o sucesso da amamentação no nosocômio através de auditorias e reuniões com a equipe administrativa e de saúde. Com esses dados elaborar as melhores intervenções e mudanças necessárias através de cursos e treinamentos periódicos para toda a equipe multidisciplinar a fim de alcançar e manter a prática dos dez passos para o sucesso da amamentação da IHAC. ⁸

CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica evidente que esta é uma doença de fácil prevenção, porém de graves desfechos, principalmente danos neurológicos, o que justifica a importância de estratégias preventivas.

Todos os profissionais de saúde que lidam com neonatos e gestantes têm o dever de orientar as práticas corretas para uma amamentação eficaz. Também, devem ter a capacidade de identificar se o aleitamento materno está sendo adequado e saber definir o momento de intervir a fim de evitar o desenvolvimento de hipoglicemia neonatal e suas consequências. Ademais, uma abordagem multidisciplinar acerca do aleitamento materno permitirá uma ampliação da educação em saúde dos familiares e maior sucesso da amamentação, o que tende a reduzir episódios de hipoglicemia neonatal.

Como proposta de intervenção para a diminuição da incidência de hipoglicemia neonatal no HCTCO, os autores sugerem a incrementação dos Dez Passos da Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC) da Organização Mundial da Saúde (OMS)/UNICEF para o sucesso da amamentação, sistematizando a atenção e o cuidado ao binômio mãe-bebê.

REFERÊNCIAS

1. Wight NE; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021. *Breastfeed Med.* 2021 May;16(5):353-65. doi: 10.1089/bfm.2021.29178.new.
2. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose? *Arch Dis Child.* 2016 Jun;101(6):569-74. doi: 10.1136/archdischild-2015-308336. Epub 2015 Sep.
3. Singh P, Upadhyay A, Sreenivas V, Jaiswal V, Saxena P. Screening for Hypoglycemia in Exclusively Breastfed High-risk Neonates. *Indian Pediatr.* 2017 Jun 15;54(6):477-480. doi: 10.1007/s13312-017-1051-0.
4. Csont GL, Groth S, Hopkins P, Guillet R. An evidence-based approach to breastfeeding neonates at risk for hypoglycemia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014 Jan-Feb;43(1):71-81. doi:10.1111/1552-6909.12272. Erratum in: *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014 Mar-Apr;43(2):266.

5. Lober A, Tussey C, Gorny J. Supporting Feeding of Late Preterm Infants in the Hospital: A Quality Improvement Project. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2021 Nov-Dec 01;46(6):346-51. doi: 10.1097/NMC.0000000000000769.
6. Ponnappakkam AP, Stine CN, Ahmad KA, Gallup MC, Delle Donne AJ, Kathen CM, Wade JK, Molina BC, Koslow EA, Carr NR. Evaluating the effects of a neonatal hypoglycemia bundle on NICU admission and exclusive breastfeeding. *J Perinatol.* 2020 Feb;40(2):344-51. doi: 10.1038/s41372-019-0455-1. Epub 2019 Aug 8.
7. Rozance PJ, Wolfsdorf JI. Hypoglycemia in the Newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):333-42. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.004. Epub 2019 Feb 1.
8. Holmes AV. Establishing successful breastfeeding in the newborn period. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):147-68. doi: 10.1016/j.pcl.2012.09.013.
9. Martín Ruiz N, García Íñiguez JP, Rite Gracia S, Samper Villagrasa MP. Estudio prospectivo de factores perinatales asociados a hipoglucemia precoz en el neonato prematuro tardío y a término [Prospective study on influence of perinatal factors on the development of early neonatal hypoglycemia in late-preterm and term infants]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021 May 14:S1695-4033(21)00170-3. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.04.002. Epub ahead of print.
10. Dalsgaard BT, Rodrigo-Domingo M, Kronborg H, Haslund H. Breastfeeding and skin-to-skin contact as non-pharmacological prevention of neonatal hypoglycemia in infants born to women with gestational diabetes; a Danish quasi-experimental study. *Sex Reprod Healthc.* 2019 Mar;19:1-8. doi: 10.1016/j.srhc.2018.10.003. Epub 2018 Nov 8.
11. Samayam P, Ranganathan PK, Kotari UD, Balasundaram R. Study of Asymptomatic Hypoglycemia in Full Term Exclusively Breastfed Neonates in First 48 Hours of Life. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sep;9(9):SC07-10. doi: 10.7860/JCDR/2015/14971.6610. Epub 2015 Sep 1. 7
12. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy AK, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, Domellöf M, Hansen Pupp I. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr.* 2020 Jan;109(1):31-44. doi: 10.1111/apa.14955. Epub 2019 Aug 27.
13. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Does a Good Quality Breastfeed Improve the Blood Glucose Concentration in Hypoglycaemic Babies? *Neonatology.* 2019;115(3):234-238. doi: 10.1159/000494998. Epub 2019 Jan 22.
14. Levene I, O'Brien F. Fifteen-minute consultation: Breastfeeding in the first 2 weeks of life-a hospital perspective. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019 Feb;104(1):20-26. doi: 10.1136/archdischild-2017-314633. Epub 2018 May 30.
15. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. Uma base de evidências emergente para o manejo da hipoglicemia neonatal. *Early Hum Dev.* 2017 janeiro;104:51-56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009. Epub 2016 15 de dezembro. Errata em: *Early Hum Dev.* 2017 maio; 108:61.
16. Seske LM, Merhar SL, Haberman BE. Late-Onset Hypoglycemia in Term Newborns With Poor Breastfeeding. *Hosp Pediatr.* 2015 Sep;5(9):501-4. doi: 10.1542/hpeds.2015-0086.

ASSITÊNCIA À SAÚDE NOS PRIMEIROS MIL DIAS E O IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO INFANTIL

HEALTH CARE IN THE FIRST THOUSAND DAYS AND THE IMPACT ON CHILD DEVELOPMENT

Maria Eduarda C. R. Gonçalves¹; Simone Rodrigues²

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: Os primeiros 1.000 dias da criança englobam a fase gestacional até a criança completar 2 anos de idade e trata-se de uma época fundamental para o desenvolvimento e maturação de órgãos e sistemas. **Objetivos:** Verificar a relação e a importância da assistência à saúde nos 1.000 dias do bebê para o desenvolvimento infantil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando a estratégia PICO e a questão norteadora “Como a assistência em saúde nos primeiros 1.000 dias da criança impacta em seu desenvolvimento?”. A pesquisa foi realizada na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os operadores booleanos “desenvolvimento infantil AND mil dias do bebê”, “desenvolvimento infantil AND nutrição do lactante”, “desenvolvimento infantil AND doença”, “child development AND thousand days”, “child development AND 1000 days”. **Resultados:** Um total de 12 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade, apresentados em tabelas e categorizados em assistência à saúde, nutrição e prevenção de doenças, verificando-se a relação da assistência à saúde materno-infantil para o crescimento e desenvolvimento da criança. **Conclusões:** A assistência à saúde nos primeiros 1.000 dias de vida está relacionada ao bom desenvolvimento infantil e podem impactar na diminuição das taxas de internação hospitalar em crianças e na mortalidade infantil. A atuação multiprofissional para o cuidado com a criança é de suma importância para seu desenvolvimento global, sendo assim, a assistência à saúde durante os 1.000 dias deve ser incentivada e realizada de forma efetiva pelos profissionais de saúde, focando em maior adesão materno-infantil.

Descritores: Crianças; Atenção à Saúde; Desenvolvimento Infantil.

ABSTRACT

Introduction: The first 1,000 days of the child encompass the gestational phase until the child turns 2 years old and it is a fundamental time for the development and maturation of organs and systems. **Aims:** Verify the relationship and importance of health care in the baby’s 1,000 days for child development. **Methods:** This is an integrative review, using the PICO strategy and the guiding question “How does health care in the first 1,000 days of the child impact its development?”. The research was carried out in the Virtual Health Library (BVS) and National Library of Medicine (PubMed) databases, using the Boolean operators “infant development AND

a thousand days of the baby”, “infant development AND infant nutrition”, “infant development infantile AND disease”, “child development AND thousand days”, “child development AND 1000 days”. **Results:** A total of 12 articles met the eligibility criteria, presented in tables, and categorized in health care, nutrition and disease prevention, verifying the relationship between maternal and child health care for the child’s growth and development. **Conclusions:** Health care in the first 1,000 days of life is related to good child development and can have an impact on reducing hospitalization rates in children and infant mortality. The multidisciplinary action for the care of the child is of paramount importance for its overall development, therefore, health care during the 1,000 days must be encouraged and effectively carried out by health professionals, focusing on greater maternal-infant adherence.

Keywords: Children; Health Care; Child Development

INTRODUÇÃO

Os primeiros 1.000 dias da criança é o período que engloba a fase gestacional, desde a concepção, até a criança completar 2 anos de idade. São assim a soma dos duzentos e trinta dias do período gestacional, e dos 730 característicos de 2 anos.¹ O conceito dos primeiros 1.000 dias surgiu em 2008, em publicação da revista *The Lancet* em uma série de periódicos que abordou a desnutrição materna e infantil, sendo colocado como uma janela de oportunidades para aprimoramento da saúde e diminuição da desnutrição.²

Esse é um período em que a exposição aos meios externos influencia a saúde da criança pelo processo de “programação”, na qual a exposição a estímulos ambientais desencadeia adaptações que configuram mudanças permanentes na fisiologia do organismo. Esse processo é resultado da plasticidade celular e tecidual durante o desenvolvimento, permitindo alterações em diferentes regiões cerebrais em respostas ao ambiente externo.^{3,4}

Por se tratar de uma época fundamental do desenvolvimento e da maturação de órgãos e sistemas⁴, as atitudes maternas durante a gestação e o ambiente em que a criança é inserida quando nasce são fatores de grande importância para seu crescimento. Com isso, surge a importância dos cuidados pré e pós-natais para melhor desenvolvimento e prevenção de doenças futuras.⁵

Por cuidado pré-natais, entende-se a assistência à saúde prestada à gestante durante o período gestacional e no pós-parto, voltado para prevenção, promoção à saúde e solução de problemas no período gestacional e no pós-parto imediato.⁶ Essa assistência tem como propósito assegurar o bom desenvolvimento gestacional e um parto de um recém-nascido saudável, sem repercussões para a saúde materna.⁷

As consultas pré-natais, promovidas pela atenção primária à saúde, são a principal forma de assistência a gestante, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) devem ser realizadas pelo menos 6 consultas durante a gestação, tendo como alguns dos objetivos avaliação do estado nutricional e acompanhamento do ganho de peso, oferta de medicamentos necessários (principalmente sulfato ferroso e ácido fólico), e incentivo ao aleitamento materno, ao parto normal e aos hábitos saudáveis de vida.⁷

A assistência à saúde referente aos cuidados pós-natais permeiam a atenção durante o parto e imediatamente após nascimento, e as consultas de puericultura designadas para avaliação do crescimento e desenvolvimento infantil.⁸ O acompanhamento da criança deve ter como finalidade avaliação do crescimento e desenvolvimento, estímulo ao aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida e instituição de alimentação saudável e adequada, e a realização das imunizações adequadas para idade.⁹

Neste contexto, se torna compreensível como a assistência à saúde e monitorização da gestante e criança no período dos 1.000 dias, é de suma importância para um desenvolvimento infantil adequado, estando diretamente interligado à evolução neuropsicomotora da criança e a possibilidade de prevenção de enfermidades na vida adulta.

OBJETIVO

Primário: Verificar a assistência à saúde durante os 1.000 dias do bebê e sua relação com o desenvolvimento infantil.

Secundário: Descrever a importância dos primeiros 1.000 dias de vida para o desenvolvimento infantil.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, sendo utilizada a estratégia PICO. A questão delimitadora é: “Como a assistência em saúde nos primeiros 1.000 dias da criança impacta em seu desenvolvimento?”. O primeiro componente da estratégia (P) é representado pelas crianças em seus primeiros 1.000 dias de vida, período fetal aos 2 anos; o segundo elemento (I) é caracterizado pela intervenção preventiva por avaliação da correlação entre assistência à saúde e desenvolvimento infantil adequado; o elemento comparativo (C) não será utilizado nessa revisão; e o quarto elemento (O) é o desenvolvimento saudável das crianças que receberam atenção adequada durante os 1.000 dias.

Os descritores controlados utilizados foram selecionados no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em inglês e português “desenvolvimento infantil”, “child development”, “nutrição do lactente”, “doenças”. Os descritores não controlados (palavras-chave) escolhidos foram “mil dias do bebê”, “thousand days” e “1000 days”, sendo associados aos descritores controlados afins de ampliar a quantidade de artigos relevantes.

A pesquisa foi realizada na base de dados indexados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), no período entre Abril e Outubro de 2022, utilizando os operadores booleanos “desenvolvimento infantil AND mil dias do bebê”, “desenvolvimento infantil AND nutrição do lactente”, “desenvolvimento infantil AND doença”, “child development AND thousand days”, “child development AND 1000 days”. Para os critérios de inclusão, foram considerados artigos em inglês, português ou espanhol, publicados nos últimos 10 anos. Após avaliação do título e resumo, foram excluídos artigos cujo escopo não correspondia à questão norteadora e/ou não citavam o período de 1.000 dias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando-se dos critérios estabelecidos na metodologia, foram encontrados 275 artigos e após a leitura dos títulos, foram excluídos os artigos em duplicidade de base de dados. Nos artigos remanescentes aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão, totalizando 12 artigos para esta revisão integrativa. Em seguida, estes foram analisados quanto a temática principal relacionada ao período dos 1.000 dias e categorizados de acordo com assistência à saúde (Tabela 01), nutrição (Tabela 02) e prevenção de doenças (Tabela 03).

Tabela 01: Distribuição dos artigos relacionados a assistência à saúde durante os primeiros mil dias, de acordo com autor, ano de publicação, metodologia e síntese.

Autor	Ano	Metodologia	Síntese
Kohli-Lynch <i>et. al</i>	2019	Revisão Narrativa	O desenvolvimento na primeira infância deve englobar os sobreviventes de adversidades perinatais que correm um risco muito alto de deficiência de desenvolvimento.
Prado <i>et. al</i>	2022	Estudo ecológico, com análises espaço-temporais	Ações e serviços de saúde na atenção básica podem reduzir internações em crianças.

O estudo ecológico realizado por Prado *et. al*, no Brasil, avaliou a influência da atenção primária a saúde nas taxas de internação hospitalar causadas por condições sensíveis à atenção primária. As condições perinatais, como prematuridade, baixo peso ao nascer e sofrimento fetal, são as principais causas de mortes perinatais e estão intimamente interligadas à qualidade de assistência pré, peri e pós-parto.¹⁰

Entende-se por condições sensíveis à atenção primária, problemas de saúde que são atendidos pelo primeiro nível de atenção à saúde (Unidades Básicas de Saúde) e que na falta de cuidados adequados, podem evoluir para internação hospitalar, como infecções bacterianas e asma.

É evidenciado que o declínio dessas condições, estão relacionados sobretudo à expansão da cobertura da atenção primária, e gera um impacto positivo sobre a queda das taxas de mortalidade infantil no país no primeiro ano de vida. Pode-se entender então, que os serviços de saúde na atenção básica levam a uma redução não só da taxa de internação hospitalar durante os primeiros 1.000 dias, como também a uma diminuição da mortalidade infantil durante este mesmo período.¹⁰

A identificação de áreas propícias para as condições sensíveis à atenção primária, podem orientar a busca de intervenções nessa realidade, com intuito de diminuir a desigualdade de distribuição, acesso e qualidade de serviços prestados pela atenção básica em saúde.¹⁰

Para Kohli-Lynch *et. al*, intervenções de saúde na primeira infância, devem ser preventivas e podem ser divididas em primárias, secundárias e terciárias, tendo como temas comum para o conteúdo de intervenção, o treinamento entre pares, promoção de cuidados responsivos e prevenção de comorbidades secundárias. O objetivos destas deverá ser minimizar comorbidades e reduzir os

fatores que podem levar a deficiências do desenvolvimento em crianças.¹¹

Tabela 02: Distribuição dos artigos relacionados a nutrição durante os primeiros 1.000 dias, de acordo com autor, ano de publicação, metodologia e síntese.

Autor	Ano	Metodologia	Síntese
Agosti <i>et. al</i>	2017	Editorial	O suporte nutricional tem um papel essencial na modulação da via metabólica de fetos e bebês com resultados potenciais de longo prazo para a saúde posterior.
Baquedano <i>et. al</i>	2017	Pesquisa quantitativa	Destacam-se as consultas periódicas para controle do pré-natal, estimulação durante a gestação, assistência em sua integralidade das crianças.
Capra <i>et. al</i>	2015	Revisão de Literatura	Uma atenção crescente tem sido dada à importância da nutrição nos primeiros anos de vida, incluindo também o período fetal, como prevenção primordial de doenças cardiovasculares.
Cusick <i>et. al</i>	2017	Manuscrito do autor	As políticas públicas de saúde devem enfatizar o acesso à alimentação de qualidade para mulheres em idade pré-concepcional, gestantes e lactantes.
Martin <i>et. al</i>	2021	Análise	Os 1.000 dias são particularmente sensíveis, em que os fatores metabólicos externos têm uma influência decisiva no crescimento e desenvolvimento.

Como discutido acima, os primeiros 1.000 dias da criança são considerados ideias para intervenções voltadas para o bom desenvolvimento infantil e para prevenção de doenças futuras. Dentro deste contexto, Agosti *et. al*, Capra *et. al* e Martin *et. al* se basearam na teoria da Origem do Desenvolvimento da Saúde e da Doença, fundamentada por David Barker, para avaliar a relação entre a nutrição durante o período dos 1.000 dias e desenvolvimento de doenças, principalmente cardiovasculares, na infância.^{12, 13, 14}

De acordo com a hipótese de Barker, a origem das doenças desenvolvidas a partir de estilos de vida, se inicia nos estágios embrionários fetal e continuam pela vida neonatal, pela relação entre ambiente e genes. Em sua teoria Barker associa o aparecimento de doença cardíaca isquêmica ao baixo peso a nascer e a desnutrição nos primeiros anos de vida, colocando a desnutrição gestacional como origem precoce de distúrbios cardíacos por meio do mecanismo de programação fetal, que causa modificações permanentes em estruturas biológicas e funções metabólicas, favorecendo as doenças na infância.^{12, 13}

Neste contexto, Capra *et. al* colocam a nutrição como fator epigenético positivo, sendo que uma intervenção nutricional no período crítico, como os primeiros 1.000 dias, pode alterar a predisposição a doenças cardiovasculares futuras.¹³ E a incompatibilidade entre a nutrição das fases pré e pós-natais é considerado por Agosti *et. al* como importante determinante de doenças posteriores.¹²

A desnutrição materna, seja ela quantitativa ou qualitativa, é responsável pelo molde da saúde dos bebês durante a fase pré-natal, especialmente em casos de dieta materna com baixo teor de proteínas e alto teor de gordura.¹³ Isso se dá, pois, a disponibilidade de nutrientes é um dos principais fatores na programação dos genomas no período gestacional, responsável pela rápida taxa de crescimento dos tecidos.¹² Determina-se então a importância da gestante receber um suplemento adequado de certos micronutrientes, como ácido fólico e ferro, para um bom desenvolvimento fetal.¹⁴ Por esse motivo na fase pré-natal a assistência deve estar focada no aconselhamento nutricional, triagem de deficiências nutricionais comuns e na manutenção de um peso saudável para gestante.⁴

Cunha *et. al*, colocam a importância da prescrição de micronutrientes durante a gestação, colocando que a necessidade de ferro é aumentada durante a gravidez, pela expansão da massa eritrocitária a fim de se ajustar ao crescimento fetal e placentário e a perda de sangue durante o parto.² Além disso, para Cusick *et. al* o ferro é necessário para o desenvolvimento anatômico normal do cérebro fetal e de sua mielinização, e para o desenvolvimento funcional dos sistemas de dopamina, serotonina e norepinefrina.⁴ Já o ácido fólico é essencial para síntese de DNA, garantindo crescimento e desenvolvimento adequado do feto, e sua deficiência durante a gestação está relacionada a defeitos do tubo neural.²

Os 2 primeiros anos de vida também se colocam como período fundamental para o desenvolvimento saudável, pela importância da amamentação.¹⁴ O leite materno é reconhecido universalmente como padrão-ouro para nutrição infantil, por ter demonstrado ser protetor contra múltiplas doenças não transmissíveis, sendo recomendado exclusivamente até os 6 meses de vida e de maneira complementar até os 2 primeiros anos.^{2, 13} O aleitamento materno na primeira hora de vida do recém-nascido indicou diminuição de 22% na taxa de mortalidade neonatal e quanto menor o atraso do início da amamentação, menores as chances de infecções neonatais.² Além disso, certos componentes do leite materno são responsáveis por benefícios a longo prazo na saúde infantil, tendo como exemplo ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, responsáveis pelo desenvolvimento cerebral e visual.¹⁴

Em pesquisa realizada por Baquedano *et. al* em Honduras, foi evidenciado que cerca de 93% das crianças menores de 2 anos recebiam aleitamento de forma não exclusiva desde os primeiros dias de vida, de forma a incorporarem alimentos em idade precoce, aumentando a incidência de doenças gastrointestinais.¹⁵

A introdução de alimentação complementar com alimentos sólidos deve ser realizada a partir dos 6 meses de idade, não devendo ser adiada, já que a partir dessa fase o aleitamento materno exclusivo já não satisfaz as necessidades nutricionais do lactante e pela necessidade de introdução de novos alimentos para o desenvolvimento de hábitos alimentares saudáveis nas crianças.¹

Tabela 03: Distribuição dos artigos relacionados a prevenção de doenças durante os primeiros 1.000 dias, de acordo com autor, ano de publicação, metodologia e síntese.

Autor	Ano	Metodologia	Síntese
dos Santos <i>et. al</i>	2020	Estudo de caso- controle	Vários fatores presentes nos primeiros 1.000 dias de vida estão associados à sibilância na infância.
Hsu <i>et. al</i>	2021	Revisão de Literatura	O conceito dos primeiros 1.000 dias de vida nos permitiu analisar a literatura para determinar as causas que podem influenciar o desenvolvimento renal, e desenvolver possíveis estratégias de prevenção.
Subcomisión DOHaD	2020	Editorial	Reconhece-se a importância do ambiente inicial, pré e pós-natal na determinação da suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças ao longo da vida.
Reilly <i>et. al</i>	2017	Revisão Sistemática	Intervenções de pesquisas futuras com o objetivo de prevenir a obesidade no início da vida devem ser mais globais, abordando países onde há maior incidência de obesidade.

Avanços na ciência do desenvolvimento que atuam períodos dos 1.000 dias permitem prevenir problemas de saúde como as doenças não transmissíveis. As adaptações do organismo em desenvolvimento ao meio ambiente são reguladas por epigenomas (modificações na metilação do DNA) que auxiliam na regulação dos sistemas metabólico e homeostático ao ambiente extrauterino. Assim, os processos epigenéticos são fundamentais para a expressão de genes específicos nos tecidos, e interferências nesses processos podem ocasionar mudanças duradouras na expressão gênica e no metabolismo.¹⁶

A gravidez e os primeiros 2 anos de vida foram relacionados com fatores de risco para a presença de sibilância em crianças. Verificou-se que mulheres com gravidez planejada apresentam uma redução de 53% na chance de sibilância em crianças de 6 e 7 anos, e que crianças que apresentaram anemia nos 2 primeiros anos de vida tem aproximadamente duas vezes mais chances de apresentar síbilos. Assim, é reconhecida uma possível associação entre a deficiência de ferro e o desenvolvimento de doenças alérgicas. O mesmo trabalho também permitiu associar a hiperbilirrubinemia neonatal a asma infantil, constatando que a presença de icterícia fisiológica ou patológica aumentam em 4 vezes as chances de asma em crianças até doze anos.¹⁷

Sobre o desenvolvimento renal, e a ocorrência de doença renal crônica, o desequilíbrio nutricional durante a gravidez e da lactação são os fatores mais comuns para induzir a programação da doença renal. As infecções de recém-nascidos e lactantes também contribuem para consequências

renais adversas, e esse grupo é extremamente vulnerável por não possuir sistemas imunológicos completamente desenvolvidos. E é por esse motivo, que Hsu *et. al* afirmam que a vacinação é uma das formas de prevenir a ocorrência de doenças oportunas, por ser a forma mais eficiente de aumentar a imunidade e prevenir infecções.¹⁸

As intervenções propostas por Reilly *et. al*, focadas em prevenção da obesidade, demonstram maior eficácia durante a gravidez e os 2 primeiros anos da infância. Dentro dos estudos analisados, 20 englobaram o período gestacional como a fase de intervenção para prevenção de fatores de risco para obesidade na infância, sendo analisados controle de diabetes gestacional, suplementação de ácidos graxos, dieta materna e atividade física.¹⁹

Com isso, a compreensão da influência das primeiras vivências das crianças, incluindo o período de concepção, no impacto da saúde ao longo do seu desenvolvimento, fornece orientações para planejamento futuro de políticas públicas e cuidados em saúde, dando prioridade a gestantes e crianças.¹⁷

CONCLUSÕES

Pode-se verificar que a assistência à saúde nos primeiros 1.000 dias de vida está relacionada ao bom desenvolvimento infantil e pode impactar na diminuição das taxas de internação hospitalar de crianças e mortalidade infantil.

A nutrição adequada e a prevenção de doenças apresentaram-se significativas neste período, sendo essenciais para evolução fetal e crescimento e desenvolvimento saudável, com impactos positivos na diminuição de fatores de risco para doenças e comorbidades como, obesidade, doenças cardiovasculares, desnutrição infantil, sibilância e doença renal crônica.

A atuação multiprofissional para o cuidado com a criança é de suma importância para seu desenvolvimento global, sendo assim, a assistência à saúde durante os 1.000 dias deve ser incentivada e realizada de forma efetiva pelos profissionais de saúde, focando em maior adesão materno-infantil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pantano M, Abanto J, Matijasevich A, Cardoso MA. (2018). Primeiros 1.000 dias de vida. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 72(3), 490-4.
2. Cunha AJLA, Leite AJM, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *Jornal de Pediatria (Versão em português)*. 2015 Nov; 91(6): S44-51.
3. Villares JM. Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. *Nutrición Hospitalaria*. 2016 Jul 12.
4. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days." *The Journal of Pediatrics*. 2016 Aug; 175:16–21.
5. Juan J, Yang H. Early life 1000 days. *Chinese Medical Journal*. 2021 Dec 30; Publish Ahead of Print.

6. Brasil. Ministério Da Saúde. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Ministério Da Saúde; 2000.
7. Brasil. Ministério Da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília, Df: Ministério Da Saúde; 2012.
8. Brasil. Ministério Da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança: orientações para implementação. Brasília: Ministério Da Saúde; 2018.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Cadernos de Atenção Básica, nº 33).
10. Prado IA, Rocha NC da S, Rocha TAH, Thomaz EBAF. Spatiotemporal analysis of hospital admissions for primary care-sensitive conditions in women and children in the first 1000 days of life. Garikipati VNS, editor. PLOS ONE. 2022 Jun 9;17(6):e0269548.
11. Kohli-Lynch M, Tann CJ, Ellis ME. Early Intervention for Children at High Risk of Developmental Disability in Low- and Middle-Income Countries: A Narrative Review. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2019 Nov 1;16(22).
12. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. La Pediatria Medica e Chirurgica. 2017 Jun 28;39(2).
13. Capra ME, Pederiva C, Viggiano C, De Santis R, Banderali G, Biasucci G. Nutritional Approach to Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease in Childhood. Nutrients. 2021 Jul 10;13(7):2359.
14. Martin JJ, García PD, García CB. La importancia de la nutrición en los primeros 1.000 días de la vida. Boletín de Pediatría. 2015;55(233):148–52.
15. Baquedano VMM, Bonilla LAC, Benegas EMP. CUIDADOS NOS PRIMEIROS MIL DIAS DE VIDA. ARMENTA, SÃO PEDRO SULA. Rev Cient Esc Univ Science Saúde. 2017;4(2):14–21.
16. Subcomisión DOHaD. Concepto de Developmental Origins of Health and Disease: El ambiente en los primeros mil días de vida y su asociación con las enfermedades no transmisibles. Archivos Argentinos de Pediatría. 2020 Aug 1;118 (4).
17. dos Santos K, Traebert J, Piovezan AP, Silva J da. Relevance of the first thousand days of life to the development of wheezing in children aged 6–7 years. Allergologia et Immunopathologia. 2020 May;48(3):270–80.
18. Hsu C-N, Tain Y-L. The First Thousand Days: Kidney Health and Beyond. Healthcare. 2021 Oct 6;9(10):1332.
19. Reilly JJ, Martin A, Hughes AR. Early-Life Obesity Prevention: Critique of Intervention Trials During the First One Thousand Days. Current Obesity Reports. 2017 Apr 22;6(2):127–33.

DEPRESSÃO E O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO

DEPRESSION AND THE AGING PROCESS OF THE POPULATION

Isis E. Carpenter ¹; Bethania C. C. Silva ²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO; ² Professora do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A depressão no idoso tem sido cada vez mais prevalente com o envelhecimento da população global. O transtorno depressivo é uma condição psiquiátrica multifatorial que cursa com o humor deprimido e uma grande variabilidade de apresentação clínica nesse espectro, podendo acarretar em complicações cognitivas no idoso. **Objetivos:** Ressaltar de maneira generalizada o manejo da depressão no idoso. **Métodos:** Trata-se de um estudo qualitativo que utilizará como método uma revisão bibliográfica narrativa, o qual levantou dados de artigos indexados na plataforma PUBMED. **Resultados:** A depressão no idoso tem maior prevalência no sexo feminino e muitas vezes apresenta-se de forma subclínica. A identificação precoce dos sinais e sintomas é essencial para evitar as complicações cognitivas, estas que podem ser exacerbadas pelas condições crônicas do paciente, e com isso a aplicação de medidas psicoterápicas e/ou farmacológicas são essenciais para o manejo da depressão no idoso. **Conclusão:** A depressão no idoso se não diagnosticada pode trazer prejuízos funcionais e sociais, sendo necessário o envolvimento ativo do profissional de saúde para este rastreio.

Descritores: Depressão; Idoso; Depressão Tardia.

ABSTRACT

Introduction: Depression in the elderly has been increasingly prevalent with the aging of the global population. Depressive disorder is a multifactorial psychiatric condition that leads to depressed mood and a wide range of clinical presentations in this spectrum, which can lead to cognitive complications in the elderly. **Aims:** Emphasize in a general way the management of depression in the elderly. **Methods:** It is a qualitative study that will use a narrative bibliographic review as a method, which collected data from articles indexed on the PUBMED platform. **Results:** Depression in the elderly has a higher prevalence in females and is often subclinical. Early identification of signs and symptoms is essential to avoid cognitive complications, which can be exacerbated by the patient's chronic conditions, and therefore the application of psychotherapeutic and/or pharmacological measures are essential for the management of depression in the elderly. **Conclusions:** Depression in the elderly, if undiagnosed, can bring functional and social damage, requiring the active involvement of the health professional for this screening.

Keywords: depression; senior; depression in the elderly.

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico afetivo caracterizado por uma desregulação do humor. De acordo com a DSM-5, sentir-se triste, diminuição de interesse ou prazer nas atividades do dia a dia, perda ou ganho de peso sem estar em dieta, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, pensamentos de morte na maior parte dos dias, são alguns dos possíveis sintomas encontrados em pacientes depressivos¹.

Sua fisiopatologia ainda não está completamente elucidada, sabe-se que resulta da interação complexa de predisposição genética e eventos da vida pessoal e social que cursam como fontes de risco². Além disso, biologicamente, tem-se a teoria da diminuição dos neurotransmissores dopaminérgicos como a serotonina e a dopamina, que estão envolvidos no controle das emoções humanas³.

Além disso trata-se de uma doença multifatorial e para seu tratamento é preciso um acompanhamento multidisciplinar e individual. Pode-se utilizar da psicoterapia, farmacoterapia, atendimentos em grupo e atividades comunitárias.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) há cerca de 264 milhões de pessoas no mundo com depressão. O estudo feito, Carga Global de Morbidade (CGM), inclusive ressalta sobre ser a possível causa de incapacidade até 2030, isso graças ao envelhecimento e mudanças da população mundial. Tornando-se assim um importante agravo para saúde pública⁴.

A longevidade da população é um cenário observado e esperado para os próximos anos devido a alta esperança de vida. Em 2016 a expectativa de vida aumentou para 75,72 anos. E em 2050, estima-se que existirão mais idosos que crianças abaixo de 15 anos. Existe um Plano Internacional criado pela ONU, no ano de 2002, para o envelhecimento, ao qual garante ao idoso segurança e dignidade como cidadãos plenos de direitos além de estimular políticas de ação a cerca do envelhecimento^{4,5}.

O idoso assim como as outras faixas etárias estão suscetíveis à depressão. Acredita-se que o isolamento, dificuldades financeiras, estresse da vida diária, o acometimento de doenças incapacitantes, além do etilismo são fatores de risco para enfermidade. Entende-se que 50 a 60% dos pacientes depressivos idosos não são diagnosticados, graças a um estigma social pelo paciente e alguns profissionais de saúde consideram parte normal do envelhecimento os sintomas apresentados⁶. Por isso, é necessário um olhar ativo do paciente pelo especialista para que assim, possa cuidar do idoso de maneira adequada aumentando sua qualidade de vida.

OBJETIVO

Melhorar o manejo da depressão nos idosos, os padrões de diagnóstico e a participação ativa do profissional de saúde no rastreamento e tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Inicialmente, realizou-se um levantamento de dados de artigos indexados na plataforma PUBMED, publicados entre 1960 e 2022, sem nenhuma

restrição quanto a língua. Os descritores utilizados foram “depressão”; “idoso”; “tardia” e suas similares “depression”, “older”; “elderly”; “late life” em inglês, usados de maneira combinada. Foram utilizados artigos de revisão tanto narrativa quanto sistemática, ensaios observacionais e clínicos.

Foram encontrados 162 artigos com o título compatível, mas destes foram selecionados apenas 35 para a leitura na íntegra. Os critérios de exclusão utilizados foram os artigos que continham os termos “ansiedade”; “criança”; “jovem” e aqueles que não continham idosos no tema.

Neste sentido, este estudo busca levantar parâmetros por meio de pesquisas já realizadas para que possa identificar elementos, que potencializem o olhar e o fazer médico sobre o adoecimento psíquico da população idosa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e fatores de risco

De acordo com dados de 2019 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os idosos entre 60 e 64 anos representam a faixa etária mais afetada pelo transtorno depressivo maior, onde 13,2% foram diagnosticados com depressão⁷. A prevalência de quadros depressivos (depressão em nível diagnóstico ou sintomas depressivos) é maior entre os idosos internados em hospitais ou asilos do que entre os que vivem em casa⁸.

Além disso, a prevalência de depressão nos idosos também varia entre regiões geográficas, principalmente quando comparadas entre centros urbanos e rurais⁹. Estudos de base populacional realizados em áreas urbanas de outros países verificaram prevalência de sintomas depressivos que variaram entre 8% a 14%^{10,11}, enquanto estudos realizados nos centros rurais encontraram uma prevalência entre 7,8% e 29,5%¹²

No Brasil, estudos sobre a depressão em idosos residentes de centros rurais são escassos, enfatizando a necessidade do desenvolvimento de pesquisas com maior abrangência populacional para maior atuação da rede de saúde^{9,15}.

O final da vida e a meia-idade estão frequentemente associados a problemas médicos e psicossociais ao nível individual (dor, desemprego, maus tratos aos idosos, divórcio/viúvez, pobreza, isolamento social), mas também ao nível da comunidade (aumento dos custos/rendimento fixo, acesso limitado cuidados de saúde, crime). Esses estressores podem levar a respostas inflamatórias e consequente aumento das espécies reativas de oxigênio com supressão da neurogênese¹³.

As respostas ao estresse podem causar depressão diretamente, desencadear disfunção na rede recompensa, saliência e de controle cognitivo e promover anormalidades que aceleram o envelhecimento servindo como fatores etiológicos da depressão¹³.

A análise dos fatores de risco associados a incidência importantes nos idosos pode ser feita pelo modelo combinado de estudo realizado por Maier et al, que sugere que uma mistura de fatores genéticos, sociodemográficos e psicossociais, bem como características de relacionamento, estado de saúde física e mental e deficiência, poderiam potencialmente influenciar a vulnerabilida-

de individual à depressão¹⁴.

A idade avançada foi identificada como um fator de risco em cinco estudos, mas não foi significativa em onze estudos. O sexo feminino foi associado a mais casos de depressão incidente em sete estudos no modelo de Maier et al¹⁴. A associação do aumento da prevalência nas mulheres pode ser explicado por conta da privação do estrogênio¹⁶ e sua maior sensibilidade a eventos estressantes. Nesse mesmo modelo, observou-se que o estresse financeiro e o seu agravamento são fatores de risco significativos. Muito bom, ressaltar a questão de gênero na conclusão

Fatores sociais também são conhecidos por influenciar a saúde mental. Alguns estudos sugerem que os idosos que vivem sozinhos ou que não têm parceiro em um ambiente social isolado têm maior risco de depressão ou ansiedade¹⁷. As doenças crônicas (hipertensão, doenças cardíacas, AVC, diabetes, entre outras) são desafios compreensivelmente difíceis que podem afetar a saúde mental em adultos mais velhos. Em estudo de Clarke e Kay onde revisaram 159 artigos, descobriram que a depressão estava correlacionada com quase todas as doenças crônicas¹⁸.

Em estudo realizado por An TM Dao, outros fatores de risco foram analisados. A depressão foi mais severamente distribuída no grupo que não fazia uso de álcool do que no grupo que fez uso de álcool em relação aos níveis de depressão normal, leve, moderada e grave (28,6%, 25,2%, 39,5% e 6,7%, respectivamente). Enquanto isso, a participação em atividade física mostrou que a depressão diminuiu significativamente quando a atividade física aumentou ($p < 0,05$)¹⁹.

No estudo de Taylor et al²⁰, os idosos que declararam fazer uso de medicamento contínuo apresentaram cinco vezes mais chances de desenvolver depressão. Porém, de acordo com TM Dao, houveram diferenças significativas ($p < 0,05$) na frequência de ingestão de medicamentos entre os idosos, mas esses resultados mostraram que, entre os idosos que não faziam uso de medicamentos ou vitaminas, 50% deles sofriam de depressão (30% leve, 20% moderada e nenhuma grave)²⁰.

Diagnóstico

Para o diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM), de acordo com o DSM-5, alguns critérios são necessários para o diagnóstico, tais como: humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias; prazer diminuído, perda de peso significativa sem realização de dieta ou diminuição do apetite, entre outros²¹. No idoso, são utilizados os mesmos critérios mas nomeia-se de depressão tardia – late life depression (LLD).

A fisiopatologia da depressão tardia (LLD) difere daquela do transtorno depressivo maior (TDM) em populações adultas. A LLD tem sido associada à atividade aberrante dos sistemas hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA) e neuroimune, patologia amilóide e anormalidades neurológicas²².

Uma síndrome de disfunção executiva depressiva (DED) foi descrita em idosos com apresentação clínica distinta e má resposta aos antidepressivos. Aproximadamente 30% dos idosos deprimidos apresentam desempenho anormal em testes de fluência verbal, inibição de resposta, solução de novos problemas, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho ou planejamento motor²³.

A depressão na DED é caracterizada por anedonia, retardo psicomotor, deficiência pronunciada, falta de insight e desconfiança. Esta apresentação é consistente com a ruptura das redes frontal-subcorticais. A depressão frequentemente se desenvolve em distúrbios de estruturas

subcorticais, incluindo demência vascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, paralisia supranuclear e calcificação dos gânglios da base e acidente vascular cerebral da cabeça caudada²³.

Estudos de imagem na depressão tardia, identificaram hiperintensidade da substância branca, comuns na depressão geriátrica, que estão frequentemente localizadas em estruturas subcorticais e suas projeções frontais. Além disso, foram observadas anormalidades microestruturais em tratos de substância branca que conectam o córtex pré-frontal com regiões subcorticais e corticais posteriores, que têm sido associadas à disfunção executiva. Baixa atividade metabólica foi observada no córtex cingulado dorsal anterior (dACC) e no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) durante episódios depressivos em idosos²³.

Além disso, foi explícita a hipótese da ‘depressão vascular’ que postula que a doença cerebrovascular pode predispor ou até mesmo perpetuar algumas síndromes depressivas geriátricas. Essa hipótese foi baseada na presença de fatores de risco cerebrovasculares em muitos pacientes com TDM e no desenvolvimento frequente de depressão após AVC²⁴.

O início tardio e a ausência de história familiar de transtornos do humor são esperados na maioria dos casos, mas a história familiar de transtornos do humor não exclui a depressão vascular, uma vez que a história familiar de transtornos do humor predispõe à depressão pós-AVC²⁵. Pacientes com depressão vascular geralmente apresentam retardo, anedonia, falta de insight sobre sua doença e incapacidade e são menos propensos a relatar sentimentos de culpa^{24,26}.

Entretanto, quase metade das pessoas com mais de 60 anos apresentam a depressão subclínica, quadro em que há a presença de sintomas depressivos relevantes, mas não preenchem todos os critérios para o transtorno depressivo maior, mesmo que esses indivíduos relatem o mesmo comprometimento funcional semelhante àqueles com TDM. Por essas razões, são necessárias mais abordagens preventivas para depressão com foco em sintomas depressivos subclínicos²⁷.

Por mais que o diagnóstico da depressão seja um processo clínico, podem ser utilizados outros artefatos para o auxílio do mesmo, sendo um desses as escalas de autoavaliação. O questionário mais utilizado é o Inventário de Depressão de Beck (BDI), porém a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) foi idealizado especialmente para medir a depressão nos pacientes geriátricos²⁸. Possui duas versões, uma longa (com trinta questões) e uma versão curta (com 15 questões). Ambas são validadas internacionalmente e amplamente utilizadas na avaliação geriátrica global, auxiliando a determinar a necessidade de tratamento para a doença²⁹.

Algumas das perguntas são “Você deixou muito de seus interesses e atividades?” (item 2 da GDS-15); “Você se sente cheio de energia?” (item 13 da GDS-15); “Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?” (item 15 da GDS-15); “Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?” (item 6 da GDS-15)²⁸.

É necessário ressaltar a importância do profissional de saúde na triagem e identificação dos sinais e sintomas. Estes devem ser cada vez menos propensos a atribuir queixas somáticas à depressão, em vez de vê-los como resultado de problemas de saúde física atuais. Assim, tornam-se diminuídas as oportunidades de intervenção para abordar sintomas depressivos somáticos que podem reduzir o comprometimento funcional no contexto de outros problemas de saúde física. Assim, a identificação de grupos de sintomas associados à incapacidade pode ajudar na avaliação

acelerada em ambientes de atenção primária e ajudar os profissionais de saúde a avaliar e educar melhor os pacientes sobre sintomas somáticos de depressão²⁹.

Tratamento

Existe um consenso sobre a intervenção no transtorno depressivo maior leve a moderado em adultos. Para depressão leve, deve-se iniciar preferencialmente apenas a psicoterapia e monitoramento dos sintomas. Em casos de melhora insuficiente, ou depressão moderada a grave, a psicoterapia associada a farmacoterapia pode ser considerada. A consulta com um psiquiatra sem é essencial naquele paciente depressão grave e é urgente naqueles com sintomas psicóticos ou pensamentos e comportamentos suicidas³.

A psicoterapia é crucial no tratamento do TDM e deve ser mais estudada a) os antidepressivos têm eficácia limitada na redução da depressão e incapacidade nessa população; b) as opções de tratamento para melhora dos resultados cognitivos são escassas; c) as intervenções psicossociais para idosos com depressão maior e comprometimento cognitivo são pouco estudada;³⁰ d) interações medicamentosas reduzem a utilidade dos antidepressivos. A terapia de resolução de problemas¹³. A terapia de resolução de problemas, a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal são eficazes no tratamento da LLD³¹. Meta-análise de estudos de psicoterapia em uma ampla gama de síndromes depressivas tardias documentou que a psicoterapia e a farmacoterapia têm eficácia comparável³².

O fato de alguns idosos, bem como alguns médicos, não acreditarem que serão capazes de se beneficiar, provavelmente é estimulado por estudos anteriores de eficácia limitada de tratamentos psicológicos para adultos mais velhos. No entanto, avaliações de serviços de tratamento psicológico como parte do programa Improving Access to Psychological Therapies (IAPT) na Inglaterra mostram consistentemente que pessoas com mais de 65 anos têm taxas de recuperação significativamente mais altas (64,4%) após terapia psicológica do que adultos em idade ativa (50,2%)³³.

Modelos de cuidados integrados, com integração multidisciplinar, foram idealizados pelo mundo todo para promover a colaboração entre profissionais de saúde de cuidados primários e especialistas em saúde mental no planejamento e tratamento de idosos deprimidos. Essa abordagem envolve a oferta de serviço de atenção primária e serviços especializados de saúde mental no mesmo ambiente físico.

O PRISM-E foi aplicado em 10 clínicas de cuidados primários pelos EUA e avaliou a eficácia de um dos modelos multidisciplinares de cuidados. As principais características do modelo integrado de atendimento da Pesquisa de Atenção Primária em Abuso de Substâncias e Saúde Mental para Idosos (PRISM-E) são: a) um especialista em saúde mental (assistentes sociais, psicólogos, enfermeiros psiquiátricos) na atenção primária; 2) períodos de esperas curtos entre o encaminhamento e o recebimento da primeira visita de atendimento especializado; e 3) comunicação ativa e estruturada entre os prestadores de cuidados primários dos pacientes e os especialistas em saúde mental. Os serviços disponíveis para pacientes deprimidos incluem gerenciamento de medicamentos, psicoterapia e gerenciamento de casos. Nenhum algoritmo de tratamento específico foi usado³⁵.

Nesse estudo, uma amostra 1.297 pacientes idosos deprimidos foram randomizados no local para o modelo de co-localização ou o modelo de encaminhamento aprimorado. O encaminhamento aprimorado envolvia o encaminhamento a um serviço de saúde mental especializado fora do local que, como o PRISM-E, oferecia um breve período de espera e suporte de transporte. O engajamento no tratamento, definido como comparecimento à consulta de saúde mental, foi significativamente maior em pacientes deprimidos randomizados para o modelo integrado do que no encaminhamento aprimorado (75,2% v. 47,7%). O modelo integrado também foi associado à redução do tempo entre o encaminhamento e a visita. Os resultados clínicos, incluindo taxas de remissão da depressão e redução dos sintomas, não diferiram entre os dois modelos^{35,36}.

O tipo de psicoterapia deve ser apropriado para a situação do paciente. Por exemplo, a psicoterapia interpessoal pode ajudar quando as questões interpessoais são proeminentes, a ativação comportamental pode aumentar a motivação e a iniciativa, e a terapia cognitivo-comportamental pode ajudar a modificar pensamentos distorcidos que contribuem para a depressão. Se não for observada melhora substancial após 6 semanas de intervenção psicoterapêutica, deve-se considerar uma mudança no tipo de psicoterapia, início de farmacoterapia ou consulta psiquiátrica³.

Pacientes com LLD são suscetíveis a efeitos colaterais de antidepressivos, uma vez que muitos têm comorbidades, e estudos relataram que quase 6% dos usuários de antidepressivos virgens experimentam um efeito colateral nos primeiros 30 dias após o início do tratamento. Efeitos colaterais comuns incluem complicações cardiovasculares (por exemplo, hipotensão), gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos) e anticolinérgicos que podem incitar comprometimento cognitivo²².

A recomendação de longa data é o uso dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) como tratamento de primeira linha em adultos mais velhos, com melhor tolerabilidade. Porém, a seleção deve ser baseada no perfil do idoso³⁷.

Acima de tudo, deve ser verificado o histórico de tratamento anterior e se positivo, use-o para orientar a escolha do medicamento atual, pois a maioria dos adultos mais velhos teve testes antidepressivos anteriores, evite aqueles que não funcionaram ou não foram tolerados³⁷.

O escitalopram e a sertralina são ISRSs mais simples; use-os preferencialmente. Outros ISRS apresentam interações medicamentosas (fluoxetina, paroxetina) ou efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos ou de condução cardíaca fora do alvo (paroxetina, citalopram)³⁷.

Mais pesquisas comparativas precisam abordar a questão “risco versus risco”. Um grande estudo de eficácia comparativa está em andamento que procura abordar essa lacuna de evidência: “Otimizando resultados em adultos mais velhos com depressão resistente ao tratamento” (OPTIMUM) comparará abordagens antidepressivas comuns para depressão em adultos mais velhos. OPTIMUM inclui resultados como eventos adversos graves e quedas, bem como resultados tradicionais de eficácia de sintomas. Quando concluído, o OPTIMUM deve fornecer aos médicos e pacientes os dados de que precisam para fornecer cuidados mais eficazes e seguros³⁸.

CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, concluímos que com o envelhecimento da população a depressão

tem sido cada vez mais prevalente nos idosos, trazendo danos funcionais e sociais, além de ser capaz de exacerbar as condições crônicas de saúde. É imprescindível o treinamento dos profissionais de saúde para a identificação dos sinais e sintomas da depressão tardia de maneira precoce, por meio de uma anamnese adequada e se necessária, a aplicabilidade de questionários para complementação do diagnóstico. A depressão no idoso apresenta uma grande variabilidade clínica, podendo iniciar desde um quadro subclínico até um quadro moderado a grave com grandes complicações cognitivas. Assim, faz-se necessária a intervenção da psicoterapia desde o diagnóstico, sendo reservado o uso farmacológico em casos mais graves, já que os idosos são muito mais suscetíveis aos efeitos colaterais dos antidepressivos.

REFERÊNCIAS:

1. APA. DSM-5. (5th edição): Grupo A; 2016.
2. O’Sullivan C. The psychosocial determinants of depression: a lifespan perspective. *J Nerv Ment Dis.* 2004 Sep;192(9):585-94. doi: 10.1097/01.nmd.0000138225.19549.dd. PMID: 15348974.
3. Park LT, Zarate CA Jr. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):559-568. doi: 10.1056/NEJMcp1712493. PMID: 30726688; PMCID: PMC6727965.
4. Nardi AE, Silva AGD, Quevedo J. Tratado de Psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria . [Digite o Local da Editora]: Grupo A; 2021.
5. Saúde da pessoa idosa [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-pessoa-idosa>)
6. Ministério da Saúde. Cadernos De Atenção Básica Envelhecimento E Saúde Da Pessoa Idosa [Internet]. 2006. Available from: (https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/evlhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf)
7. Secretaria Nacional da Família Saúde Mental Boletim Fatos e Números [Internet]. [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://www.gov.br/mdh/pt-br/navegue-por-temas/observatorio-nacional-da-familia/fatos-e-numeros/5.SADEMENTALLTIMAVERSO10.10.22.pdf>
8. Rosenvinge BH, Rosenvinge JH. Ocorrência de depressão em idosos – uma revisão sistemática de 55 estudos de prevalência de 1990-2001. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 928–9. [PubMed])
9. Corrêa ML, Carpena MX, Meucci RD, Neiva-Silva L, Corrêa ML, Carpena MX, et al. Depression in the elderly of a rural region in Southern Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 Jun 1;25(6):2083–92.
10. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013; 43(3):471-481.
11. Sengupta P, Benjamin AI. Prevalence of Depression and Associated Risk Factors among the Elderly in Urban and Rural Field Practice Areas of a Tertiary Care Institution in Ludhiana. *Indian J Public Health* 2016; 59(1):3-8.
12. Cardona D, Segura A, Segura A, Garzón MO. Efectos contextuales asociados a la variabilidad

- del riesgo de depresión en adultos mayores, Antioquia, Colombia, 2012. *Biomédica* 2015; 35(1):73-80.
13. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 5;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6. PMID: 31383842; PMCID: PMC6683149.
 14. Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Luppá M. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLoS One*. 2021 May 13;16(5):e0251326. doi: 10.1371/journal.pone.0251326. PMID: 33983995; PMCID: PMC8118343.
 15. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2014; 36:262-270.
 16. Almeida OP. Idosos atendidos em serviço de emergência de saúde mental: características demográficas e clínicas. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21(1):8-12.
 17. Cheng Y, Thorpe L, Kabir R, Lim HJ. Latent class growth modeling of depression and anxiety in older adults: an 8-year follow-up of a population-based study. *BMC Geriatr*. 2021 Oct 13;21(1):550. doi: 10.1186/s12877-021-02501-6. PMID: 34645416; PMCID: PMC8515663.
 18. Clarke DM, Currie KC. Depressão, ansiedade e sua relação com doenças crônicas: uma revisão da epidemiologia, risco e evidências de tratamento. *Med J Aust*. 2009; 190 (S7):S54–S60. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x.
 19. Dao ATM, Nguyen VT, Nguyen HV, Nguyen LTK. Factors Associated with Depression among the Elderly Living in Urban Vietnam. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 25;2018:2370284. doi: 10.1155/2018/2370284. PMID: 30596085; PMCID: PMC6286754.
 20. Taylor WD. Depression in the Elderly. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1228-1236.
 21. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 5ª ed.: DSM-V . Washington, DC: Associação Americana de Psiquiatria, 2013.
 22. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;26(2):125-133. doi: 10.1016/j.jagp.2017.05.012. Epub 2017 May 25. PMID: 29429869; PMCID: PMC5812821.
 23. Manning KJ, Steffens DC. Estado da ciência dos sistemas neurais na depressão tardia: impacto na apresentação clínica e no resultado do tratamento. *Geléia. Geriatr. Sociedade* 2018; 66 (Supl 1):S17–s23. doi: 10.1111/jgs.15353. []
 24. Alexopoulos GS, et al. Hipótese da “depressão vascular”. *Arco. Gen. Psiquiatria*. 1997; 54 :915–922. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006.
 25. Tenev VT, Robinson RG, Jorge RE. A história familiar de depressão é um fator de risco para depressão pós-AVC? Meta-análise. *Sou. J. Geriatr. Psiquiatria*. 2009; 17 :276–280. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181953b6e.
 26. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. Depressão vascular definida por RM. *Sou. J. Psiquiatria*. 1997; 154 :497–501. doi: 10.1176/ajp.154.4.497.
 27. Corpas J, Gilbody S, McMillan D. Cognitive, behavioural or cognitive-behavioural self-help interventions for subclinical depression in older adults: A systematic review and meta-analysis.

- Journal of Affective Disorders. 2022 Apr;
28. Jokelainen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Härkönen P, Jurvelin H, Suija K. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2019 Jul 3;37(3):353–7.
 29. Morin RT, Nelson C, Bickford D, Insel PS, Mackin RS. Somatic and anxiety symptoms of depression are associated with disability in late life depression. *Aging Ment Health*. 2020 Aug;24(8):1225-1228. doi: 10.1080/13607863.2019.1597013. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30945553; PMCID: PMC9183787.
 30. Kanellopoulos D, Rosenberg P, Ravdin LD, Maldonado D, Jamil N, Quinn C, et al. Depression, cognitive, and functional outcomes of Problem Adaptation Therapy (PATH) in older adults with major depression and mild cognitive deficits. *International Psychogeriatrics*. 2020 Jan 8;1–9.
 31. Kiosses DN, Leon AC, Arean PA. Intervenções psicossociais para depressão maior no final da vida: tratamentos baseados em evidências, preditores dos resultados do tratamento e moderadores dos efeitos do tratamento. *Psiquiatr. Clin. Norte Am*. 2011; 34 :377–401. doi: 10.1016/j.psc.2011.03.001. [
 32. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Tratamentos para condições depressivas na velhice: uma comparação meta-analítica de farmacoterapia e psicoterapia. *Sou. J. Psiquiatria*. 2006; 163 :1493–1501. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1493.
 33. Saunders R, Buckman JEJ, Stott J, Leibowitz J, Aguirre E, John A, Lewis G, Cape J, Pilling S; NCEL network. Older adults respond better to psychological therapy than working-age adults: evidence from a large sample of mental health service attendees. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:85-93.
 34. Bruce ML, Sirey JA. Integrated Care for Depression in Older Primary Care Patients. *Can J Psychiatry*. 2018 Jul;63(7):439-446. doi: 10.1177/0706743718760292. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29495883; PMCID: PMC6099772.
 35. Bartels SJ, Coakley EH, Zubritsky C, et al. Melhorando o acesso aos serviços de saúde mental geriátrica: um estudo randomizado comparando o envolvimento no tratamento com atendimento de referência integrado versus aprimorado para depressão, ansiedade e uso de risco de álcool . *Am J Psiquiatria* . 2004; 161 (8):1455–1462
 36. Krahn DD, Bartels SJ, Coakley E, et al. PRISM-E: comparação de cuidados integrados e modelos de referência de especialidade aprimorados em resultados de depressão . *Psiquiatra Serv* . 2006; 57 (7):946–953.
 37. Lenze EJ, Ajam Oughli H. Antidepressant Treatment for Late-Life Depression: Considering Risks and Benefits. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Aug;67(8):1555-1556. doi: 10.1111/jgs.15964. Epub 2019 May 29. PMID: 31140584; PMCID: PMC6684410.
 38. Cristancho P, Lenard E, Lenze EJ, et al. Otimizando os resultados da depressão resistente ao tratamento em adultos mais velhos (OPTIMUM): Desenho do estudo e características do tratamento dos primeiros 396 participantes randomizados . *Jornal americano de psiquiatria geriátrica*

HIPERTERMIA MALIGNA: UM MAL OCULTO

MALIGNANT HYPERTHERMIA: A HIDDEN EVIL

Carlos Alvaro M. V. Tavares¹; Guilherme A. B. C. Alencar².

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO.

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

RESUMO

Introdução: A hipertermia maligna é uma condição farmacogenética com alto grau de “agressividade”. Os pacientes predispostos iram apresentar umas respostas metabólicas extremamente exacerbadas a anestésicos inalatórios (halotano, isoflurano), relaxantes musculares despolarizantes como a succinilcolina e a atividade física extenuante em condições de calor extremo. Em exposição a algum desses estressantes a uma ativação anormal dos receptores de rianodina (RYR1), com a hiperatividade desse receptor há um influxo citoplasmático agressivo de cálcio, gerando uma cascata de eventos fisiopatológicos, que podem culminar no óbito do paciente, caso não haja o manejo de forma correta da crise. **Objetivos:** explorar e expor às áreas de conhecimento abrangentes a síndrome de hipertermia maligna, com ênfase no diagnóstico e tratamento. **Métodos:** Revisão bibliográfica não sistemática, incluindo artigos publicados em português e espanhol entre 1994 e 2021, utilizando as bases de dados Google acadêmico, SciELO e PUBMED. **Resultados:** Após a revisão dos artigos, fica explícito que há um adequado preparo dos anestesistas quanto às medidas a serem tomadas frente a uma crise de hipertermia maligna, tendo como base o uso do dantrolene sódico como medicamento específico, e condução de suas complicações. Fica claro que com avanço científico, todas as áreas de conhecimento da doença são abordadas e têm sua devida importância. **Conclusões:** Pode-se concluir que possuímos ferramentas necessárias para a solução dos casos, porém em aspectos de diagnósticos, ainda há necessidade de melhor desenvolvimento tanto de técnicas quanto do preparo dos profissionais.

Descritores: Hipertermia maligna; Dantrolene sódico; Succinilcolina; Anestesia.

ABSTRACT

Introduction: Malignant hyperthermia is a pharmacogenetic condition with a high degree of “aggressiveness”. Predisposed patients will exhibit extremely exacerbated metabolic responses to inhaled anesthetics (halothane, isoflurane), depolarizing muscle relaxants such as succinylcholine, and strenuous physical activity in extreme heat conditions. In exposure to any of these stressors there is an abnormal activation of ryanodine receptors (RYR1), and with the hyperactivity of this receptor there is an aggressive cytoplasmic influx of calcium, generating a cascade of pathophysiological events, which may culminate in the death of the patient, if the crisis is not correctly managed. **Aims:** To explore and expose the malignant hyperthermia syndrome to the comprehensive areas of knowledge, with emphasis on diagnosis and treatment. **Methods:** Literature review, including articles published in Portuguese and Spanish between 1994 and 2021, using Google academic, sciELO and PUBMED databases. **Results:** After reviewing the articles, it

is clear that anesthesiologists are adequately prepared for the measures to be taken in a malignant hyperthermia crisis, based on the use of dantrolene sodium as a specific drug, and management of its complications. It is clear that with scientific advancement, all areas of knowledge of the disease are addressed and have their importance. **Conclusions:** It can be concluded that we have the necessary tools to solve the cases, but in terms of diagnosis, there is still a need for better development of techniques and preparation of professionals.

Keywords: Malignant hyperthermia; Dantrolene sodium; Succinylcholine; Anesthesia.

INTRODUÇÃO

Dentro da história da medicina os primeiros casos de hipertermia maligna (HM) remonta dos anos de 1900, no estado de Nova Iorque, na época em questão os casos foram primariamente relacionados de forma equivocada ao calor dentro das enfermarias. A partir da reunião de casos em que houve óbitos relacionados à rigidez muscular, possivelmente associado aos atos anestésicos, os médicos G.A JONES e E. Penny formularam de forma primitiva e ainda não nomeada a hipótese da hipertermia maligna, indicando o não uso de alguns agentes como o clorofórmio em pacientes destas famílias possivelmente predispostos. ¹

A hipertermia maligna é uma doença de extrema importância no meio anestésico, visto seu potencial de letalidade frente a uma conduta equivocada da crise, nos 70 a HM já possuiu uma taxa de letalidade de 80%. Atualmente mesmo com todo desenvolvimento científico ainda se possui uma mortalidade de 1,4 a 22% ². Considerando seu alto potencial de morbi-mortalidade foi regulamentada em 12 de março de 2002 a lei N° 10.781, que dentre seus artigos visa políticas de prevenção, diagnóstico e tratamento da HM, a obrigação da disponibilidade do dantrolene sódico e a criação Programa Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna (PROPREV – HM). ³

A doença se apresenta normalmente em crianças numa proporção de 1:10.000, na população adulta a ocorrência se torna mais rara estando na faixa de 1:50.000, já a população que apresenta o gene mutado para a doença é muito maior podendo chegar a uma proporção de 1:2.000. Não há grande diferenciação na aparição entre homens e mulheres, apesar da literatura demonstrar uma maior probabilidade de crise nos homens. Quando se aproxima de uma faixa etária de idade maior a HM se demonstra cada vez mais rara. ^{4,5}

Dentro da resposta hipermetabólica da HM se apresentam dois grandes personagens, os receptores de rianodina, principalmente o RyR1 e o cálcio (Ca^{2+}), o primeiro é responsável pelo controle de Ca^{2+} no citoplasma e o segundo fator determinante na resposta miocontrátil. Em aspectos fisiopatológicos haverá uma hiperexcitação dos receptores RyR1, acarretando em um influxo de Ca^{2+} para o citoplasma, realizando então um processo de contração muscular sustentada, marca característica da HM. ²

Dentro do quadro da crise de HM pode se esperar que o paciente vá apresentar uma gama de sinais diversos e muitos inespecíficos, como acidemia, taquipneia, taquicardia entre outros achados, alguns são mais indicativos da crise como rigidez muscular, aumento do consumo de O_2 , produção aumentada de CO_2 ⁴. Mesmo tendo quadro de certa forma genérico, o diagnóstico básico do episódio é clínico, com associação de quadro clínico, epidemiologia e pelo uso dos

possíveis desencadeantes (succinilcolina e agentes anestésicos inalatórios). Após a resolução do quadro é possível se fazer uma série de exames para auxílio da avaliação da eficácia do tratamento e fechamento do diagnóstico de susceptibilidade, sendo uns dos exames principais o teste do halotano e cafeína. ⁶

A conduta frente a um caso de HM deve ser rápida e precisa, visando a proteção do paciente frente a uma condição possivelmente fatal, a conduta deve ser organizada em 3 fases (aguda, tardia e prevenção). Dentre todas as medidas a serem tomadas algumas são mais expressivas e reconhecidas dentro da doença como a suspensão imediata do fator causal e o uso do dantrolene sódico, porém existem várias outras medidas a serem tomadas para uma boa resolução da HM. ^{5,7}

OBJETIVOS

Primário:

Explorar e expor às áreas de conhecimento abrangentes a síndrome de hipertermia maligna, com ênfase no diagnóstico e tratamento.

Secundários:

- Elucidar aspectos relevantes sobre a fisiopatologia da hipertermia maligna;
- Apresentar o quadro clínico da hipertermia maligna;
- Expor o manejo anestésico aos pacientes susceptíveis.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica não sistemática, incluindo artigos publicados em português e espanhol entre 1994 e 2021, utilizando as bases de dados Google acadêmico, SciELO e PUBMED.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hipertermia maligna tem como base uma desordem farmacogenética, que envolve, uma série de possíveis genes mutantes, o uso de anestésicos halogenados, relaxantes musculares despolarizantes e um desarranjo na homeostasia do cálcio. A união desses agentes irá gerar uma resposta hipermetabólica, com repercussões sistêmicas. ²

A contração muscular é em seu princípio uma interação entre miosina e actina, esse processo é dependente da ação de diversas estruturas, sendo as de maior relevância para o caso a proteína DHP, as proteínas receptoras de Rianodina, em especial a RyR1, o ATP, e o próprio cálcio. Em seu estado basal a proteína DHP é um antagonista da abertura dos canais de cálcio, impedindo a contração muscular, ao sofrerem despolarização essas proteínas mudam sua conformação natural, tendo agora um efeito positivo sobre a RyR1. Os receptores de rianodina irão abrir os canais de cálcio, permitindo que os íons cheguem a seu sítio de ação. Logo após ação do cálcio, irá se iniciar um processo de hidrólise do ATP, sendo possível então a contração muscular. ⁸

Como uma doença de base genética se tem conhecimento de alguns genes mutantes que geram a susceptibilidade à doença, são alguns deles: MHS1 (gene receptor da rianodina), MHS2 (gene do canal de sódio do músculo esquelético), MHS3 e MHS5 (genes do receptor de DHP)⁹. Durante a crise de HM os genes mutantes geram uma alteração no controle normal das proteínas

DHP e RyR1. Haverá hiperativação dos receptores de rianodina, culminando em um influxo exagerado de cálcio no citoplasma, os íons em excesso produzem um efeito de contração muscular sustentada, consumindo ATP demasiadamente e gerando toda a clínica da hipertermia maligna.^{2,9}

O uso de anestésicos inalatórios e relaxantes musculares despolarizantes, como a succinilcolina, são os fatores desencadeantes da doença, a crise pode se iniciar no primeiro contato com as substâncias, porém pode se deflagrar de forma mais tardia até três horas após o seu uso⁴. Dentro do quadro iram se apresentar alterações em diversos sistemas, como cardiovascular, respiratório e metabólico.

O paciente apresenta uma série de sinais e sintomas que devem ser identificados de forma precoce, como taquicardia, instabilidade hemodinâmica, rigidez muscular localizada, taquipnéia e cianose. Além disso, existem parâmetros a serem observados que podem indicar a crise, hipertermia, aumento do CO₂ expirado, aumento do consumo de O₂, acidose mista^{2,10}. De forma tardia o quadro pode se agravar clinicamente como febre >40 °C, má perfusão, rigidez muscular generalizada, elevação da CPK.²

A hipertermia maligna além de apresentar letalidade primária, pode cursar com complicações potencialmente fatais, como coagulação intravascular disseminada, síndrome compartimental associado ao edema, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda.²

O diagnóstico diante de um quadro de HM é feito com a clínica e os achados laboratoriais, para facilitar e padronizar o processo diagnóstico se convencionou uma tabela que reúne e pontua todas parâmetros principais da doença, nela os achados são pontuadas de 3 a 15 e posteriormente são estratificados de acordo com a pontuação.¹

Tabela 1. Indicadores de hipertermia maligna.

Critério clínico/laboratorial	Achado	Pontos
Rigidez muscular	Generalizada	15
	Espasmo de masseter	15
Lesão muscular	CPK > 20.000 UI com succinilcolina	15
	CPK > 10.000 UI sem succinilcolina	15
	Urina escura	10
	Mioglobinúria > 60µg.L ⁻¹	5
	Mioglobinemia > 170µg.L ⁻¹	5
	Potássio sérico > 6mEq.L ⁻¹	3
Acidose respiratória	PETCO ₂ > 55mmHg ou PaCO ₂ > 60mmHg em ventilação controlada adequada	115
	PETCO ₂ > 60mmHg ou PaCO ₂ > 65mmHg em ventilação espontânea	15
	Hipercarbica inapropriada	15
	Taquipneia inapropriada	10
Acidose metabólica	BE arterial > -8mEq.L ⁻¹	10
	pH arterial < 7,25	10
Hipertermia	Elevação rápida e inapropriada da temperatura	15
	Temperatura > 38,8°C (inapropriada)	10
Ritmo cardíaco	Taquicardia sinusal inapropriada	3
	Taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular	3
Dantrolene e acidose	Reversão rápida	5
Antecedente familiar	Familiar – 1º grau	15
	Familiar – não de 1º grau	5
Antecedente pessoal	Indicador pessoal sugestivo em experiência anestésica prévia	10
Bioquímica pré-operatória	CPK elevada em repouso (em paciente com antecedente familiar de HM)	10

Fonte: Do Amaral⁴.

Tabela 2. Estimativa de probabilidade.

Pontuação	Probabilidade	Risco de HM
0	Quase improvável	1
3 a 9	Improvável	2
10 a 19	Algo menos que provável	3
20 a 34	Algo mais que provável	4
35 a 49	Bastante provável	5
> 50	Quase certo	6

Fonte: Do Amaral ⁴.

Além disso, é válido salientar alguns aspectos da doença, a crise de HM pode ter início logo no primeiro contato com os anestésicos, mas também podem ser deflagradas de forma mais tardia até 3 horas após a exposição². Outro fator importante é a capnografia que deve ser analisada em todo momento.

A capnografia é grande valor visto que o aumento da fração de CO² expirada (ETCO²) pode ser o primeiro parâmetro a ser alterado identificado pelo anestesista, qualquer valor acima 5 mmHg deve ser considerado potencialmente perigoso. Além disso, com uma correta análise da ETCO² é possível se prevenir outras complicações, devido à concomitância da CIVD, arritmias, rabdomiólise com o precoce aumento da ETCO². ¹²

Após a resolução da crise é importante que se empregue algum teste complementar que corrobore o diagnóstico hipotético, para tal se utiliza hoje a biópsia muscular com teste de contratura muscular in vitro com cafeína e halotano. A prova diagnóstica não nos dá certeza da mutação genética porém nos indica com alto grau de sensibilidade um padrão contrátil alterado. Além disso, é importante salientar que o tempo é de extrema importância para um resultado fidedigno do teste, visto que durante a crise o músculo biopsiado pode ser irresponsivo ao estímulo. ¹²

O teste pode ser realizado tendo como base dois protocolos o Norte Americano o europeu, no Brasil existem dois centro que realizam o exame, o Centro de Biópsia Muscular da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Centro de estudo, Diagnóstico e Investigação da Hipertermia Maligna (Cedhima) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, em ambos os locais é utilizado o protocolo Norte Americano. Será indicada a realização do teste de contratura para pacientes com histórico familiar e ou pessoal positivos, devido a seu fator genético é importante expor a necessidade de realização do exame por todos os parentes do paciente que apresenta crise ou susceptibilidade. ^{2,12}

Para a realização do teste é feita a biópsia muscular, normalmente do músculo da coxa do paciente, após a retirada do material é necessário uma rápida realização do exame, devido a pequena viabilidade do material após algumas horas de retirada. Com a exposição ao halotano e cafeína é feita análise do padrão contrátil da peça, sendo considerado anormal quando há contração > 0,5 g ao halotano e > 0,3 g para a cafeína.¹

Já com o resultado em mãos pode se encontrar três resultados possíveis, normal quando não há alteração a nenhum dos agentes, equivoca quando há anormalidade a apenas um deles é suscetível quando o paciente apresenta padrão contrátil alterado nas duas substâncias. Os

pacientes com resultados de susceptibilidade e equívoco, serão conduzidos como suscetíveis em procedimentos anestésicos futuros.²

Em geral a hipertermia maligna em geral é uma afecção conhecida e que apresenta satisfatório grau de conhecimento pelos anestesistas, porém quando se trata da realização da biópsia muscular, no Brasil aparenta haver algumas lacunas de conhecimento, em questionário apresentado a anestesistas de todo o país houve taxa de erro de 50% no tópico em questão.¹⁰

A prova de contratura muscular é a padrão ouro quando se fala em HM, porém não é a única, pode se realizar também o teste genético, que tem por objetivo identificar o gene mutante causador do distúrbio. O teste pode nos ajudar na identificação de alguns pacientes, entretanto, devido a grande variabilidade genotípica não deve ser usado como padrão ouro para a hipertermia maligna.^{2,12}

Com o avanço científico se tem conhecimento de alguns genes que predisõem a HM, como MHS1, MHS2, MHS3, MHS5, dentre outros genes ainda pouco especificados⁹. Os pacientes que apresentarem a mutação serão ditos como susceptíveis já os que não apresentam tais mutações, devido a grande possibilidade de falso negativo, devem ser encaminhados para o teste de contratura muscular.¹²

Junto a todo processo de conduta e diagnóstico deve se ficar atento a uma série de outras condições complexas, devido a pouca especificidade do quadro clínico do HM. Existem diversos diagnósticos diferenciais que devem ser pesquisados, quaisquer alterações relacionadas ao aumento da pressão de CO², elevação da temperatura e condições hipermetabólicas.¹²

Devido à importância da HM, a mesma é contemplada em muitos países principalmente europeus dentro do serviço de Hotline, de forma básica o atendimento telefônico, facilita o contato de profissionais da saúde a pacientes. O Hotline visa o entendimento do grande público, sobre aspectos diagnósticos e de tratamento da HM. Além disso, o serviço permite a comunicação para médicos em situações de crise.¹³

Diante de um quadro de HM a conduta deve ser rápida sendo iniciada entre três a sete minutos após o aparecimento da sintomatologia¹², e bem orquestrados dentro da equipe, não é de responsabilidade apenas do anestesista uma boa condução, toda a equipe deve estar preparada para agir. Há uma série de medidas a serem tomadas pelo anestesista, corpo de enfermagem e assistentes.¹⁴

É de responsabilidade do anestesista a identificação da crise, suspensão imediata dos anestésicos, iniciar a hiperventilação, solicitação imediata de vaga ao CTI, coleta de sangue arterial e venoso para análise de parâmetros importantes, controle de temperatura, entre várias outras funções. Fica de responsabilidade do corpo de enfermagem, a solicitação do kit básico da hipertermia maligna, preparo do dantrolene e outros fármacos a serem usados, assegura 2 acessos de calibre adequado e inicia o arrefecimento.¹⁴

Para que se tenha um tratamento eficaz para todos os casos de hipertermia é necessário uma padronização nos materiais necessários para a conduta, devido a isso há um esboço do que seria um kit básico de HM. Deve conter então, quantidade suficiente de dantrolene sódico (36 frascos), água estéril (2.000 ml), bicarbonato de sódio (250 ml), furosemida (10 ampolas), glicose

(100 ml), cloreto de cálcio (20 ml), insulina regular (1 frasco), manitol (1 frasco).¹¹

O tratamento da HM possui diversas etapas a serem respeitadas, e dentro delas se apresenta o uso do dantrolene sódico, o único medicamento específico para a hipertermia maligna. O dantrolene é um derivado lipossolúvel da hidantoína, foi produzido pela primeira vez em 1967 por Snyder e col., sendo primariamente testado por via oral e intravenosa.^{2,15}

O medicamento é um relaxante muscular que atua diretamente na liberação do cálcio no citoplasma muscular, possui ação bloqueadora sobre os receptores RyRs, mais especificamente nos RyR1 e RyR3, reduzindo então a ativação e sensibilidade dos canais de cálcio. Devido a sua seletividade para canais de músculo esquelético, o dantrolene não possui efeitos significativos nos músculos liso e cardíaco, portanto não apresenta efeito inotrópico negativo no coração.^{2,15}

A apresentação do dantrolene se dá conjugada ao manitol e hidróxido de sódio, o frasco de 70 ml contém 20 mg de dantrolene sódico e 3 g de manitol e hidróxido de sódio, deve se diluir para 60 ml de água estéril, o produto final será aplicado de acordo com o peso e em bolus.¹⁵

A literatura nos indica apenas o uso terapêutico do dantrolene, sendo contraindicado seu uso profilático, devido aos possíveis efeitos colaterais⁴. Quando se trata de efeitos colaterais é preciso citar três médicos que os descreveram em 2014 e 2017, Schneiderbanger D., Dagestad A. e Hermann M.. Dentro dos efeitos possíveis temos fraqueza muscular transitória, flebite local, problemas respiratórios prolongados, necrose tecidual, náusea, vômitos, cefaléia, tontura, dor, eritema e edema. Devido a essa gama de efeitos colaterais possíveis, sendo alguns deles de gravidade elevada fica vedada o uso do dantrolene profilático.¹²

O passo a passo da conduta da HM deve ser seguido para uma boa resolução do quadro, se todo o caminho for respeitado tanto nos itens, quanto no tempo certo, pode haver redução da morbimortalidade do paciente até 70%. O tratamento se divide em três fases, sendo todas de vital importância, e são fase aguda, tardia e prevenção.⁴

A fase aguda se inicia logo que após a identificação da crise de HM, as medidas primárias devem ser a suspensão dos anestésicos desencadeantes, a hiperventilação com O₂ a 100%, administração de dantrolene sódico (2,5 mg/kg EV em bolus, até resolução do quadro), bicarbonato de sódio EV (de acordo com bicarbonato sérico), resfriamento ativo do paciente (lavagem gástrica, vesical, retal e de cavidades, uso de colchão hipotérmico e gelo na superfície corporal) até temperaturas entre 38,5 a 38 °C, controlar possíveis arritmias, correção do potássio e manutenção da diurese superior a 2 ml/kg/hora. Além disso, sendo necessária a continuação da anestesia até a estabilização do paciente utilizaremos opióides venosos, sedativos e relaxantes musculares não despolarizantes.^{4,12}

A fase tardia se inicia após controle da crise e deve objetivar a manutenção do paciente vide risco de recidiva, deve se então solicitar vaga em CTI, uso de dantrolene de manutenção (1 mg/kg de 6 em 6 horas durante 48 horas), avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais a cada 6 horas (temperatura, gasometria, hemograma, CPK, sódio, potássio, cálcio, coagulograma e função renal) e orientação ao paciente e familiares a respeito da hipertermia maligna.⁴

Com a completa resolução do quadro é necessário que se tome medidas para que reduzam as chances de uma nova crise, explicar ao paciente e ao familiares a importância do teste de

contratura muscular ao halotano e cafeína e em próximas experiências anestésicas evitar agentes desencadeantes, monitorar temperatura central e capnografia, garantir a presença do dantrolene sódico e observação pós-anestésica de pelo menos 3 horas.⁴

O tempo é de extrema importância no tratamento da hipertermia maligna, a partir da abertura da crise, deve se iniciar o tratamento em uma janela de três a sete minutos, ao prolongar esse intervalo as taxas de morbimortalidade só irão aumentar, sendo descrito na literatura um aumento de letalidade a cada 30 minutos sem tratamento. Em estudos se evidenciaram grande risco a vida a partir de 180 minutos sem o uso do dantrolene.^{4,12}

Tabela 3. Prognóstico em relação ao tempo nas crises de HM.
Relação entre o prognóstico e tempo desde a exposição ao agente desencadeante e o início do tratamento com dantrolene.

Tempo decorrido da indução (minutos)	Mortes	Sobreviventes
0-29	0	9
30-59	0	7
60-119	0	12
120-179	2	4
>180	8	7

Fonte: Do Amaral ⁴.

Além disso, é válido ressaltar algumas complicações e seus tratamentos específicos que podem ser concomitantes e fatais. O paciente poderá estar em estado acidótico, sendo necessário o uso da hiperventilação e do bicarbonato (1-2 mEq/kg ev). As arritmias devem ser tratadas com lidocaína, amiodarona ou procainamida, em casos refratários deve se suspeitar de hiperpotassemia, que deverá ser corrigida com hiperventilação, correção da acidose, cloreto de cálcio e insulina regular.¹¹

Em casos que pacientes susceptíveis a HM necessitem de um novo procedimento cirúrgico, deve-se seguir uma regra de conduta para que haja a prevenção de um novo caso. Deve haver harmonia entre os setores do laboratório, farmácia e a equipe do CTI, caso tenha necessidade. O anestesista deve ter conhecimento para reconhecimento e condução de uma possível crise. Deve-se fazer controle da CPK basal e se possível dar preferência aos anestésicos locais, por apresentarem menos riscos.

CONCLUSÃO

Fica evidenciado pelos resultados que a hipertermia maligna é uma condição de extrema importância para o meio anestésico. Sua pouca especificidade do quadro clínico, e sua alta taxa de letalidade frente a uma conduta retardada e equivocada, nos mostram toda a sua relevância.

Pode-se concluir que há em território nacional um satisfatório nível de conhecimento sobre diversas áreas da doença. Porém ficou explícito no que tange aspectos diagnósticos e farmacológicos ainda há certa imprecisão no país. Sendo necessário que haja reforço sobre tal tema.

Entretanto, fica evidente todo o avanço científico quando o assunto é conduta, temos hoje um organograma simples e direto sobre como deve ser feita a condução de todas as crises, seja no momento de sua apresentação, na manutenção do paciente e os aconselhamentos necessários, para que se evitem novos episódios.

REFERÊNCIAS

1. Ojeda GD. Hipertermia maligna. Aspectos históricos. Rev Chil Anest. 2017;46(1):19-24. doi: 10.25237/revchilanestv46n01.04
2. Correia ACC, Silva PCB, Silava BA. Hipertermia maligna: aspectos moleculares y clínicos. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2012;62(6):828-37. doi: 10.1590/S0034-70942012000600007
3. Wong A. Hipertermia e Drogas no Brasil: Ceatox. Revista Neurociencias, 2005;13: 21.
4. Do Amaral JLG. Hipertermia Maligna Anestésica. Revista Neurociencias, 2005;13:39-46.
5. Silva HCA, Ferreira G, Rodrigues G, dos Santos JM, Andrade PV, Hortense A, Perez MV. Perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular no Brasil. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2019;69:152-9. doi: 10.1016/j.bjane.2018.09.009
6. Costa WP. Hipertermia maligna: revisando aspectos importantes. Revista Médica de Minas Gerais. 2017;27(Supl. 2):69-76.
7. Pastó CL, Casals CP, Llop TJM. Dantroleno intravenoso en hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno: Protocolo de utilización. Farm Hosp. 1995;19(2):95-8. 1
8. Ferreira AT. Fisiologia da contração muscular. Revista Neurociências. 2005;13:60-2. doi:doi:10.34024/rnc.2005.v13.8813 fatcat:3d4rdiuv4fb6zcgfy7dx6axei
9. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA, Marchiori PE, Scaffana M, Tsanaclis MC. Susceptibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neurolépticos. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2000;58:713-9. doi: 10.1590/S0004-282X2000000400018
10. Simões CM, Koishi GN, Rozatti M, do Amaral JLG. Estamos preparados para diagnosticar e conduzir um episódio de hipertermia maligna?. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2003;53: 248-57. doi: 10.1590/S0034-70942003000200012
11. Penna HMP, Bersot CDA, Detoni PB. Hipertermia maligna: conduta no paciente de risco, reconhecimento e manejo perante uma crise. Educação Continuada em Anestesiologia 206; Cap. 3:38-47.
12. Miranda TS, Silveira DM, Pereira ADA, Rocha AKT. Manejo e identificação de pacientes suscetíveis à hipertermia maligna: uma revisão bibliográfica. Revista Eletrônica Acervo Científico. 2021;2:e4751. doi:10.25248/reac.e4751.2021
13. Almeida CS. Estudo do perfil do atendimento telefônico (hotline) para hipertermia maligna. Tese (Mestrado)-Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cirurgia Cardiovascular. 2011. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/63749/Tese%20HM.pdf>

14. Moreira S, Costa-Martins I, Gordillo I. Hipertermia Maligna–Protocolo de atuação do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 2020;29(4): 205-13. doi: <https://www.rcaap.pt/detail.jsp?id=oai:ojs.revistas.rcaap.pt:article/2004>
15. Da Cunha LBP. Anestesia para suscetíveis à Hipertermia Maligna. *Revista Neurociencias*, 2005;13:79. doi: 10.34024/rnc.2005.v13.10395
16. Escobar DJ. Hipertermia maligna. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 2011;22(3):310-5. doi: 10.1016/S0716-8640(11)70431-X

O IMPACTO DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE OS TRANSPLANTES DE CÓRNEA

THE IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON CORNEAL TRANSPLANTATIONS

Luana B. Marcolan ¹; Luis Roberto B. Melo ²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – luanamarcolan@hotmail.com

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

RESUMO

Introdução: As doenças da córnea são responsáveis por 5% dos casos de cegueira reversível no mundo, sendo a terceira principal causa mundial de cegueira. O transplante de córnea continua sendo o único método de restaurar a visão em olhos com descompensação corneana em estágio terminal, correspondendo ao tipo de transplante mais frequentemente realizado mundialmente e possuindo altas taxas de sucesso. Entretanto, existe um risco de transmissão de doenças infecciosas durante a ceratoplastia, de modo que o súbito surgimento do SARS-CoV-2 causou um impacto devastador na realização dos transplantes de córnea. **Objetivos:** Analisar a situação dos transplantes de córnea durante a pandemia da COVID-19 no Brasil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura. **Resultados:** Com o surgimento do SARS-CoV-2, houve uma queda de 85,7% nas doações de córneas do primeiro para o terceiro bimestre de 2020 no Brasil. Estima-se que, com as medidas de restrições preventivas impostas, cerca de 7.932 córneas foram impedidas de serem obtidas e, assim, cerca de 4.205 transplantes não puderam ser realizados. A consequência foi o aumento de 14,7% no número de pacientes aguardando transplante de córnea. **Conclusão:** Foi demonstrado importante impacto nas doações e nos transplantes de córnea no Brasil com o início da pandemia da COVID-19, devido, principalmente, às restrições impostas pelo Ministério da Saúde em relação às doações de córneas, o que ocasionou enorme queda na disponibilidade de córneas nos Bancos de Olhos e, conseqüentemente, na realização de transplantes.

Descritores: transplante de córnea; COVID-19; pandemia; banco de olhos; Brasil; córnea.

ABSTRACT

Introduction: Corneal diseases are responsible for 5% of cases of reversible blindness in the world, being the third leading cause of blindness worldwide. Corneal transplantation remains the only method of restoring vision in eyes with end-stage corneal decompensation, corresponding to the most frequently performed type of transplantation worldwide and having high success rates. However, there is a risk of transmitting infectious diseases during keratoplasty, so the sudden emergence of SARS-CoV-2 has had a devastating impact on performing corneal transplants. **Aims:** To analyze the situation of corneal transplants during the COVID-19 pandemic in Brazil. **Methods:** This is a literature review. **Results:** With the emergence of SARS-CoV-2, there was an 85.7% drop in corneal donations from the first to the third quarter of 2020 in Brazil. It is estimated that, with

the preventive restrictions measures imposed, around 7,932 corneas were prevented from being obtained and, therefore, around 4,205 transplants could not be performed. The consequence was a 14.7% increase in the number of patients awaiting corneal transplants. **Conclusions:** An important impact on corneal donations and transplants was demonstrated in Brazil with the onset of the COVID-19 pandemic, mainly due to the restrictions imposed by the Ministry of Health in relation to corneal donations, which caused a huge drop in the availability of corneas in the Eye Banks and, consequently, in performing transplants.

Keywords: cornea transplant; COVID-19; pandemic; eye bank; Brazil; cornea.

INTRODUÇÃO

As doenças da córnea são responsáveis por cerca de 5% dos casos de cegueira reversível em todo o mundo, sendo a terceira principal causa mundial de cegueira, atrás apenas da catarata e do glaucoma^{1,3}. Para muitos distúrbios corneanos, o transplante de córnea pode ser o tratamento de primeira escolha, visando, principalmente, restaurar a transparência da córnea^{1,2}. Esse procedimento restaura a visão do paciente quando a deficiência visual causada por determinada doença corneana se torna muito grave³. Estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas com cegueira da córnea bilateral, quase 80% de todos os casos de cegueira da córnea, são evitáveis e reversíveis por meio do transplante⁴.

O transplante de córnea é considerado o tipo de transplante mais frequente e mais bem-sucedido em todo o mundo. Isso ocorre devido ao “privilégio imunológico” da córnea, por ser desprovida de vascularização¹⁰. Essa característica avascular da córnea minimiza o risco de rejeição do enxerto, de modo que esse procedimento possui uma taxa de sucesso muito alta, estimada entre 69 a 95%^{3,4,5}. Entretanto, como na maioria dos transplantes de órgãos sólidos, o risco de transmissão de doenças infecciosas e vírus é um aspecto importante a ser pensado, pois a contaminação da córnea transplante pode afetar os receptores ou aqueles que manipulam o tecido do doador. Assim, o rápido surgimento de um novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) levou a um impacto devastador no transplante de córnea em todo o mundo, em meio às incertezas da transmissibilidade do vírus da COVID-19 pela córnea⁵.

Desde o seu surgimento em Wuhan, na China, foi relatado que o SARS-CoV-2 causa conjuntivite e pode ser detectado em lágrimas ou secreções conjuntivais⁵. Além disso, foi também certificado que os olhos representam uma via de contaminação para o COVID-19, uma vez que as células da córnea apresentam relativa expressão do receptor ACE-2, componente celular utilizado pelo vírus para infectar as células corporais⁸. Dessa forma, a constatação do potencial do SARS-CoV-2 de afetar a superfície ocular provocou implicações imediatas para os bancos de olhos em todo o mundo⁵. No Brasil, após a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar a pandemia de COVID-19, em 11/03/2020, os bancos de olhos passaram a restringir ou mesmo suspender as atividades relacionadas a transplantes de córnea como medida de segurança⁶.

Assim, com a implementação de novas restrições de doadores durante a pandemia da COVID-19, as operações dos bancos de olhos foram significativamente afetadas⁷. Desde o início

da pandemia, a Associação Panamericana de Bancos de Olhos (APABO) acompanhou de perto a queda maciça de doações, as dificuldades enfrentadas pelos bancos de olhos, o impacto negativo nos receptores e as preocupações da comunidade oftalmológica quanto ao pronto atendimento e tratamento dos pacientes, o que permitiu uma boa análise do impacto da pandemia da COVID-19 sobre os transplantes de córnea no Brasil ⁶.

OBJETIVO

Dimensionar e avaliar o impacto da pandemia da COVID-19 nas doações de córneas e na realização dos transplantes de córnea no Brasil.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática de literatura nas bases de dados do PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como descritores foram utilizados “transplante de córnea”, “COVID-19”, “pandemia”, “banco de olhos”, “Brasil”. Foram analisados artigos entre os anos de 2016 e 2022, nos idiomas Português e Inglês, sendo 20 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, o transplante de córnea é considerado o tipo de transplante mais frequente e mais bem-sucedido em todo o mundo e pode ser o tratamento de primeira escolha de diversas doenças corneanas, visando, principalmente, restaurar a transparência da córnea ^{1,2,10}. Entretanto, a transmissão de doenças virais é a principal preocupação no que se refere à realização do transplante de córneas, o que fez com que o surgimento do novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) impactasse drasticamente a realização desse procedimento em todo o mundo ^{5,14}.

Dessa forma, uma questão significativa proveniente da pandemia da COVID-19 é a interação inevitável do pool de doadores de córnea com o surgimento do SARS-CoV-2.

Transplante de Córnea

A córnea é um tecido que se localiza na superfície ocular e possui função de barreira entre o meio intraocular e o ambiente, cuja característica de transparência se faz fundamental para a visão. É uma estrutura esférica e avascular, que constitui a parte mais anterior do globo ocular e mede de 11 a 12 milímetros na horizontal e de 9 a 11 milímetros na vertical ^{11,14}.

Muitas das alterações corneanas que levam à diminuição da acuidade visual podem ser clinicamente tratadas por óculos ou lentes de contato. No entanto, em alguns casos em que o dano à córnea como meio óptico é mais intenso, há a necessidade de substituir o tecido degenerado, opacificado ou irregular, sendo necessário o transplante da córnea ¹⁴. Anormalidades endoteliais e

ceratocone representam as principais indicações para transplante de córnea ².

O transplante de córnea representa a forma mais antiga, comum e bem-sucedida de transplante de tecidos em todo o mundo ¹². O extraordinário sucesso dos transplantes de córnea está relacionado ao seu privilégio imunológico ⁴. Tecidos imunoprivilegiados são tecidos estranhos que possuem sobrevivência estendida quando colocados em locais convencionais do corpo, enquanto tecidos não privilegiados são rejeitados agudamente em locais convencionais. A córnea possui privilégio imunológico pois o olho desenvolveu um mecanismo de inflamação auto-regulada para preservar a função do olho. Em resposta às ameaças à visão, o olho possui fatores imunomoduladores solúveis e de superfície celular que agem dentro do olho para suprimir células e moléculas que medeiam a inflamação. Esse meio intraocular é chamado de microambiente imunossupressor ¹⁰. Dessa forma, pelo fato de a córnea ser um tecido caracterizado pelo privilégio imunológico, o risco de rejeição existente no receptor após o transplante é menor, se comparado a outros transplantes ⁴.

COVID-19

O novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), patógeno causador do COVID-19, surgiu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, quando diversos pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida foram internados na cidade chinesa. Desde então, o vírus se espalhou muito rapidamente e, em 11 de março de 2020, a OMS declarou o SARSCoV-2 como uma pandemia, com casos confirmados em 114 países ¹⁵.

Dentre as manifestações clínicas da doença, as principais são as respiratórias, compatíveis com o quadro de pneumonia. Assim, os sintomas mais comuns incluem febre, tosse e dispneia ¹⁶. Entretanto, manifestações em outros sistemas também foram relatadas, como: (1) alterações do paladar e distúrbios olfativos, documentados durante o curso inicial da doença; (2) sintomas gastrintestinais, como diarreia; (3) manifestações cutâneas, como erupções cutâneas eritematosas e urticária; (4) envolvimento do sistema cardiovascular, com ocorrência de eventos tromboembólicos venosos, especialmente por embolias pulmonares; (5) manifestações neurológicas, como cefaleia, tontura e doença cerebrovascular aguda; e (6) o envolvimento oftalmológico, que, apesar de pouco frequentz, foi documentado principalmente como dor ocular, vermelhidão e conjuntivite folicular ¹⁵.

Uma série de casos de 38 pacientes positivos para COVID-19 na província de Hubei, na China, mostrou que 12 dos 38 pacientes apresentaram manifestações oculares consistentes com conjuntivite (sinais de hiperemia conjuntival, quemose, epífora e aumento de secreções) durante a hospitalização, que ocorreram predominantemente em pacientes com doença sistêmica grave. Onze dos 12 pacientes com sintomas oculares apresentaram evidência positiva de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) de vírus na nasofaringe. Destes 11, 2 tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 em RT-PCR de swabs conjuntivais e nasofaríngeos. Entretanto, nesses pacientes, apenas 1 apresentou epífora como primeiro sintoma de COVID-19, de modo que a injeção e irritação conjuntival podem ser sintomas secundários dos esquemas ventilatórios usados nesses pacientes ^{17,18}.

Dessa forma, embora o COVID-19 seja de longe dominado pela sintomatologia pulmonar,

existem relatos de sintomas oculares coincidentes. Esse fato afetou o curso dos procedimentos oftalmológicos, incluindo dos transplantes de córnea, uma vez que há risco potencial de presença de vírus nas lágrimas ^{4,17}.

Presença do SARS-CoV-2 em Tecidos Oculares

Estudos indicando o potencial do SARS-CoV-2 afetar o filme lacrimal, embora com baixa frequência, produziram implicações preocupantes para a doação de tecido da córnea. Isso porque, como dito anteriormente, apesar sintomatologia do COVID-19 ser predominantemente pulmonar, existem relatos de sintomas oculares coincidentes ¹⁷.

Embora a presença de partículas SARS-CoV-2 nos tecidos oculares mais profundos permaneça especulativo e teórico, é importante considerar o mecanismo pelo qual esse fenômeno possa ocorrer, dadas as suas implicações para a doação de tecido da córnea. A entrada do SARS-CoV-2 em uma célula hospedeira depende da interação entre a proteína do pico do envelope viral (S) e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula hospedeira. A função da ECA2 é de converter angiotensina II, gerada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), em angiotensina, participando do sistema renina-angiotensina (SRA), responsável por modular o tônus vascular e a pressão arterial sistêmica. Em humanos, o ECA2 é fortemente expresso no trato gastrointestinal, coração, rins e células alveolares tipo II dos pulmões, explicando o efeito clínico predominante da doença de COVID-19 nesses sistemas. No entanto, a presença de um sistema renina-angiotensina ocular de ação local é bem descrita, e a expressão da ECA2 em uma variedade de tecidos oculares (humor aquoso, retina, conjuntiva e córnea) pode produzir uma via pela qual o SARS-CoV-2 é abrigado nesses tecidos e pode não permanecer confinado ao filme lacrimal ¹⁷.

Zhou et al e Roehrich et al demonstraram a presença de ECA2 no epitélio e endotélio da córnea. A expressão era forte em ambas as camadas ¹⁹.

Parte da literatura disponível afirma a indisponibilidade de estudos baseados em evidências suficientes que comprovem a disponibilidade de vírus na córnea ou lágrima de pacientes afetados por COVID ⁴. Entretanto, a presença potencial de SARS-CoV-2 no filme lacrimal e/ou conjuntiva certamente tem implicações para receptores de transplante de córneas afetadas por COVID-19 devido ao potencial de transmissão ocular ¹⁷.

Infeciosidade pelo Tecido Doador

Sawant et al examinaram as córneas de potenciais doadores quanto à presença de SARS-CoV-2. Os doadores foram divididos em 3 grupos: (1) os que foram testados positivos para SARS-CoV-2; (2) aqueles que apresentavam sinais ou sintomas compatíveis com COVID-19; e (3) aqueles que apenas tiveram contato próximo com uma pessoa com resultado positivo para SARS-CoV-2. Nesse estudo, foi constatado que apenas as córneas nos primeiros 2 grupos tiveram resultados de teste positivos; no terceiro grupo, todos os participantes tiveram resultados de teste negativos. Além disso, em todos os participantes a carga viral de tecido do doador positivo foi baixa e, portanto, a infeciosidade era improvável ¹⁹.

Entre março e maio de 2020 foi realizado um estudo envolvendo 30 pacientes que haviam realizado transplante de córnea, dos quais apenas 2 eram urgentes por apresentarem perfuração corneana após infecção bacteriana grave. O estudo foi realizado avaliando os pacientes e os

profissionais de saúde em 5 momentos: na admissão dos pacientes no hospital, durante a cirurgia, no dia seguinte à cirurgia e aos 7 e 30 dias após a cirurgia. Nesse estudo, a mesma equipe cirúrgica oftalmológica esteve envolvida em todas as cirurgias e a idade média dos pacientes era de 59,4 anos. Dentre as indicações para enxerto, foram descritas: 12 casos por distrofia endotelial de Fuchs; 5 casos por retransplante; 5 casos por ceratocone; 3 casos por cicatrizes corneanas pós-infecciosas; 3 casos pós-traumático ou pós-leucoma de vitrectomia; e 2 casos de perfuração. Os pacientes agendados foram planejados para serem avaliados seis vezes e, em caso de resultado positivo para COVID-19 em alguma das avaliações, eram reagendados. Além disso, até mesmo os pacientes urgentes foram testados ao chegar na via restrita COVID-19 hospitalar. O resultado desse estudo foi que todos os pacientes e profissionais de saúde da sala de cirurgia e unidade oftalmológica não apresentaram sintomas e tiveram resultado negativo na avaliação de fatores de risco para exposição ou SARS- Infecção por CoV-2 ⁹. Ou seja, corroborou para a ideia de que a infecciosidade a partir do tecido doador é pouco provável, especialmente se realizada testagem de rotina, de forma correta, para a COVID-19.

A retirada de córneas de doadores não constitui, por si só, fator de risco de exposição ao SARS-CoV-2 para os profissionais de saúde envolvidos, se a utilização dos equipamentos de proteção individual (EPI) estiverem sendo realizadas de forma correta. Da mesma forma, o risco de transmissão viral aos receptores parece ser insignificante, de acordo com os critérios utilizados para a triagem da elegibilidade do doador de córnea ⁹.

Dessa forma, não há evidências de que vírus da COVID-19 possa ser transmitidos por transplante de tecidos ou células humanas e, portanto, medidas nesta resposta são preventivas, porém importantes, visto que a doença culminou na morte de milhares de indivíduos.

Medidas Preventivas e Consequências nos Bancos de Olhos

No início da pandemia, com pouco conhecimento a respeito da nova doença que estava surgindo, as associações de bancos de olhos em todo o mundo implementaram rapidamente novas recomendações de triagem para reduzir o risco ainda desconhecido de transmissão doador-receptor durante o transplante de córnea ²⁰. Os bancos de olhos em diversos países seguiram as diretrizes recomendadas pela Associação de Bancos de Olhos da América (EBAA) e pela Aliança Global de Associações de Bancos de Olhos (GAEBA) ^{7,20}.

É importante ressaltar que antes mesmo da pandemia a EBAA realizava exclusão de córneas de doadores afetados por diversas infecções virais, como HIV tipos 1 e 2, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus herpes simplex (HSV), vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-1, HTLV -2, raiva, oeste do Nilo, vaccinia, zika e doença do vírus Ebola (EVD) ¹⁷. Isso é importante pois a transmissão de doenças virais é a principal preocupação no que se refere à realização do transplante de córneas, uma vez que a ceratoplastia foi o primeiro transplante no qual se pôde provar a transmissão viral do doador para o receptor ¹⁴. Dessa forma, qualquer outro agente transmissível que possa ser transmitido pelo tecido ocular ou representar um risco para receptores e manipuladores de tecidos deve também ser excluído, especialmente se possuir potencial de alta prevalência no grupo de doadores ¹⁷. Assim, tendo em vista uma pandemia de origem viral, torna-se claro que as medidas de precaução tomadas, em meio ao medo e incerteza da

contaminação das córneas, afetou diretamente a disponibilidade de córneas nos bancos de olhos.

Nesse cenário, as ceratoplastias eletivas, mesmo apresentando baixo risco de contaminação por meio do tecido estromal da córnea, foram suspensas, assim como outros procedimentos oftalmológicos não urgentes⁸. De início, as recomendações incluíam rejeitar os doadores oculares com diagnóstico de COVID-19, presença de sinais e sintomas de COVID-19, histórico de contato próximo com caso confirmado de COVID-19 ou qualquer histórico de viagem para áreas endêmicas. Com tantas incógnitas, as recomendações foram extremamente conservadoras, resultando em atrasos significativos de doadores^{7,20}. Entretanto, à medida os serviços de saúde começaram a ser restaurados, reiniciar os programas de transplante de forma cautelosa se tornou uma realidade. Foram recomendados, então, critérios de triagem para recuperações de córneas, proteções para técnicos de bancos de olhos com equipamentos de proteção individual (EPI) completos e proteção ocular, além do teste rotineiro de receptores de PCR, se disponível⁵.

No Brasil, dentre as diversas restrições impostas durante a pandemia, a que mais afetou as doações de córneas foi a recomendação pelo Ministério da Saúde, em 25/03/2022, de suspender: (1) a busca e retirada de tecidos oculares de doadores em parada cardiorrespiratória (PCR); (2) consultas ambulatoriais pré-transplante para pessoas já inscritas em lista de espera; e (3) cirurgias eletivas. Dessa forma, apenas doadores em morte encefálica (com um teste de RT-PCR negativo), consultas ambulatoriais de novos casos e transplantes de córnea de emergência foram permitidos. Em 22/04/2020, foi reforçado que só seriam permitidos doadores sem características clínicas ou epidemiológicas de COVID-19 validadas por teste RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 com uma amostra coletada 24 horas antes das remoções da córnea. Essas recomendações vigoraram por quase seis meses (até 18/09/2020) quando foi permitido o retorno das cirurgias eletivas (com medidas protetivas específicas) e a retomada das recuperações de córneas de doadores em parada cardiorrespiratória. Também definiu o teste RT-PCR como opcional⁶.

Entretanto, essas normas impostas pelo Ministério da Saúde no Brasil não consideraram as particularidades dos tecidos da córnea, as publicações científicas sobre SARS-Cov-2 e a córnea e as recomendações das associações internacionais de bancos de olhos, reunidas na GAEBBA, que especificou critérios rígidos de triagem para recuperações de córneas, sem impor restrições às condições de morte dos doadores. Assim, com as restrições descritas, houve uma queda de 85,7% nas doações de córneas do primeiro para o terceiro bimestre de 2020 no Brasil⁶.

Um estudo realizado no primeiro semestre de 2020, no Ceará, demonstrou que todos os tipos de transplante foram afetados com o surgimento da pandemia, especialmente os programas de transplante de rim, coração e córnea. Os transplantes de córnea caíram consideravelmente, com 190 (91%) procedimentos realizados no primeiro trimestre de 2020, antes da pandemia, e apenas 19 (9%) no segundo trimestre. O Ceará foi o primeiro estado a implementar a testagem de potenciais doadores, de modo que entre março e junho de 2020, 23% dos potenciais doadores notificados no estado testaram positivo para SARS-CoV-2, o que contribuiu para elevar o índice de contraindicação médica em relação à doação de órgãos^{19,21}.

Em outro estudo, analisando 37 bancos de olhos, foi constatado que os índices alcançados nos primeiros oito meses de 2020 foram 57% menores em relação aos que poderiam ter sido alcançados

sem a interferência da pandemia de COVID-19. Estima-se os 37 bancos de olhos estudados foram impedidos de obter cerca de 7.932 córneas e, assim, cerca de 4.205 transplantes não puderam ser realizados. A consequência é o aumento de 14,7% no número de pacientes aguardando transplante de córnea, segundo dados do sistema nacional de transplantes (SNT) (12.205 pacientes em lista de espera em 31/01/2020 e 14.000 pacientes em 31/08/2020), que são números provavelmente subnotificados devido às restrições impostas pela pandemia (distanciamento social, limitação de consultas e atendimento, redução de doações e transplantes, entre outros) ⁶.

CONCLUSÃO

Por ser muito recente, podemos concluir que ainda não há consenso sobre a presença do SARS-CoV-2 na córnea. Entretanto, apesar da transmissão a partir do transplante parecer ser muito baixa, essa possibilidade não pôde ser totalmente excluída durante a pandemia, visto a gravidade desta sobre a população mundial. Essa incerteza, em meio ao cenário pandêmico, impactou gravemente os bancos de olhos no Brasil e no mundo, pois, por via das dúvidas, as recomendações dos governos eram as mais conservadoras possíveis, suspendendo, de início, até a coleta de córneas potencialmente doadoras. Dessa forma, essa suspensão impediu que muitos pacientes pudessem ter sua visão restaurada, aumentando a lista de pessoas esperando por transplante.

É importante explicitar que o impacto da pandemia ainda perdura, apesar de, após a vacinação em massa da população, os casos de COVID-19 terem diminuído drasticamente. Dados apresentados pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) apontam que, em 2020, este tipo de cirurgia caiu praticamente pela metade. Naquele ano, o Brasil registrou 7,1 mil transplantes de córnea, enquanto, em 2019, foram registrados 14,9 mil transplantes. Já em 2021, os dados indicam que o procedimento continuou 16% abaixo do período pré-pandemia, com 12,7 mil brasileiros transplantados. Assim, com o número de captações e transplantes em queda, a instituição informa que a fila de espera para o transplante cresceu 80%. No final de 2019, eram 10,7 mil inscritos, enquanto em dezembro de 2021 o número de pessoas à espera do transplante cresceu para 18,8 mil.

Desse modo, é comprovado o quanto os pacientes que aguardam na fila de transplante foram afetados com as medidas governamentais impostas. Além disso, faz-se necessário reafirmar que, embora os estudos sejam preliminares, tudo indica que o risco de insucesso nos transplantes de córnea pela contaminação do SARS-Cov-2 é praticamente nulo.

Assim, conclui-se que a experiência vivenciada desde 2020, com o surgimento da pandemia, pôde preparar o mundo para caso uma situação parecida venha a acontecer. Neste caso, é importante que as instituições forneçam suporte para manter as atividades de doação, captação de órgãos e tecidos e transplantes, visto que o impacto das medidas preventivas conservadoras foi muito prejudicial para a população que aguardava na lista de espera para transplante.

REFERÊNCIAS

1. AlmeidaHG,HidaRY,Kara-JuniorN.Trendsincornealtransplantationfrom2001to2016inBrazil.

- Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [Internet]. 2018 Oct 8;81:529–38. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/JX5kgbXxqFT8p53Q39NZXdz/?stop=next&lang=en&format=html>
2. Sarlo RA, Vargas ER de. Project of Cornea Donation in Rio de Janeiro: Analysis of the Implementation of an Organization Innovation Practice. *Transplantation Proceedings*. 2019 Jul;51(6):1661–6.
 3. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmology*. 2016 Feb 1;134(2):167.
 4. Pandey AK, Mudgil N, Wadgave Y, Mishra SS. Corneal transplantation during COVID-19 pandemic: need for special considerations—A live review. *AIMS Public Health*. 2021;8(2):186–95.
 5. Ang M, Moriyama A, Colby K, Sutton G, Liang L, Sharma N, et al. Corneal transplantation in the aftermath of the COVID-19 pandemic: an international perspective. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Jul 30;bjophthalmol-2020-317013.
 6. Garcia AMG, Sousa LB de, Shiguematsu AI. Impacts of COVID-19 pandemic and public policies on corneal transplantations in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2023;86(6).
 7. Ballouz D, Sawant OB, Hurlbert S, Titus MS, Majmudar PA, Kumar A, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Keratoplasty and Corneal Eye Banking. *Cornea* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Dec 4];40(8):1018–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34029240/>
 8. Cunha CEX da, Silva ST de C e, Ribeiro MVMR, Barbosa FT. Impacto da pandemia da COVID-19 sobre transplantes de córnea. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2022;81.
 9. Franch A, Fasolo A, Carraro P, Favarato M, Birattari F, Leon PE, et al. Corneal transplantation during the COVID-19 pandemic: An operational guide. *European Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2021 Mar 27 [cited 2022 Dec 4];32(2):11206721211006565. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775164/>
 10. Hori J, Yamaguchi T, Keino H, Hamrah P, Maruyama K. Immune privilege in corneal transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019 Sep;72:100758.
 11. Tandon R, Singh R, Gupta N, Vanathi M. Corneal transplantation in the modern era. *Indian Journal of Medical Research* [Internet]. 2019;150(1):7. Available from: http://www.ijmr.org.in/temp/IndianJMedRes15017-5918131_162621.pdf
 12. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *The Yale Journal of Biology and Medicine* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Dec 4];91(1):13–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599653/>
 13. Aiello F, Genzano Besso F, Pocobelli G, Gallo Afflitto G, Colabelli Gisoldi RAM, Nucci C, et al. Corneal transplant during COVID-19 pandemic: the Italian Eye Bank national report. *Cell and Tissue Banking* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 4];22(4):697–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028630/>
 14. Moreira H, Sousa LB, Sato EH, Faria MAR. Banco de Olhos, Transplante de córnea. *Série Oftalmologia Brasileira/Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

15. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina* [Internet]. 2021 Mar 1;29(1):20–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664170/>
16. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2020; Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jbpml.org.br/pdf/pt_v56a0049.pdf
17. Desautels JD, Moshirfar M, Martheswaran T, Shmunes KM, Ronquillo YC. Risks Posed to Corneal Transplant Recipients by COVID-19-Affected Donors. *Ophthalmology and Therapy*. 2020 May 6;
18. 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 Mar 31;
19. Casagrande M, Spitzer MS, Schultheiss M. Risk of SARS-CoV-2 Transmission via Corneal Transplant From Donors With COVID-19—Reply. *JAMA Ophthalmology*. 2021 Aug 1;139(8):923.
20. AlMutlak M, Li JY, Bin Helayel H, Fairaq R. The Future of Corneal Donation and Transplantation; Insights from Covid-19 Pandemic. *Cornea*. 2020 Aug 19; Publish Ahead of Print.
21. Araújo AYCC, Almeida ERB, Lima LKS, Freitas TVS, Pinto AGA. Declínio nas doações e transplantes de órgãos no Ceará durante a pandemia da COVID-19: estudo descritivo, abril a junho de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 22];30(1). Available from: <https://scielosp.org/pdf/ress/2021.v30n1/e2020754/pt>

CEFALEIA PÓS-RAQUIANESTESIA NA OBSTETRÍCIA: COMO PREVENIR?

POST-DURAL PUNCTURE HEADACHE IN OBSTETRICS: HOW TO PREVENT IT?

Priscila da S. Siqueira¹; Guilherme A. de B. C. de Alencar²

¹ *Docente do Curso de Medicina do UNIFESO;* ² *Professor do Curso de Medicina do UNIFESO*

RESUMO

Introdução: A raquianestesia constitui um método anestésico amplamente difundido no meio obstétrico, sendo a Cefaleia Pós-Punção Dural – ou cefaleia pós-raquianestesia- uma das principais consequências deste bloqueio espinal. Mesmo sendo descrita e estudada há muitos anos, ainda há diversos mitos acerca da prevenção deste tipo de cefalalgia. **Objetivos:** Entender as formas de prevenção da Cefaleia pós-raquianestesia contemplando a paciente com uma visão holística acerca do seu cuidado hospitalar. **Métodos:** Estudo de revisão de literatura baseado nos artigos pesquisados na base de dados MEDLINE (via PubMed). **Resultados:** Diversos fatores estão implicados no surgimento da cefaleia pós-punção dural, a se destacar a destreza técnica do anestesista, o material escolhido e as características fisiológicas do paciente. Ademais, a influência do decúbito parece ter importância somente como medida terapêutica. **Conclusão:** Devido a todas as implicações que esta afecção pode trazer para o bem estar materno e para o vínculo mãe-bebê no período puerperal, a equipe hospitalar designada para o cuidado deste binômio deve ser orientada a identificar os fatores de risco e as medidas de prevenção desta moléstia.

Descritores: Cefaleia pós-punção dural; raquianestesia; fatores de risco; prevenção; obstetrícia.

ABSTRACT

Introduction: Spinal Anesthesia is an anesthetic method widely used in obstetrics, and Post Dural Puncture Headache – or post-spinal anesthesia headache – is one of the main side effects of this spinal block. Although it has been described and studied for many years, there are still several myths about the prevention of this type of headache. **Aims:** To understand how to prevent post-spinal headache, offering the patient a holistic view of her hospital care. **Methods:** Literature review study based on articles searched in the MEDLINE database (via PubMed). **Discussion:** Several factors are involved in the onset of post-dural puncture headache, and the most important are: the anesthetist's technical dexterity, the chosen material and the patient's physiological characteristics. Furthermore, the influence of decubitus seems to be important only as a therapeutic measure. **Conclusion:** Due to all the implications that this condition can bring to the mother's well-being and to the mother-baby bond in the puerperal period, the hospital team

designated for the care of this binomial must be guided to identify the risk factors and the measures of prevention of this side effect.

Keywords: Post-Dural Puncture Headache; risk factors; Primary Prevention; Obstetrics.

INTRODUÇÃO

A cefaleia pós-raquianestesia (cefaleia pós-punção dural – CPPD) foi primeiramente descrita em 1898, quando um cirurgião alemão chamado Augusto Karl Gustav Bier injetou uma solução de cocaína a 5% na raque do paciente e, depois de 2 horas, observou vômitos e cefaleia. Após o acontecido, o médico resolveu realizar a técnica em si mesmo e em seu assistente, e ambos desenvolveram a “cefaleia pós-raqui”. Nesta experiência, o médico descreveu que a dor melhorava quando em posição supina e piorava com a posição ereta, tendo como conclusão que a dor seria causada pela perda de Líquido Cefalo-Raquidiano (LCR) no trajeto do orifício feito pela agulha de punção. Essa diminuição do LCR faria desvio caudal da massa cerebral e, por conseguinte, tração das estruturas meníngeas e dos vasos, causando a dor no sentido occipitofrontal.¹ Essa teoria, em concordância com a doutrina de Monro-Killie, que determina que o volume intracraniano deve-se manter constante, é a mais aceita até hoje.

Na população obstétrica, todavia, a anestesia espinal foi iniciada na Suíça, por uma obstetra que utilizou cocaína pela via subaracnóidea para avaliar a diminuição da dor no período expulsivo, período este que se inicia com a dilatação máxima do colo uterino e encerra com a expulsão fetal.¹ Assim, tanto nos partos eletivos selecionados, quanto nas emergências obstétricas em que a via de parto é a cesariana devido ao rápido manejo pela equipe médica, há necessidade de decidir a melhor forma de anestésias essas pacientes. Dessa forma, os bloqueios neuroaxiais são a primeira escolha em detrimento a Anestesia Geral (AG), e isso se deve a diversos fatores, como a associação da raquianestesia com baixos índices de morbimortalidade materna, quando comparada a AG.² No entanto, a punção líquórica pode ser sucedida por algumas complicações, como dor local, infecções, hemorragias e cefaleia pós-punção dural (CPPD), que é a complicação mais comum.

Neste grupo, existe ainda um elevado risco para o desenvolvimento de CPPD, devido à influência da idade mais jovem, predileção pelo sexo feminino, e da maior difusão da anestesia raquidiana em obstetrícia. Além desses fatores, a história prévia da mulher com cefaleia pós-punção, a orientação do bisel utilizado, tipo de agulha, calibre, quantas tentativas foram feitas até a punção efetiva, e a expertise do anestesista demonstraram suma importância na incidência de cefaleia pós-punção da dura-máter¹, sendo esta iatrogenia um grande fator de prolongamento da internação hospitalar, além de interferir ativamente na criação do vínculo mãe-recém nascido.³

Ainda que a cefaleia pós-raqui tenha sido escrita há mais de um século, há muitos mitos acerca da prevenção desta complicação tão temida pelas pacientes e pela equipe hospitalar que está responsável pelos cuidados da mulher recém-operada. Um dos maiores exemplos ainda admitidos nas maternidades é a tradicional medida de manter a paciente por 24 horas em posição supina e sem travesseiro após o procedimento, que não demonstra ser eficiente na prevenção da CPPD,

embora possa atrasar o aparecimento dos sintomas. A permanência no leito por 4, 12 ou 24 horas no pós-operatório não demonstrou nenhuma relação com a incidência de cefaléia, mesmo em pacientes obstétricas.⁴ Entretanto, se a cefaléia se instala, a paciente se sentirá aliviada e desta forma mais confortável se permanecer em decúbito horizontal. Assim, somente após o surgimento da dor é que a permanência no leito seria indicada para aliviar esse sintoma, sendo uma conduta terapêutica, e não preventiva.⁵

OBJETIVOS

Primários:

Entender a fisiopatologia, fatores de risco, incidência e assim compreender as formas de prevenção da CPPD

Secundários:

Avaliar quais os verdadeiros manejos a serem adotados com a gestante/parturiente para evitar a CPPD, desde a sua chegada até sua alta na maternidade.

MÉTODOS

Esta revisão será baseada em uma seleção de artigos encontrados na base de dados MEDLINE (via PubMed) utilizando os seguintes descritores: “*postdural puncture headache*”, “*prevention*”, “*risk factors*” e “*obstetric*”. Como filtro de pesquisa, foram incluídos apenas artigos em inglês e português, publicados nos últimos 15 anos. 25 artigos foram incluídos nas análises. Como critério de inclusão, serão selecionados os artigos de revisão sistemática, meta-análise, os estudos clínicos que corroboram conhecimento sobre a temática, e estudos clínicos que trazem inovação sobre a fisiopatologia e prevenção da CPPD, sobretudo no campo obstétrico. Além dos artigos selecionados pela busca principal, outras referências relacionadas ao tema estão sendo avaliadas de forma a complementar o estudo.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Etiopatogenia

A CPPD é uma complicação que pode suceder a punção dural, tanto de forma intencional, como na ocasião da raquianestesia, quanto na forma acidental durante o ato da anestesia peridural. A etiologia da doença se dá, primariamente, pela hipotensão liquórica. O estudo confirmatório, realizado em 1943 de que a cefaleia nesses casos ocorre por perda de LCR se deu em uma mulher jovem que sofreu cefaleia pós-punção e sua dor teve melhora imediata com injeção intratecal de solução salina, e quando tentada nova punção, a cefaleia foi reproduzida.⁶ A fim de um maior entendimento desta patologia, é fundamental conhecer o processo fisiológico do LCR. Inicialmente, a formação liquórica acontece nos ventrículos cerebrais (em especial no plexo coroide). O volume

total de LCR é cerca de 150 ml, sendo renovado a cada 4 horas, e metade deste volume encontra-se armazenado nos ventrículos cerebrais. Além disso, sabe-se que pressão liquórica aumenta de 5- 15 cmH₂O no paciente deitado para 40 cmH₂O no paciente sentado; logo, percebe-se a ortostática como um fator determinante para o aumento da dor nestes pacientes. Em consonância, a doutrina de Monro-Killie postula que o volume total intracraniano deve-se manter estável e constante - tendo em vista que a caixa craniana é uma estrutura rígida e inelástica – assim, três fatores que fazem parte deste volume total realizam contrabalanço entre si: o volume de LCR, o volume de sangue cerebral e o volume encefálico. À medida que o volume do LCR diminui, causado pela perda por meio do orifício de punção, os receptores cerebrais de adenosina são ativados para produzir dilatação venosa e arterial, atuando de maneira compensatória para a restauração do volume intracraniano total. Esta vasodilatação cerebral realiza estímulo de dor, sendo uma das bases fisiopatológicas para a CPPD. Além disso, a diminuição da pressão liquórica diminui o efeito amortecedor fornecido pelo LCR – uma das suas grandes funções-, resultando na tração de estruturas intracranianas de forma descendente, e as principais estruturas envolvidas parecem ser os vasos da dura-máter, o tentório do cerebelo e as meninges, que são altamente sensíveis a dor.

Incidência

A incidência da cefaléia pós-raquianestesia é altamente variável, a depender das características do paciente - como comorbidades que o acompanham, idade, sua condição geral de saúde -, do número de tentativas de punção e do material escolhido para a técnica (o tipo de agulha e de bisel).⁷ Logo, torna-se difícil estimar um número absoluto para a incidência de CPPD. De acordo com os autores Hammond et al. e Peralta^{8,9}, este número pode variar, na população geral, de 0,5-40% dos procedimentos de punção lombar, e de até 50-60% quando é decorrente de punção não-intencional. Entretanto, nas pacientes obstétricas, essa incidência pode chegar até 8,7%, conforme o tipo de agulha utilizada, demonstrando menores incidências quando escolhidas agulhas mais finas e não-cortantes.

Características clínicas e diagnóstico

Pacientes que desenvolvem CPPD podem apresentar cefaleia entre seis horas a três dias após a anestesia, sendo uma característica marcante o agravamento da dor quando assumida a posição vertical. Há sensação de alívio ao assumir posição horizontal. Apresenta caráter único, que não guarda semelhança com qualquer outro episódio de cefaleia que a paciente já tenha sentido. A dor parece depender de qual estrutura craniana foi tracionada, podendo ser referida em região de pescoço, ombros, frontal, occipital, ou de forma não específica.^{10,11} A dilatação do leito venoso intracraniano, que se apresenta como forma compensatória à diminuição da pressão do LCR, também parece contribuir como componente doloroso da CPPD, por compressão mecânica de estruturas que estão ao redor¹², o que remete novamente a teoria de Monro-Kellie. Ademais, alguns estudos mostraram que o sistema arterial também sobre dilatação compensatória, contribuindo para a ocorrência da dor.¹³

Os distúrbios da visão são causados por tração de nervos que tem função direta nos músculos oculares, como III, IV e VI. O nervo abducente (VI) é o que tem maiores chances de ser lesado, devido possuir longo caminho intracraniano.¹³⁻¹⁵ Acrescido a isso, o ouvido interno

também sofrerá a influência da queda da pressão líquórica, já que seu espaço perilinfático tem comunicação – via aqueduto coclear – com o espaço subaracnóideo. Essa alteração leva a disfunção das células ciliadas, que são responsáveis por fazer transdução da sonoridade e amplificar essa energia sonora na cóclea. Assim, essas pacientes podem apresentar dificuldades para ouvir sons de baixa frequência, por exemplo.

Fatores de risco associados e medidas preventivas

Idade

Dentre os fatores próprios do paciente, pesquisas relacionaram que há uma relação inversa de incidência da cefaleia com a idade de pacientes a partir de 20 anos, ou seja, o paciente de 30 anos tem de três a cinco vezes mais chance de fazer cefaleia pós-raquianestesia em comparação a um idoso de 70 anos. À medida que a idade avança, a perda da elasticidade das meninges e dos vasos sanguíneos dificulta o seu estiramento e reduz a possibilidade do surgimento da cefaleia. Além disso, a capacidade do espaço peridural dos idosos, que se encontra limitada em virtude do enrijecimento de seus componentes, aceita pequeno volume de líquido cefalorraquidiano. Consequentemente, a hipotensão líquórica pode ser insuficiente para tracionar meninges e vasos, e desenvolver a cefalalgia. Esse se apresenta como um dos fatores de risco para pacientes jovens apresentarem a CPPD, principalmente púerperas - que em sua maioria são mulheres jovens.

Gênero

Para Barreras e Ljubisavljevic^{16,17}, o paciente ser do gênero feminino é um fator de risco para CPPD, explicado por questões fisiológicas particulares ao sexo feminino, como as diferenças na transmissão nociceptiva em relação ao gênero masculino, os fatores psicossociais já que as mulheres relatam dor com maior frequência do que homens, e também por diferenças hormonais haja vista que o estrogênio leva a um aumento de sensibilidade a alguns neurotransmissores relacionados à atividade vasomotora. No entanto, outros estudiosos como De Almeida, Pirbudak, Özcan e Tunturk não observaram diferenças de incidência entre os gêneros, parecendo indicar que pode haver superestimação do gênero feminino devido ao grande número de pacientes obstétricas participantes dos estudos retrospectivos.^{18,19} Ademais, parece que as incidências se igualam de maneira gradativa até que a mulher atinja o climatério, demonstrando a influência do estrógeno.

Além disso, as gestantes também parecem possuir um risco maior. Segundo Bardon, a explicação se dá devido as alterações fisiológicas relacionadas à gravidez, como a idade, o aumento da pressão do líquido e diminuição de sua densidade no final da gestação.¹⁰ Outros fatores descritos por Peralta e Ljubisavljevic e ainda relacionados ao paciente que também podem aumentar o risco de CPPD são: extremos de peso corporal, histórico de CPPD e pacientes que apresentam cefaleia crônica.^{9,17}

Calibre da Agulha

Dentre os fatores relacionados à técnica do procedimento anestésico, a incidência de CPPD aumenta quanto maior o calibre da agulha.^{11,20} Validando a afirmativa, Zorrilla aponta que quanto mais calibrosa é a agulha, maior o tempo necessário para a dura-máter conseguir se remodelar, assim, maior o risco de extravasamento do LCR; e este, sendo mais rápido que sua

produção, leva à CPPD.²¹ Todavia, as agulhas mais finas, o que teoricamente poderia ser uma solução desta problemática, demandam maior exatidão e habilidade do profissional anestesista. O ângulo de inserção da agulha também é importante, já que as inserções paramedianas em ângulo de 30° perfuram a dura-máter e a aracnoide em ângulos distintos, o que produz um mecanismo de válvula, que ajuda a diminuir o efluxo do LCR pelo orifício de perfuração. Por isso, segundo Hollister, inserções medianas, ou seja, em ângulo de 90°, demonstram maior risco de ocorrência de CPPD.^{22,23}

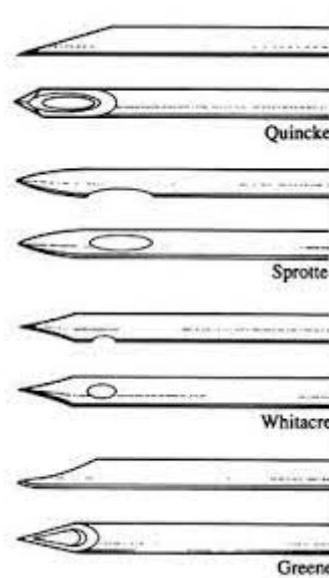
Bisel

O tipo do bisel (figura 1) também parece apresentar grande influência na incidência da cefaleia. Bisel do tipo Quincke é fino e cortante, no entanto, induz a uma reorganização mais lenta da meninge após perfuração, com risco aumentado de CPPD. O bisel mais indicado é do tipo “ponta de lápis”, presente nas agulhas Sprotte e Whitacre, que divulsiona as fibras meníngeas, ocasionando reação inflamatória local com consequente edema tecidual, o que ajuda de forma a obstruir o orifício de perfuração, diferente do bisel cortante. Todavia, se escolhido o bisel cortante, a direção com que este é inserido na dura-máter também é importante, já que esta meninge é descrita, desde 1926, por Greene, como “uma membrana densa composta de colágeno e fibras elásticas dispostas longitudinalmente”; assim, se o corte é feito perpendicularmente à disposição dessas fibras, a reestruturação tecidual tende a ser mais demorada; entretanto, se o corte for paralelo, o risco diminui. Além disso, o maior número de tentativas para realizar a anestesia epidural ou punção subaracnóidea também foi relacionado com maior risco de evolução com CPPD.²⁴

Em consonância, outro trabalho observou 1.002 gestantes pós-raquianestesia - em ocasião de cesárea - para avaliar a incidência de cefaleia e a necessidade de tampão sanguíneo epidural. Foram analisados cinco diferentes tipos de agulhas: Atraucan 26G, Sprotte 24G, Quincke 25G, Whitacre 25G e Gertie Marx (GM) 24G. O estudo concluiu que as agulhas Sprotte e Whitacre, que possuem bisel ponta-de-lápis, determinam menores incidências de CPPD e menos necessidade de tampão sanguíneo epidural quando comparadas às agulhas Quincke e Atraucan, que possuem bisel cortante.²⁵

Entretanto, a desvantagem da agulha ponta-de-lápis e agulhas de calibre menor calibre é que, além do custo ser mais elevado, são associadas a uma punção mais difícil tecnicamente, com mais tentativas de punção.

Figura 1: Desenho das agulhas utilizadas em raquianestesia.



Fonte: Adaptado de Textbook of Anaesthesia (Alan R, David J Rowbotham, Graham Smith, 2001)

Decúbito

Em relação ao repouso no leito, um dos mitos mais difundidos em nosso meio, os estudos demonstraram que manter o paciente deitado por 24 horas não influenciou na prevenção da cefaleia, atuando apenas no atraso da manifestação dos sintomas. Todavia, se o paciente já estiver com a sintomatologia definida, o decúbito horizontal sem travesseiro trará conforto, sendo assim uma conduta puramente terapêutica. Em revisão sistemática publicada na *Cochrane*, foram encontradas evidências de que o repouso no leito não previne o aparecimento da CPPD. O repouso restrito ao leito, na verdade, culminou em mais casos de CPPD em comparação com a deambulação imediata. Nesta revisão, Arevalo-Rodriguez I et al.⁴ demonstra que houve baixa evidência para a ausência de benefícios associados ao repouso no leito em comparação com a mobilização imediata na incidência de CPPD grave (razão de risco (RR) 0,98; intervalo de confiança (IC) de 95% 0,68 a 1,41; participantes = 1.568; estudos = 9) e evidência moderada para a incidência de qualquer dor de cabeça após punção lombar (RR 1,16; IC 95% 1,02 a 1,32; participantes = 2.477; estudos = 18). O repouso no leito, além disso, parece aumentar a CPPD (RR 1,24; IC 95% 1,04 a 1,48; participantes = 1519; estudos = 12). Assim, percebe-se que o repouso no leito, preconizado em diversas maternidades, não constitui medida preventiva eficiente; sobretudo, ao causar empecilhos no vínculo da mãe com seu filho, como maior dificuldade para amamentar devido a posição e não conseguir cuidar do seu bebê nas primeiras horas.

CONCLUSÃO

A raquianestesia é o método anestésico no qual imperam grandes mitos. A maior parte desses advém da CPPD, complicação comum e tão temida pelos pacientes e anesthesiologistas. A incidência desta cefaleia diminui com a maior experiência do profissional, com agulhas mais

finas, bisel “ponta de lápis”, além da relevância fundamental de toda característica anatômica e fisiológica do paciente submetido ao procedimento. Devido à obstetrícia ser um setor em constante manejo de pacientes pós-raquianestesia, é de suma importância que toda equipe responsável pelo cuidado puerperal imediato saiba as medidas preventivas desta cefalalgia e seus mitos, podendo, assim, orientar as pacientes de maneira correta e com menor interferência neste ciclo fisiológico da mulher.

REFERÊNCIAS

1. Vieira VLR, Macedo CF, José E, Júnior M de S. Cefaleia pós-punção da dura-máter em obstetrícia. *rmmgorg* [Internet]. [cited 2022 Jun 28];19(3):52–8. Available from: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1233>
2. Aragão FF de, Aragão PW de, Martins CA, Leal KFCS, Ferraz Tobias A. Analgesia de parto no neuroeixo: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2019 May;69(3):291–8.
3. Uluer MS, Sargin M, Akin F, Uluer E, Sahin O. A randomized study to evaluate post-dural puncture headache after cesarean section: Comparison with median and paramedian approaches. *Nigerian Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jun 28];22(11):1564–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719278/>
4. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, Muñoz L, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Mar 7 [cited 2020 Jan 7]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682345/pdf/CD009199.pdf>
5. Miu M, Paech MJ, Nathan E. The relationship between body mass index and post-dural puncture headache in obstetric patients. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2014 Nov;23(4):371–5.
6. Evans RW. *Secondary Headache, An Issue of Neurologic Clinics*. Elsevier Health Sciences; 2014.
7. Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Post-Dural Puncture Headache: Part I Diagnosis, Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010 Jun 1;50(7):1144–52.
8. Hammond ER, Wang Z, Bhulani N, McArthur JC, Levy M. Needle type and the risk of post-lumbar puncture headache in the outpatient neurology clinic. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2022 Dec 5];306(1-2):24–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549395/>
9. Peralta F, Higgins N, Lange E, Wong CA, McCarthy RJ. The Relationship of Body Mass Index with the Incidence of Postdural Puncture Headache in Parturients. *Anesthesia & Analgesia*. 2015 Aug;121(2):451–6.
10. Bardon J, LE Ray C, Samama CM, Bonnet MP. Risk factors of post-dural puncture headache receiving a blood patch in obstetric patients. *Minerva Anestesiologica* [Internet]. 2016 Jun 1

- [cited 2022 Dec 5];82(6):641–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222393/>
11. Xu H, Liu Y, Song W, Kan S, Liu F, Zhang D, et al. Comparison of cutting and pencil-point spinal needle in spinal anesthesia regarding postdural puncture headache: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 8];96(14):e6527. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2838341>
 12. Franz AM, Jia SY, Bahnson HT, Goel A, Habib AS. The effect of second-stage pushing and body mass index on postdural puncture headache. *Journal of Clinical Anesthesia* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Dec 5];37:77–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235535/>
 13. Gaiser RR. Postdural puncture headache. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2013 Jun;26(3):296–303.
 14. Hofer JE, Scavone BM. Cranial Nerve VI Palsy After Dural-Arachnoid Puncture. *Anesthesia & Analgesia*. 2015 Mar;120(3):644–6.
 15. International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
 16. Barreras P, Benavides DR, Barreras JF, Pardo CA, Jani A, Faigle R, et al. A dedicated lumbar puncture clinic: performance and short-term patient outcomes. *Journal of Neurology* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Dec 5];264(10):2075–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836071/>
 17. Ljubisavljevic S, Trajkovic JZ, Ignjatovic A, Stojanov A. Parameters Related to Lumbar Puncture Do not Affect Occurrence of Postdural Puncture Headache but Might Influence Its Clinical Phenotype. *World Neurosurgery*. 2020 Jan;133:e540–50
 18. Almeida SM, Shumaker SD, LeBlanc SK, Delaney P, Marquie-Beck J, Ueland S, et al. Incidence of Post-Dural Puncture Headache in Research Volunteers. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011 Jul 28;51(10):1503–10.
 19. Pirbudak L. Postdural Puncture Headache: Incidence and Predisposing Factors in a University Hospital. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2018;
 20. Shaparin N, Gritsenko K, Shapiro D, Kosharsky B, Kaye AD, Smith HS. Timing of neuraxial pain interventions following blood patch for post dural puncture headache. *Pain Physician* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 5];17(2):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658472/>
 21. Zorrilla-Vaca A, Mathur V, Wu CL, Grant MC. The Impact of Spinal Needle Selection on Postdural Puncture Headache. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Nov 8];1. Available from: <https://rapm.bmj.com/content/rapm/43/5/502.full.pdf>
 22. Hollister N, Todd C, Ball S, Thorp-Jones D, Coghill J. Minimising the risk of accidental dural puncture with epidural analgesia for labour: a retrospective review of risk factors. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2012 Jul;21(3):236–41.
 23. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleó A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar

- puncture feasibility study. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2015 Sep 11;12(2):154–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26368321/>
24. Haller G, Cornet J, Boldi M-O ., Myers C, Savoldelli G, Kern C. Risk factors for post-dural puncture headache following injury of the dural membrane: a root-cause analysis and nested case-control study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* [Internet]. 2018 Nov 1;36:17–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959289X17303527>
25. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanathan S. Postdural Puncture Headache: A Randomized Comparison of Five Spinal Needles in Obstetric Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2000 Oct;91(4):916–20.

COMPREENSÃO DA MUDANÇA DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ESPOROTRICOSE

COMPRESSION THE CHANGE IN THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF SPOROTRICHOSIS

Beatriz O. de Souza¹; Aducto Hissa- Elian²

¹Aluna Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor Titular do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: Esporotricose refere-se a uma infecção fúngica associada por anos a profissionais que manuseiam a terra, local onde o agente causador da doença habita, relacionado mais comumente em áreas rurais. Atualmente o perfil epidemiológico da doença vem se modificando, expandindo-se para a zona urbana. **Objetivos:** Revisão na literatura dos conceitos, diagnóstico, terapêutica, com atenção, sobretudo, às mudanças no perfil epidemiológico da doença.. **Metodologia:** Revisão bibliográfica, com descritores: “esporotricose”, “epidemiologia da esporotricose”, “esporotricose no Brasil”, “micose subcutânea” e “esporotricose em humanos”. **Resultados/ Discussão:** A proliferação, distribuição e perpetuação do fungo no meio urbano dá-se devido aos seguintes fatos: alterações no clima; aumento expressivo do chamado “mundo PET” em área urbana; acentuado incremento da prática da jardinagem e de plantações em micro escalas de hortaliças e temperos, em casas com quintais e mesmo em apartamentos; adubos orgânicos e esterco oriundos precisamente de zonas rurais; não incineração dos animais mortos pela doença; fixação dos esporos fúngicos em solo urbano; sepultamento ou descarte dos animais domésticos mortos nos próprios quintais, terrenos baldios ou lixo urbano. **Conclusões:** Alguns pontos muito bem definidos, como por exemplo, as evidências inquestionáveis na mudança do perfil epidemiológico da patologia (mudanças de hábitos e mudanças nas formas de transmissão) necessitam de divulgação educativa, seja nos meios médicos como também junto a população. É condição *sine qua non* a alocação e manutenção de verbas destinadas ao incremento dos projetos e trabalhos científicos pelas universidades e instituições de pesquisa, relacionados ao estudo investigativo sobre a Esporotricose e demais doenças de interesse sanitário, mantendo um conhecimento científico-epidemiológico atualizado sobre a doença.

Descritores: “esporotricose”, “epidemiologia da esporotricose”, “esporotricose no Brasil”, “micose subcutânea” e “esporotricose em humanos”.

ABSTRACT

Introduction: Sporotrichosis refers to a fungal infection associated for years with professionals who handle the land, where the causative agent of the disease lives, referred more commonly in rural areas. Currently, the epidemiology of the disease has been changing, expanding to

the urban area. **Objectives:** Review of the literature updating especially regarding epidemiological aspects of the disease, concepts, diagnosis and therapy. **Methodology:** Bibliographic review, with descriptors: sporotrichosis, epidemiology of sporotrichosis, sporotrichosis in Brazil, subcutaneous mycosis and sporotrichosis in humans. **Results/ Discussion:** The proliferation, distribution and perpetuation of the fungus in urban areas is due to the following facts: changes in climate; expressive increase of the so-called “PET world” in urban areas; sharp increase in the practice of gardening and micro-scale planting of vegetables and spices, in houses with backyards and even in apartments; organic fertilizers and manure coming precisely from rural areas; non-incineration of animals killed by the disease; fixation of fungal spores in urban soil; burial or disposal of dead domestic animals in their own backyards, vacant lots or urban garbage. **Conclusions:** Some well-defined points, such as, for example, the unquestionable evidence of changes in the epidemiological profile of the pathology (changes in habits and changes in forms of transmission) require educational dissemination, both in medical circles and among the population. It is *sine qua non* condition to allocate and maintain funds destined to increase scientific projects and work by universities and research institutions, related to investigative studies on Sporotrichosis and other diseases of health concern, maintaining up to date scientific epidemiological knowledge about the disease.

Keywords: “sporotrichosis”, “epidemiology of sporotrichosis”, “sporotrichosis in Brazil”, “subcutaneous mycosis” and “sporotrichosis in humans”.

INTRODUÇÃO

A esporotricose constitui-se em uma micose profunda (atualmente melhor nomeada como subcutânea), que se manifesta, em sua forma usual, após a lesão de inoculação, com lesões túbero-nodulares, em fase pré clínica e úlcero-gomosa em fase mais tardia, acompanhando um trajeto linfático. É causada na maior parte dos casos pela implantação traumática do fungo *Sporothrix schenckii* na epiderme. Caracteristicamente esse fungo é dimórfico, geofílico e sapróbio, distribuído amplamente na natureza, e assim tanto animais como seres humanos são suscetíveis à doença.¹ Nestas condições, pode ser inoculado devido à escoriação/perfuração por espinhos, lascas de madeira ou até mesmo por uma transmissão zoonótica, através de mordidas ou arranhões de cachorros, cavalos, gatos, ratos e tatus.²

Ainda que possa ser chamada de doença universal, a esporotricose ocorre com maior frequência em climas tropicais e subtropicais, pois a umidade relativa do ar propicia o crescimento do fungo em seu estado saprofilico.³ Sendo assim, sua importância epidemiológica é nitidamente maior na região da América Central e América do Sul.⁴

Em geral possui a capacidade de acometer seres humanos de ambos os sexos, idade e raça, independentemente de fatores individuais predisponentes.⁵ Na literatura, ainda é descrita como doença de zona rural, associada a ocupação profissional, como por exemplo os agricultores. Porém, o seu perfil epidemiológico vem sofrendo mudanças significativas, expandindo-se para o meio urbano, devido a variados fatores.⁶

A infecção é classificada comumente como cutânea e extracutânea. A apresentação

clínica macroscópica mais frequente é a de aspecto linfocutâneo ascendente, seguida da forma cutânea; ambas iniciam-se com uma lesão nodular, firme que lentamente torna-se gomosa. À proporção que isso ocorre passam a drenar conteúdo purulento e avançam para formação de úlceras exsudativas no local da inoculação do fungo, seguindo um trajeto linfático regional caracterizado por lesões nodulares que ulceram, esfriam, evoluindo de forma atrófico-cicatricial.⁷ Acometem mais frequentemente os membros superiores, por ser a área mais exposta e suscetível a arranhaduras ou mordeduras de animais.⁸ A forma extracutânea é incomum, ocorrendo habitualmente em pacientes imunocomprometidos, manifestando-se principalmente nos sistemas pulmonar e osteoarticular.⁹ E por último, menos comum, o acometimento de mucosas, em especial, a ocular.¹⁰

Seu diagnóstico fundamenta-se no isolamento e na identificação do agente na cultura.¹¹ Ademais, é possível ser diagnosticada da forma clínica, epidemiológica e laboratorial. Nesse último caso, inclui o exame direto, ou seja, estabelece uma citologia do exsudato da lesão, tendo a possibilidade igualmente de ser detectada através do exame histopatológico.¹² Ou seja, o padrão ouro constitui-se da cultura por meios de Saborraud e Mycosel.¹³ O diagnóstico diferencial da lesão de inoculação mais importante é leishmaniose cutânea

O tratamento costuma ser eficaz, com preferência aos agentes antifúngicos orais, sendo o itraconazol a droga de escolha.^{9,14} Utiliza-se 100 mg/dia por um tempo mediano de 12 semanas, que permite um bom prognóstico.¹⁵ Caso contrário, o iodeto de potássio tem relevância na terapêutica.

Considerando as alterações do seu perfil epidemiológico é de suma importância uma maior compreensão, identificação e manejo da esporotricose. Esse trabalho visa ampliar e atualizar o conhecimento sobre a doença.

OBJETIVOS

Primário:

Descrever os principais aspectos que justifiquem a mudança dos padrões epidemiológicos da doença do meio rural para o meio urbano.

Secundário:

Revisar a literatura sobre a Esporotricose, atualizando conceitos, especialmente no que tange as propriedades clínico-epidemiológicos da doença.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi uma revisão bibliográfica, com intuito de propagar uma síntese de conhecimentos para facilitação e expansão do conhecimento em determinado assunto. Sendo assim, não foi necessária a aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa.

A busca foi realizada nas bases de dados indexados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED/MEDLINE (*National Library of Medicine*). Os critérios utilizados foram artigos com texto completo publicados a partir do ano de 1995, com preferência por novos conceitos e estudos que apresentavam uma série de casos, nas línguas portuguesa e inglesa, de publicações nas principais fontes de pesquisa. Foram utilizados

os seguintes descritores: esporotricose, epidemiologia da esporotricose, esporotricose no Brasil, micose subcutânea e esporotricose em humanos.

A seleção de artigos ocorreu através da leitura dos resumos inicialmente, seguida por leitura na íntegra apenas dos artigos selecionados, quais sejam aqueles que tinham informações mais relevantes para o estudo em apreço. Quando necessário, foi realizada a leitura completa do artigo, em busca de detalhes para completar o conhecimento adquirido de outras pesquisas.

DISCUSSÃO

Atualização nos conceitos da esporotricose

A esporotricose pode ser definida como uma micose subaguda ou crônica, que pode acometer humanos e outros animais. O principal fungo causador da patologia é denominado *Sporothrix schenckii*. No Brasil, há evidência que a maior incidência da doença ocorra pela espécie *Sporothrix brasiliensis*, pois está associado às infecções animais e transmissão zoonótica.¹⁶ Esse fungo pode estar presente no solo e em matéria orgânica vegetal em decomposição. Contendo duas formas no seu ciclo de vida: micelial e levedura. No primeiro caso, ele está presente na natureza, ou seja, em matérias orgânicas em decomposição, nos espinhos contaminados, em árvores e no solo rico em matéria orgânica. No último caso, é a forma na qual ele pode parasitar o homem e animais, podendo iniciar o quadro clínico clássico da doença.¹⁷

A infecção ocorre principalmente pela inoculação do agente patológico através do contato com plantas, espinhos, lascas de madeira e solos contaminados ou mediante uma transmissão zoonótica, isto é, mordeduras e aranhaduras de animais como gatos, cachorros, cavalos, ratos e tatus.² Na literatura médica, pelo longo histórico da doença, ainda é, com frequência, considerada como uma patologia predominantemente associada a área rural, devido à ocupação profissional dos indivíduos que residem nessa localidade, afetando mais comumente àqueles que exercem o trabalho agrícola ou reflorestamentos, e a outras atividades envolvendo manipulação de solo e vegetais contaminados com o fungo.

Essa realidade, contudo, vem se modificando; de acordo com um estudo, a enfermidade vem se tornando uma questão de saúde pública urbana, destacando-se o município do Rio de Janeiro, em razão do aumento de casos significativo em seres humanos na última década.^{15,17,17} Foram descritos 178 casos humanos atendidos pelo IPEC entre os anos de 1998 e 2001.¹⁸ Apresentando seguimento dessa epidemia, com 572 casos entre 2002 e 2004. Progredindo com 804 casos no ano de 2005 e 2008.¹⁵ Entre os anos de 2008 e 2011, foram 1848 casos confirmados da doença.

Em período posterior à realização desta última pesquisa, foram confirmados 2.340 novos casos de esporotricose humana, segundo dados do Serviço de Vigilância em Saúde do IPEC. Observando-se um aumento de 126,6% em relação à totalidade de casos dos 11 anos do estudo.^{19,20} Assim, da mesma forma, no município de São Paulo, em 2018 houve um aumento expressivo no número de casos.²¹

É válido ressaltar que as informações com relação à prevalência da doença são relativamente escassas; somente com a Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, a esporotricose humana foi

incluída na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública.²² Sendo assim, a notificação é realizada por meio de uma ficha individual de notificação, na qual é preenchida pelas unidades assistenciais para cada paciente quando há suspeita do agravo e, por fim, encaminhado para a Vigilância Epidemiológica.²³

A esporotricose é uma doença negligenciada²⁴. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), doenças negligenciadas são doenças que não só estão presentes em condições socialmente precárias, mas também contribuem para um quadro de desigualdade, pois representam forte impedimento ao desenvolvimento dos países. Com a expansão da doença em área urbana e a ausência de medidas adequadas de controle, consequentemente aumentam os riscos de comprometimento de grupos populacionais em situação de vulnerabilidade, levando, inclusive, ao desenvolvimento de quadros mais graves da doença. De acordo com um estudo, no município do Rio de Janeiro, foi relatado em 2008, dois óbitos em pacientes com a forma disseminada da doença e com outras morbidades associadas, como o HIV+.²⁵

A esporotricose pode prescindir de exames laboratoriais para seu diagnóstico clínico e seu tratamento adequado, frequentemente ambulatorial. Suas manifestações clínicas, em geral, são muito características e sugestivas: lesão de inoculação a que se seguem lesões túberculo-nodulares-gomosas em trajeto linfático, configurando o clássico aspecto em rosário localizadas principalmente em membros superiores, por ser uma região mais exposta. Essa é a forma mais comum e prototípica, dita forma lingangítica nodular ascendente. Os quadros extra cutâneos são bem mais raros e graves, exigindo internação hospitalar e cuidados especiais. A doença disseminada, comumente relacionada a pacientes imunocomprometidos, pode comprometer vários órgãos e ou sistemas, tais como mucosas, pulmões, ossos e fígado.²⁶

O diagnóstico definitivo da doença pode ser feito por meio da associação entre o exame físico, que permite a tipificação, topografia, distribuição lesional, presença de sinais patognômicos da doença, dados epidemiológicos e os exames laboratoriais. O padrão ouro para o diagnóstico é exame micológico (direto e cultura) com a identificação do fungo *Sporothrix schenckii*. O isolamento fúngico é obtido através da cultura de lesões cutâneas ou pela aspiração da secreção em diferentes meios de cultivo à temperatura ambiente (25°C-30°C), sendo geralmente isolado em 4-6 dias as amostras coletadas de lesão cutânea, e em 10-19 dias, para casos de lesões extracutâneas. É importante ressaltar que um possível resultado negativo em amostras de lesões com suspeita clínica e que atenda aos critérios clínico-epidemiológicos, não afasta o diagnóstico de esporotricose. Laboratorialmente o diagnóstico pode ainda ser realizado através dos exames citopatológico e histopatológico.

O exame citopatológico consiste em realizar um “imprinting” (método de aposição com lâmina) sobre a lesão ou citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), que visa buscar o agente patológico, o qual usualmente é encontrado no citoplasma de células inflamatórias ou livremente na lâmina. Em caso do exame positivo, existe a presença de estruturas fúngicas com evidência de inúmeras células pleomórficas compatíveis com *Sporothrix sp.* Este exame, deve ser salientado, apresenta baixa sensibilidade para amostra em seres humanos.

O exame histopatológico é realizado por meio do envio de amostra do fragmento

conservado em formol a 10% de acordo com as instruções do laboratório que irá realizar o exame. Há necessidade de exclusão de diagnósticos diferenciais ou para confirmação, em caso de cultura negativa, pois este tipo de exame oferece pouca ajuda no diagnóstico, devido à escassez de elementos fúngicos no tecido.²⁷

Os exames laboratoriais complementares incluem hemograma e perfil bioquímico, que, em geral, não evidenciam alterações relevantes, a menos que haja comprometimento sistêmico. Geralmente, observa-se a ocorrência de anemia, leucocitose por neutrofilia, gamopatas e hipoalbuminemia.²⁸

Os diagnósticos diferenciais da esporotricose englobam a leishmaniose tegumentar na forma cutânea e linfocutânea, sífilis, algumas formas de hanseníase, granuloma anular, pioderma gangrenoso, osteomielite, tuberculose cutânea e pulmonar e lesões tumorais. Outras causas podem ser relacionadas: úlceras e granulomas crônicos, como no caso da histoplasmose, criptococose, paracoccidiodomicose, micetomas, pseudomicetona, micobactérias atípicas, e outras doenças bacterianas.²⁹

O tratamento, em geral, é longo, durando de três a seis meses e em alguns casos, chegando a um ano. Alguns medicamentos podem ser prescritos no tratamento, dentre eles o iodeto de potássio, que foi a primeira droga eficaz utilizada, mas necessita de um manejo por profissional experiente pois contém alguns efeitos colaterais. Desta forma, o fármaco usualmente utilizado para o tratamento da esporotricose é o antifúngico itraconazol, 100mg/dia. Além desses, têm-se a possibilidade do tratamento ser feito através de terbinafina, fluconazol e anfotericina B.^{9,14}

O critério de recuperação é clínico, igualando-se a epitelização da lesão e desaparecimento do eritema e das crostas. Deve-se manter o itraconazol por 2 a 4 semanas após a resolução das lesões. Caso haja ressurgimento dos sintomas após o término do tratamento, o medicamento deve ser outra vez prescrito, com dosagem dobrada.⁹

Nas formas osteoarticulares, o itraconazol deve ser administrado. Já nas formas disseminadas ou quando houver comprometimento neurológico, o complexo lipídico de Anfotericina B é a melhor opção para tratamento. Esses casos devem ser acompanhados em regime hospitalar, preferencialmente, por médico infectologista. O uso da Anfotericina B convencional (Desoxicolato de Anfotericina B) também é uma opção terapêutica para o tratamento da forma disseminada de esporotricose.³⁰

Em alguns casos de esporotricose cutânea, as lesões podem ser tratadas com o uso de termoterapia local, o que inviabiliza o crescimento das espécies de fungos.³¹ Outra opção atualizada no tratamento da doença é a cirurgia/crioterapia, que obtém melhor eficácia quando utilizada em doentes com resposta mais lenta aos antifúngicos sistêmicos, diminuindo o tempo de tratamento, os efeitos adversos e o custo da terapêutica.³²

Compreendendo as causas de esporotricose no meio urbano

Os fatores que colaboram para a transição da doença do meio rural para o meio urbano, vão desde a negligência, tanto das instâncias públicas quanto privadas, assim como atitudes individuais isoladas. O desconhecimento da patologia bem como um conjunto de comportamentos inapropriados e descuidados vão multiplicando os riscos da frequência e da permanência da

esporotricose nas cidades. Podemos relacionar alguns fatores: alterações no clima visto que o fungo prolifera-se mais ativamente em climas quentes, ou seja, o aquecimento global vem contribuindo para a continuidade de uma ambiência favorável aos fungos; o aumento exponencial do chamado “mundo PET” em área urbana, o que propicia uma maior proliferação de fatores de risco, favorecendo a ampliação da doença; acentuado incremento da prática da jardinagem e de plantações em micro escalas de hortaliças e temperos, em casas com quintais e mesmo em apartamentos³³, submetendo assim um maior e mais próximo contato com o indivíduo e o agente patológico, considerando que o contato e o manejo - tanto dos indivíduos como dos animais- com os adubos orgânicos e esterco sem procedência certificada, oriundos precisamente de zonas rurais, contendo esporos fúngicos; sepultamento ou descarte dos animais domésticos mortos, fixando o fungo no ambiente urbano, nos próprios quintais; terrenos baldios ou descarte em lixões, sem qualquer administração e controle sanitário³³. Por fim, a não incineração dos animais mortos contaminados, garantia da permanência do fungo em áreas urbanas.

CONCLUSÕES

Essa revisão de literatura permite evidenciar que a incidência da esporotricose vem crescendo com o passar dos anos, expandindo-se para o meio urbano; porém, apesar dessa crescente mudança de perfil epidemiológico, ainda há negligência por parte do poder público, o que cria um ciclo viciado, dificultando ou impedindo medidas que controlem as epidemias. Ações mais propositivas deveriam ser tomadas quanto à prevenção e a o tratamento da doença.

Os profissionais de saúde humana devem estar aptos não só para diagnóstico, mas também para orientar a população sobre a ocorrência dessa enfermidade, amplificando a informação sobre determinado assunto, ensinando as possibilidades de transmissão por contato com os animais de estimação e, principalmente; conscientizando os seus tutores sobre os riscos, e o manejo ideal de seus pets e hortas/plantios urbanos.

Coloca-se como prioritária a investigação de fatores envolvidos na dinâmica de transmissão da doença, para auxiliar a decisão em relação às medidas de vigilância e controle necessárias para conter o seu crescimento. É importante ressaltar que a esporotricose é descrita na literatura como ocupacional rural, entretanto, é visto que sua ocorrência em área urbana no Estado do Rio de Janeiro, visto anteriormente, nas últimas décadas, reforça a necessidade de estudos que identifiquem marcadores de evolução para essa transição epidemiológica.

A situação epidemiológica da esporotricose no estado e a particularidade do seu perfil epidemiológico e do seu padrão de transmissão colocam na agenda de pesquisa a necessidade de ampliação do conhecimento. O impacto da doença em nível individual e coletivo, na cidade e nos serviços de saúde, precisam ser descritos. Não há dúvidas quanto à importância e premência de estudos interdisciplinares que possam integrar o conhecimento sobre o agravo, os quais relacionem as condições socio-ambientais e comportamentais que possam determinar as variações na transmissão dos fungos complexo *Sporothrix*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins VEM, Melo NT. Esporotricose e outras micoses gomosas. Tratado de micologia médica Lacaz 9. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 479-497
2. Barros MBL, Schubach TP, Coll JO, Gremião ID, Wanke B, Schubach A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. *Revta Panam. Salud Publica*; 2010; 276:455-460.
3. Ginn PE, Mansell JEKL, Rakich PM. Sporotrichosis. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C. e Palmer N. *Pathology of Domestic Animals*; 2007. p.703-704. Vol.1. 5th ed.Elsevier, Philadelphia.
4. Reis CMS, Schechtman RC, Azulay DR. Micosessubcutâneas e sistêmicas. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay Abulafia, L. *Dermatologia*.5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 407-410.
5. Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Brum LM, Westphalen JB, Altermann MJ, et al. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32:541-5.
6. Schubach AO, Schubach TMP, Barros MBL, Wanke B. Esporotricose. In: Coura JR, organizador. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005. p. 1161-9.
7. Barros MB, Schubach TP, Coll JO, Gremião ID, Wanke B, Schubach A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(6):455-60.
8. Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(2):129-33.
9. Mahajan VK. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:272376.
10. Ribeiro AS, Bisol T, Menezes MS. Parinaud's oculoglandular syndrome caused by Sporotrichosis. *Rev Bras Oftalmol*.2010;69(5):317-22.
11. Chomel BB. Emerging and re-emerging zoonoses of dogs and cats. *Animals*, 2014; 4:434-445.
12. Barros MBL, Paes RA, Schubach AO. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. *Clin Microbiol*, 2011; 24(4):633-654.
13. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1255-65.
14. Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(4):981-5.
15. Freitas DF, Valle AC, Almeida Paes R, Bastos FI, Galhardo MC. Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*, 2010; 50:453.
16. Rodrigues AM, Teixeira MM, Hoog GS, Schubach TMP, Pereira SA, Fernandes GF, Bezerra LML, Felipe MS, Camargo ZP. Analysis reveals a high prevalence of Sporothrix brasiliensis in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(6), e2281. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>.
17. Barros MBL, Schubach AO, Valle AC, Galhardo MCG, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38:529-35.
18. Martinez EZ. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da Esporotricose no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas FIOCRUZ, Rio de Janeiro, no período de 2002 a 2004 [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz; 2006.

19. Souza W. Doenças negligenciadas. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Base de informações por setor censitário da área urbana dos distritos-sede, censo demográfico 2000, resultados do universo. Região Sudeste – RJ/SP [DVD]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; s.d
21. Cavalcanti EAN, Ignácio TC, Kunrath SE, Meinerz ARM, Farias RO, Osório LG. (2018). Esporotricose: Revisão. PUBVET, 12, 133.
22. Portaria n. 264, de 17 de fevereiro de 2020 (BR). Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União. Brasília (DF), 2020.
23. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Notificação Individual [Internet]. Brasília: SINAN; 2020 [citado 31 jan 2021]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/notificacoes#:~:text=A%20Ficha%20Individual%20de%20Notifica%C3%A7%C3%A3o,interesse%20nacional%2C%20estadual%20ou%20municipal>
24. Souza W. Doenças negligenciadas. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010.
25. Freitas DF, Valle AC, Almeida Paes R, Bastos FI, Galhardo MC. Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. Clin Infect Dis, 2010; 50:453.
26. Gremião IDF, Menezes RC, Schubach TMP, Figueiredo ABF, Cavalcanti MCH, Pereira SA. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. Medical Mycology, 2015; 53(1):15–21. <http://dx.doi.org/10.1080/my061>
27. Cordeiro FN, Bruno CB, Paula CDR, Motta JOC. Ocorrência familiar de esporotricose zoonótica. Anais Brasileiro de Dermatologia; 2011, v.86, n.4, s.1, p.121-124.
28. Schubach AO et al. Esporotricose. In: Coura JR. (Org.). Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 1161-1169.
29. Orofino CR et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro; 2017 v.92, n. 5, p.606-620.
30. Furtado LO, Biancardi AL, Cravo LMS, Anjo RPP, Moraes HVM. Esporotricose ocular: manifestações atípicas. Revista Brasileira de Oftalmologia; 2019, n.78, p. 59-61.
31. Rosa CS, Meinerz ARM, Osorio LG, Cleff MB, Meireles MCA. Terapêutica da esporotricose. Sci Anim Health, 2017, 017;5(3):212-8.
32. Carvalho BW. Avaliação da resposta terapêutica ao iodeto de sódio em cápsulas na esporotricose felina. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas; 2016.
33. Hissa AE, Campos CI, Elian EMH; Andrade-Alves CE, Zancanella VF. Esporotricose de Apartamento – Subsídios à compreensão da mudança do perfil epidemiológico da doença no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Radla. maio/2019, Buenos Aires, Argentina; Trabalho 752, Sessão Posters Elerônicos.

SÍNDROME PSICÓTICA RELACIONADA A INFECÇÃO PELO COVID-19

PSYCHOTIC SYNDROME RELATED TO COVID-19 INFECTION

Yamê R. Saldanha¹; Mário C. A. Perez²

¹Discente do Curso de Medicina UNIFESO; ²Professor do Curso de Medicina UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A COVID-19 e seus efeitos no sistema nervoso central podem ocasionar sintomas psicóticos. Se faz essencial compreender os fenômenos relacionados à psicose pós-COVID, sua incidência e possíveis mecanismos fisiopatológicos, para a condição vir a ser diagnosticada e tratada adequadamente. Fatores estressores relacionados ao contexto pandêmico contribuem para o aparecimento desses sintomas, sendo necessário investigar mais a fundo a influência da exposição viral. **Objetivos:** Auxiliar no diagnóstico precoce de transtornos psiquiátricos após infecção pelo COVID-19. **Métodos:** Revisão de literatura nas bases de dados PubMed\MEDLINE, BVS, Plataforma Sucupira, GOOGLE Acadêmico, associando os descritores “psychosis and covid”, “psychosis post covid”, “psychotic syndrome post covid” e “neuropsychiatric syndromes and covid”. Foram selecionados 18 artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados no intervalo entre 2020 e 2022, sendo excluídas pesquisas relacionadas à história prévia de psicose ou sem relação com o tema. Ao fim, foram selecionados 15 artigos. **Resultados:** Nos relatos de caso revisados, após o uso de antipsicóticos os pacientes obtiveram melhora clínica dos sintomas. O caso mais longo durou 52 dias, sendo solucionado com o uso de risperidona. **Conclusão:** Alguns autores defendem a atividade inflamatória como principal fisiopatologia da psicose relacionada ao COVID-19. No entanto, mais estudos são necessários. O diagnóstico precoce e o uso racional da medicação antipsicótica são pilares fundamentais na eficácia do cuidado e reabilitação dos pacientes. Sugere-se que médicos e demais profissionais de saúde devem suspeitar da infecção por COVID-19 quando estiverem diante de sintomas neuropsiquiátricos como uma possível apresentação e/ou complicação da doença.

Descritores: Psicose e covid; psicose pós-covid; síndrome psicótica pós-covid; síndromes neuropsiquiátricas; covid

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 and its effects on the central nervous system can produce psychotic manifestations. It is essential to understand the phenomena related to post-COVID psychosis, its incidence, and possible pathophysiological mechanisms in order to properly diagnose the condition and institute its optimal treatment. Stressors related to the pandemic contribute to the

appearance of such symptoms, but it is still necessary to further investigate the influence of viral exposure. **Aims:** Assist in the early diagnosis of psychiatric disorders after COVID-19 infection. **Methods:** Literature review in PubMed\MEDLINE, BVS, Plataforma Sucupira, and GOOGLE Acadêmico databases, associating the following descriptors: “psychosis and covid”, “psychosis post covid”, “psychotic syndrome post covid”, and “neuropsychiatric syndromes and covid.” Eighteen articles in English and Portuguese, published between 2020 and 2022, were selected, Researchs related to a previous history of psychosis or unrelated to the topic were excluded. At the end, 15 articles were selected. **Results:** In the case reports reviewed, patients achieved clinical improvement of symptoms after the use of antipsychotics. In the longest case, symptoms persisted for 52 days until their resolution after the use of risperidone. **Conclusion:** Some authors argue in favour of inflammatory activity as the main etiological cause of psychosis related to COVID-19. However, more studies are needed. Early diagnosis and rational use of antipsychotic medications are fundamental pillars in the effectiveness of patient care and rehabilitation. It is suggested that physicians and other health care professionals should be suspicious when faced with neuropsychiatric symptoms as a possible presentation and/or complication of COVID-19 infection.

Keywords: Psychosis and covid; psychosis post covid; psychotic syndrome post covid; neuropsychiatric syndromes; covid.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 assolou o mundo reunindo, proporcionando a oportunidade da reunião de esforços da comunidade científica global no sentido da obtenção de maior conhecimento sobre o vírus e suas repercussões. Sabe-se assim que, para além da agressão pulmonar, há efeitos sistêmicos oriundos da infecção pelo SARS-CoV-2 que acometem também o sistema nervoso central (SNC). Nessa esfera, desde o início da pandemia, casos de psicose pós-COVID emergiram em diversos países. Além do COVID-19, a correlação entre vírus respiratórios e desenvolvimento de psicose é antiga, uma vez que, já em 1918, durante a pandemia de influenza, Karl Menninger descreveu quadros de psicose pós infecção pelo vírus influenza.¹ Os trabalhos até aqui apontam que transtornos neuropsiquiátricos causados pela COVID-19 podem atingir entre 20 e 70% dos pacientes infectados, ocorrendo mais comumente em pessoas entre 30 e 50 anos, sem histórico familiar de sofrimento mental.²

A psicose ocorre de forma episódica, podendo durar dias ou semanas. É marcada pela desorganização do pensamento, delírios e alucinações, ao mesmo tempo que pode gerar dificuldade para dormir e quadros paranóicos.³ Embora a fisiopatologia desse acometimento ainda não esteja bem esclarecida, alguns autores explicam como a inflamação sistêmica pode contribuir para a sintomatologia, através do aumento quantitativo de citocinas inflamatórias, sobretudo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que atravessa a barreira hematoencefálica ativando astrócitos e micróglia, promovendo uma *up regulation* dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil D-Aspartato (NMDA), o que pode causar alucinações.⁴

Apesar de as estatísticas até o momento apontarem que sintomas psicóticos decorrentes do COVID são raros, afetando apenas cerca de 0,25% dos indivíduos não hospitalizados e 0,89% dos hospitalizados, novos quadros de psicose pós-COVID podem aparecer ao longo dos anos. Nesse sentido, embora o risco seja baixo, a população deve ficar atenta às mudanças de comportamento ou sintomas de delírio pós-infecção, para que os pacientes afetados possam ter resolução satisfatória através da instituição de cuidados psiquiátricos e medicação adequada.³

Vale ressaltar que fatores estressores, como ansiedade e medo relacionados ao contexto pandêmico, podem contribuir para o aparecimento de sintomas psicóticos, sendo necessário investigar mais a fundo a influência da exposição viral no desenvolvimento da psicose.⁵ Nesse contexto, o presente estudo tem por foco compreender os fenômenos relacionados à psicose pós-COVID, sua incidência e possíveis mecanismos fisiopatológicos, para que a condição possa vir a ser diagnosticada precocemente e tratada adequadamente.

OBJETIVOS

Primário

- Descrever os transtornos psiquiátricos descritos após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Secundário

- Identificar os quadros de psicose pós-COVID-19.

MÉTODOS

A metodologia escolhida foi a revisão de literatura, sendo procedida revisão bibliográfica sistemática, baseada em artigos científicos relacionados ao tema, publicados entre 2020 e 2022. As bases de dados inicialmente utilizadas foram PubMed, MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde, Plataforma Sucupira e GOOGLE Acadêmico, associando os seguintes descritores em inglês: “psychosis and covid”, “psychosis post covid”, “psychotic syndrome post covid”, “neuropsychiatric syndromes and covid”. Foram inicialmente selecionados 18 artigos publicados nas línguas inglesa e portuguesa, sendo excluídas pesquisas relacionadas à história prévia da psicose. Ao final, foram selecionados 15 artigos. Como critério de inclusão, foram escolhidos artigos de revisão sistemática, relatos de caso e estudos clínicos que contribuem com o conhecimento sobre a temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História da doença

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram relatados os primeiros casos do novo coronavírus (SARS-Cov-2; coronavírus tipo 2 da síndrome respiratória aguda grave), agente causador do COVID-19. Os sintomas mais típicos da doença são respiratórios. Porém, posteriormente, casos de transtornos psiquiátricos relacionados à infecção, entre eles quadros psicóticos, começaram a ser descritos.⁵ Segundo Chacko et al., os primeiros casos de psicose relacionados ao COVID foram relatados em prontuários também na China, ainda em janeiro de

2020, sendo tais casos seguidos de diversos relatos ao redor do mundo, incluindo países como Estados Unidos e Bulgária.⁶

Segundo Hellewel S, a relação entre vírus e psicose não é nova, uma vez que já havia sido observada na pandemia da Gripe Espanhola, em 1918, época em que foram descritos casos de psicose-pós viral.³ Todavia, ainda que essa relação seja conhecida há bastante tempo, os transtornos psiquiátricos atribuídos ao COVID ainda são subnotificados, sobretudo o transtorno de espectro psicótico (PSD) relacionado ao SARS-COV-2. No período entre 2020 e 2022, algumas discussões sobre psicose relacionada ao Covid-19 contribuíram para que se tornasse possível um estudo comparativo, a fim de reunir dados a respeito dessa condição, que tem consequências graves e desdobramentos alarmantes.

Etiopatogenia e Fatores de risco

De acordo com Rogers JP, a etiologia dos sintomas psiquiátricos oriundos da infecção por coronavírus é multifatorial, podendo estar relacionada tanto à infecção do SNC, como causada por doença cerebrovascular (pelo estado pró-coagulante), hipóxia cerebral, resposta imunológica local e tratamento com corticosteroides, além de também poder estar associada com o isolamento social, impacto psicológico, gravidade da doença e estigma.⁴ Por outro lado, Kulikowska e Waszkiewicz defendem que o surgimento de casos de PSD ocorrem devido ao neurotropismo do vírus e mecanismos imunológicos, embora destaquem que muitos estudos devam ser feitos, sobretudo relacionados ao papel da interleucina 6 (IL-6) e TNF α . De modo mais amplo, todos os autores consultados concordam que é necessária a superação do estigma a respeito dos transtornos mentais e o engajamento no sentido da promoção da saúde mental ao redor mundo.⁷

Como assinalado, o mecanismo pelo qual a COVID-19 causa sintomas psicóticos ainda não está totalmente claro. Visando propor explicações, Boldrini et al., em um artigo publicado na revista *JAMA Psychiatry*, discutem algumas teorias. Uma delas é que o SARS-CoV-2 inicialmente infecta a mucosa nasal, gerando anosmia, posteriormente chegando ao SNC, por meio do trato olfatório, dos nervos vago ou trigêmeos. Em seguida, o vírus atravessa a barreira hematoencefálica, em razão do aumento da permeabilidade vascular causada pela ação de citocinas pró-inflamatórias ou veiculados nos monócitos, chegando aos órgãos circunventriculares e, finalmente, alcançando o tecido neural.⁴ A chegada ao tronco cerebral explica as alterações autonômicas e a ansiedade. Outrossim, o sistema complemento afeta a atuação das células da glia na poda sináptica, após infecções virais. Há evidências de que a tríade lesão microvascular, inflamação e perda neural podem guardar relação com a ideação suicida.⁴

Soma-se a isso, relatos de casos de aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL -6, IL-10 e TNF-alfa, em pacientes com quadros graves, fenômeno este conhecido como “tempestade de citocinas”, processo fisiopatológico que notoriamente influi diretamente na sintomatologia. Considera-se que o TNF-alfa ultrapassaria a barreira hematoencefálica, gerando ativação dos astrócitos da micróglia. A micróglia, então, fagocitaria as células danificadas e, concomitantemente, liberaria mais mediadores inflamatórios (TNF-alfa, interleucinas, glutamato, proteínas do complemento e ácido quinolínico). Já a elevação do ácido quinolínico, gera aumento de glutamato e, conseqüentemente, uma *up regulation* dos receptores NMDA, o que se acredita

causar alucinações e pesadelos, alterações na memória e na neuroplasticidade, assim como distúrbios no aprendizado.

Observou-se que o estado inflamatório decorrente do COVID também pode alterar o metabolismo do triptofano, levando à diminuição da produção de serotonina, o que causa prejuízos à cognição, desencadeia a depressão (refratária a antidepressivos usuais) e pode causar ideação suicida.⁴ Os danos cerebrais causados pelo COVID-19 são comparados ainda com uma lesão traumática, em que a inflamação e o dano microvascular causam perda neural, o que influencia no comportamento suicida visto em muitos casos de psicose. Portanto, a inflamação e seus fatores corroboram diretamente para o surgimento de sintomas neuropsiquiátricos, uma vez que promovem a diminuição de neurotrofinas e neurotransmissores. Boldrini et al. concluem que sintomas neuropsiquiátricos causados pela COVID-19 podem estar presentes isoladamente, de forma que é suposto que danos cerebrais podem ocorrer de maneira independente da insuficiência respiratória, estando os sintomas psicóticos entre as queixas principais.⁴

Além dos fatores mencionados por Boldrini et al., há um consenso, em diferentes artigos, que os sintomas psicóticos relacionados à SARS estão associados a doses mais altas de corticosteroides.¹ Como exemplo dessa associação, Rogers JP identificou o uso de corticosteroides exógenos, intervenções médicas, isolamento social e idade avançada como sendo fatores estressantes e precipitantes de quadros psicóticos na fase aguda da COVID-19.⁵ A associação de quadros psicóticos ao tratamento da condição também é sustentada por Nakamura, ao expor que a cloroquina e a hidroxicloroquina – utilizadas no início da pandemia como tratamento da COVID-19 – podem precipitar sintomas psicóticos. Além disso, tal autor afirma que o risco é exacerbado em pacientes tratados com terapia combinada com lopinavir/ritonavir, devido à inibição do CYP3A4.⁸

Já Chacko et al. citam que há uma quantidade expressiva de soroprevalência de anticorpos IgG contra cepas específicas do coronavírus em pacientes com psicose de início recente, quando comparados a pacientes sem transtornos psiquiátricos.⁶ Estudos epidemiológicos também evidenciaram um risco maior de desenvolvimento de psicose em pessoas com histórico de infecção grave pelo SARS-CoV-2.⁹ Em uma outra vertente, além dos mecanismos previamente apontados, há indícios de que, nos quadros psicóticos, regiões cerebrais como o córtex orbitofrontal e o giro para-hipocampal – região relacionada à memória –, podem sofrer diminuição de tamanho. Todavia, mais estudos precisam ainda ser realizados para confirmar tais achados.³

Diante do exposto, pode-se inferir que a elucidação dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nos acometimentos cerebrais causados pela COVID-19 pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias voltadas a mitigar a ocorrência e gravidade de possíveis transtornos neuropsiquiátricos associados, possibilitando a utilização de intervenções que incluem antagonistas de citocinas (infiximab), bloqueadores do receptor NMDA (Cetamina) e anti-inflamatórios, como ácido acetilsalicílico e celecoxib.

Além disso, a neuropatologia descrita pode ser útil como modelo para compreender o processo de neuroinflamação em outras patologias relacionadas ao SNC, permitindo avanços em novas formas de tratamento.⁴

Incidência

Segundo Hellewel S, a psicose pós-covid ocorre de forma episódica, podendo durar semanas, e a faixa etária mais afetada é de 30 a 50 anos, não havendo histórico familiar prévio.³ Por outro lado, Smith CM conclui que os sintomas psicóticos são mais comuns em pacientes mais velhos, hospitalizados com COVID e encelalopatia, podendo haver dificuldade de diferir *delirium* de sintomas psicóticos. Esse autor estudou 48 casos, em que 29 pacientes eram do sexo masculino, sendo a idade média de 43,9 anos.¹⁰

Até o momento, a psicose pós-covid atinge 0,25% dos pacientes infectados que não se encontram hospitalizados, porcentagem essa que chega a 0,89% naqueles hospitalizadas. Parte substancial dos casos tem resolução e resposta rápida com a instituição de cuidados psiquiátricos adequados, o que inclui medicação apropriada, acolhimento e informação.³

Com a finalidade de levantar dados, um importante estudo de coorte de base populacional revisou mais de 200.000 relatos de casos, tendo chamado a atenção para um risco grande de transtornos psicóticos no período de acompanhamento de 6 meses após a infecção aguda pelo agente etiológico.³ Transtornos psicóticos foram observados em 1,4% dos pacientes, representando o primeiro episódio psicótico em 0,42% dos casos; a incidência de um primeiro transtorno psicótico no curso da COVID-19 se mostrou substancialmente maior em comparação com outras infecções respiratórias.

Num outro estudo observacional, em que foram reunidos 153 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 23 pacientes preencheram os critérios para diagnóstico psiquiátrico, sendo que 43% deles tinham um transtorno neuropsiquiátrico definido como um primeiro PSD.⁷

Quadro clínico e diagnóstico

As evidências de acometimento psicótico relacionado à COVID-19 são oriundas fundamentalmente de relatos de casos. O primeiro caso de psicose sem histórico prévio individual ou familiar associado à doença foi publicado por CM Smith. Tratava-se de uma mulher de 36 anos, afro-americana, que desenvolveu o quadro em menos de uma semana do início da infecção pelo coronavírus. A paciente apresentou mudança abrupta de comportamento, passando a apresentar delírios persecutórios e insônia, embora atenção, concentração e orientação permanecessem intactas. Ela acreditava que o seu companheiro estava tentando sequestrar seus filhos. À investigação diagnóstica, a paciente apresentava tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de encéfalo normais, proteína C reativa elevada, dosagem elevada de d-dímero e dosagem de ferritina sérica normal. A possibilidade do diagnóstico ser *delirium* foi aventada, mas como a paciente não tinha alterações na atenção ou consciência, foram aplicados alguns testes na instituição que tiveram resultados negativos para tal hipótese. Foi concluído que se tratava de um primeiro episódio de psicose aguda causada por fatores de estresse ou diretamente relacionada à infecção COVID-19. Houve expressiva melhora clínica da paciente com o uso de risperidona. O tratamento com risperidona também proporcionou bons resultados em episódios psicóticos mais longos associados à COVID-19.¹⁰

O segundo caso relatado foi de um homem de 30 anos que apresentou, por alguns dias, ansiedade, tendências suicidas e delírios persecutórios. Esse caso foi resolvido após 4 dias de

administração de quetiapina em baixa dose.⁶ Em outro caso, uma mulher branca de 55 anos, sem história de doença mental pessoal ou familiar, positivou para o COVID-19 e apresentou mudança abrupta de comportamento, com alucinações visuais e demonstrando agressividade com os funcionários do hospital, acreditando que queriam matá-la. Ela apresentou ilusão semelhante à síndrome de Capgras, achando que um verdadeiro membro da família teria sido substituído por outra pessoa (um impostor). Em seus exames, foram encontradas dosagens elevadas de ferritina, d-dímero e TNF-alfa. Seus sintomas persistiram por até 52 dias, havendo melhora com o uso de risperidona.⁹ O principal paralelo que pode ser traçado nesse último caso é o padrão de sintomas psicóticos marcados por expressiva paranoia.

Todos os pacientes portadores de sintomas psicóticos atribuídos à COVID-19 que foram relatados possuíam PCR e d-dímero elevados. No entanto, nem todos os pacientes tiveram o TNF-alfa testado. Diante disso, um estudo que seria importante a ser desenvolvido seria sobre os perfis de diversas citocinas em pacientes com sintomas psiquiátricos na COVID-19.

Como observado nos relatos de caso estudados, os sintomas de psicose podem persistir por dias, semanas ou até meses após o diagnóstico de COVID-19, guardando alguns dos mesmos sintomas convergentes, que incluem dificuldade para dormir, delírios persecutórios, alucinações, autoflagelo e, até mesmo, ameaça física a terceiros. Contudo, de forma interessante, diferentemente dos casos de psicose sem associação com COVID, é notado que os pacientes acometidos têm consciência de que algo não está normal e que há alteração na forma do seu pensamento.³ Nesse sentido, Colin Smith chama atenção sobre a importância de buscar diferenciar psicose de *delirium*, uma vez que ambos são facilmente confundidos, devendo ser observado se o paciente tem alterações na atenção e na consciência, orientando a aplicação de testes específicos para distinguir ambas as condições com mais precisão.¹

Destaca-se que há um consenso entre os autores que a maior parte dos casos inclui delírios persecutórios envolvendo membros da família e alucinações auditivas.⁵ Segundo CM Smith, na grande maioria dos casos, a sintomatologia é autolimitada, embora Lim ST ressalte que sintomatologia mais prolongada persistiu em média por 52 dias.^{9,10} Esse último autor relata o caso documentado da síndrome de Capgras, assinalando que, na sua avaliação laboratorial, havia elevação de TNF-alfa e ausência de hipóxia.⁹ Nesse sentido, a elevação do TNF-alfa corrobora com a relação entre sintomas psicóticos e tempestade de citocinas citada por Boldrini, embora, como já relatado, mais testes ainda precisem ser feitos.

Com o intuito de melhor elucidação e compreensão dos sintomas psicóticos na COVID-19, CM Smith realizou seu estudo de 48 casos (29 do sexo masculino; idade média de 43,9 anos). Os sinais ou sintomas de psicose mais comumente relatados foram: delírios (92%), alucinações (69%), comportamento desorganizado (48%), fala desorganizada (25%) e catatonia (15%). Alucinações auditivas (60%) foram a forma mais comum de alucinação, seguidas por alucinações visuais (23%) e táteis (4%). Mania foi relatada em 17% dos casos e depressão, em 8%. Um total de 35 pacientes (73%) apresentou sintomas físicos relacionados à COVID-19, com duração entre aproximadamente 0 e 35 dias, sendo os sintomas respiratórios os mais comuns (26 casos – 54%), seguidos por febre (33%), sintomas neurológicos (29%) e sintomas gastrointestinais

(15%). Sintomas não psiquiátricos não foram relatados em (15%) dos casos.¹⁰

Diante dessa gama de sintomatologia, para ser realizado o diagnóstico de psicose em tais casos, a avaliação do paciente deve contemplar histórico médico completo, psiquiátrico e de uso de substâncias (fármacos, drogas lícitas e ilícitas). Segundo as diretrizes da Associação de Psiquiatria dos Estados Unidos, que é especializada em esquizofrenia, em caso de confirmação ou suspeita de COVID-19 acompanhada de sintomas psicóticos – delírios persecutórios – sem história pessoal ou familiar pregressa de doença mental e nenhum outro fator contribuinte, devem ser feitos exames adicionais como ressonância magnética cerebral, eletroencefalograma, exame do líquido cefalorraquidiano e painel autoimune. Nesse sentido, os médicos devem prestar atenção aos primeiros sinais dados pelos pacientes que sinalizem a necessidade de avaliação complementar, física ou laboratorial adicional, num primeiro episódio de psicose.⁵ Além disso, como já anteriormente mencionado, uma vez que o *delirium* é uma consequência comum na COVID-19, e como sua abordagem e tratamento são diferentes do quadro de psicose, o exame físico e mental deve ser feito através de triagem eficaz.¹⁰

Tratamento e prognóstico

Embora ainda não tenham sido realizados estudos suficientes sobre o tratamento da psicose relacionada à COVID-19, tendo sido, em muitos casos, o tratamento com antipsicóticos realizado empiricamente, Smith CM defende que o cuidado deve ser voltado para a doença subjacente, devendo os sintomas psicóticos ser manejados com benzodiazepínicos e antipsicóticos em doses baixa.¹ Complementar a isso, os relatos descritos por Smith CM mostram que a risperidona é efetiva na melhora dos sintomas, tendo tido bons resultados em episódios psicóticos mais longos associados à doença.¹⁰

Estudos mais recentes também demonstraram que baixas doses de antipsicóticos atípicos (especialmente o aripiprazol) são eficientes no tratamento da psicose relacionada à infecção viral.⁶ Por outro lado, SP Thomas defende que, além do tratamento farmacológico, é essencial que os profissionais de saúde se familiarizem com os sintomas, promovam a educação comunitária acerca do tema e discutam com psiquiatras intervenções terapêuticas adequadas para os indivíduos sintomáticos.¹¹ Sugere-se ainda, uma maior articulação entre as equipes da unidade de terapia intensiva e da psiquiatria para diagnosticar e iniciar o tratamento mais precocemente.¹² Nessa perspectiva, deve haver monitoramento de sintomas e uso de questionários para que se possa rastrear a presença de depressão, ansiedade e alterações cognitivas. As terapias comportamentais e farmacológicas são normalmente pautadas em evidências, e os profissionais devem estar atentos às possíveis interações medicamentosas.¹³

Em sua revisão, Ignatova relata que a monoterapia com olanzapina (5 mg por dia por 3 meses) é eficaz como tratamento profilático.¹⁴ Ademais, é importante ressaltar que, segundo SJ Ferrando, terapias de imunomodulação (incluindo melatonina e inibidores de IL-6) e outros medicamentos bloqueadores de citocinas estão sob investigação para a COVID-19.¹⁵

Por fim, no que se refere ao prognóstico, este não é sombrio, pois grande parte dos pacientes têm resolução e resposta rápida quando ocorre o tratamento psiquiátrico adequado, o que, como já destacado, inclui medicação, acolhimento e informação.³

CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 gerou medo da morte, incerteza sobre o futuro e isolamento social, comprometendo a saúde não só física como mental da população. Os impactos de tais problemas trazidos pela doença ainda não foram totalmente esclarecidos, havendo ainda muito a se descobrir acerca do adoecimento provocado e seus desdobramentos.

O que já se sabe é que a psicose, como uma das consequências da infecção pelo SARS-CoV-2, gera repercussões alarmantes, pois representa risco de grave adoecimento, uma vez que desencadeia ruptura com a realidade, sofrimento pessoal, familiar e desajuste social, o que pode culminar em resultados até letais. Nessa perspectiva, faz-se essencial trazer luz ao tema, para que o manejo e o tratamento sejam instituídos de forma adequada e que os acometidos pela infecção sejam monitorados de modo a avaliar suas implicações futuras.

Embora muito já tenha sido descoberto, persistem dúvidas sobre a fisiopatologia da psicose vista na condição. Embora alguns autores defendam a atividade inflamatória como principal causa etiológica da psicose relacionada à COVID-19, mais estudos ainda são necessários sobre a fisiopatologia, sintomatologia e tratamento da condição. Nesse sentido, é interessante que medições de citocinas sejam obtidas em pacientes com sintomas psiquiátricos associados à COVID-19, para que possa ser melhor estabelecida tal relação causal. Por ora, o diagnóstico precoce e o uso racional de medicações antipsicóticas são os pilares fundamentais para a eficácia do cuidado e a reabilitação de tais pacientes.

Além disso, é importante que os médicos e demais profissionais de saúde estejam cientes dessa relação e suspeitem de sua ocorrência quando estiverem diante de pacientes com sintomas neuropsiquiátricos, lembrando que um quadro psicótico pode ser uma possível apresentação e/ou complicação da infecção por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith CM, Komisar JR, Mourad A, Kincaid BR. COVID-19-associated brief psychotic disorder. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 2020 Agosto 1 [citado 2021 Abr 21];13(8):e236940. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/13/8/e236940>
2. Hartmann PB. Como a Covid-19 causa sintomas neuropsiquiátricos? [Internet]. *PEBMED*. 2021. Disponível em: <https://pebmed.com.br/como-a-covid-19-causa-sintomas-neuropsiquiaticos>
3. Hellewell S. Post-COVID psychosis occurs in people with no prior history. The risk is low but episodes are frightening [Internet]. *The Conversation*. [citado em 2022 Jul 8]. Disponível em: <https://theconversation.com/post-covid-psychosis-occurs-in-people-with-no-prior-history-the-risk-is-low-but-episodes-are-frightening-179193>
4. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021 Mar 26; Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2778090>
5. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*.

- 2020 May;7(7).Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437679/>
6. Chacko M, Job A, Caston F, George P, Yacoub A, Cáceda R. COVID-19-Induced Psychosis and Suicidal Behavior: Case Report. *Sn Comprehensive Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Set 26 [citado 2021 Mar 3];1–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519695/>
 7. Łoś K, Kulikowska J, Waszkiewicz N. The Impact of the COVID-19 Virus Pandemic on the Incidence of First Psychotic Spectrum Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Mar 22 [citado 2022 Jul 8];19(7):3781. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8997854>
 8. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. (2021). Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Current psychiatry reports*, 23(5), 25. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>
 9. Lim ST, Janaway B, Costello H, Trip A, Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection. *BJPsych Open*. 2020 Jul 22;6(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477483/>
 10. Smith CM, Gilbert EB, Riordan PA, Helmke N, von Isenburg M, Kincaid BR, et al. COVID-19-associated psychosis: A systematic review of case reports. *General Hospital Psychiatry* [Internet]. 2021 Nov [citado 2022 Jul 8];73:84–100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8546431/>
 11. Thomas SP. Psychosis Related to COVID-19: Reports of a Disturbing New Complication. *Issues in Mental Health Nursing*. 2021 Feb 1;42(2):111–1. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01612840.2021.1873054>
 12. Kozato N, Mishra M, Firdosi M. New-onset psychosis due to COVID-19. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 2021 Apr 1;14(4):e242538. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/14/4/e242538>
 13. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Current Psychiatry Reports*. 2021 Mar 16;23(5).Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>
 14. Ignatova D, Krasteva K, Akabalieva K, Alexiev S. Post-COVID -19 psychosis: Cotard’s syndrome and potentially high risk of harm and self-harm in a first-onset acute and transient psychotic disorder after resolution of COVID -19 pneumonia. *Early Intervention in Psychiatry*. 2021 Nov 18; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8653068/>
 15. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, Tavakkoli M, Dornbush R, Baharani R, et al. COVID-19 Psychosis: A Potential New Neuropsychiatric Condition Triggered by Novel Coronavirus Infection and the Inflammatory Response? *Psychosomatics*. 2020 May; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236749/>

PROFILAXIA DE INFECÇÕES EM PACIENTE SUBMETIDOS À CIRURGIAS ORTOPÉDICAS

PROPHYLAXIS OF INFECTIONS IN PATIENTS SUBMITTED TO ORTHOPEDIC SURGERY

Renato de O. Afonso¹; Marco A. N. Mibielli²; Denise V. Marangoni²

¹Acadêmico do curso de Medicina da UNIFESO; ²Professor do Curso de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: As Infecções de Sítio Cirúrgico (ISC) são provenientes de colonizações de microrganismos que infectam o procedimento cirúrgico. As Infecções de Sítio Cirúrgico (ISC) relacionadas à procedimentos ortopédicos, principalmente os que envolvem fraturas expostas e colocação de próteses, são uma das grandes causas de complicações graves no pós-cirúrgico imediato e a longo prazo. **Objetivo:** Ampliar os conhecimentos a respeito das profilaxias para prevenção de infecções pós cirurgias ortopédicas. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa no *Scielo*, *Google Acadêmico*, *PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health)*, *Cochrane Library* e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores *Orthopedic Surgery*, *Infection*, *Prophylaxis*, *Prognosis*. **Conclusões:** A profilaxia para infecções de sítio cirúrgico continua sendo muito estudada, por ainda ser um grande problema, acarretando em difícil controle para a saúde pública, e usar os melhores métodos e com tratamento individualizado, com avaliação do ambiente exposto, tipo de cirurgia, tipo de trauma trará um melhor controle, assim levando ao melhor prognóstico do paciente.

Descritores: Cirurgias Ortopédicas, Infecções, Profilaxia, Prognóstico

ABSTRACT:

Introduction: Surgical Site Infections (SSI) originate from colonization of microorganisms that infect the surgical procedure. Surgical Site Infections (SSI) related to orthopedic procedures, especially those involving open fractures and prosthesis placement, are a major cause of serious complications in the immediate and long-term postoperative period. **Objective:** To expand knowledge about prophylaxis to prevent infections after orthopedic surgeries. **Methods:** A search was carried out in *Scielo*, *Google Scholar*, *PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health)*, *Cochrane Library* and the *Virtual Health Library (BVS)* with the descriptors *Orthopedic Surgery*, *Infection*, *Prophylaxis*, *Prognosis*. **Conclusions:** Prophylaxis for surgical site infections continues to be widely studied, as it is still a major problem, resulting in difficult control for public health, and using the best methods and individualized treatment, with evaluation of the exposed environment, type of surgery, type of trauma will bring better control, thus leading to a better prognosis for the patient.

Keywords: Orthopedic Surgery, Infection, Prophylaxis, Prognosis

INTRODUÇÃO

As Infecções de Sítio Cirúrgico (ISC) são provenientes de colonizações de microrganismos que infectam o procedimento cirúrgico. Essas infecções são um grande problema de saúde pública, pois acarretam um aumento da taxa de internações, além de culminar com o aumento da mortalidade e tempo de internação dos pacientes.¹

As Infecções de Sítio Cirúrgico (ISC) relacionadas à procedimentos ortopédicos, principalmente os que envolvem fraturas expostas e colocação de próteses, são uma das grandes causas de complicações graves no pós-cirúrgico imediato e a longo.¹ Nesses casos, existe um grande aumento das taxas de re-hospitalização e reincidência de lesões no mesmo local, provocando altos custos em caso de nova assistência, além de ter grande impacto na qualidade de vida desses pacientes no pós-cirúrgico.²

O controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) está intimamente relacionado com a higienização do ambiente hospitalar, com o tipo de cirurgia, com o tempo de exposição ao meio externo e com o tipo de ferida. Estudos mostram que superfícies hospitalares funcionam como meios de transmissão e como reservatórios de diversos microrganismos associados às infecções comuns no sistema de saúde, logo a permanência do paciente por grandes períodos tanto no pré quanto no pós hospitalar podem aumentar o risco desse paciente estabelecer uma infecção.³ Nesse sentido, os centros cirúrgicos são considerados ambientes de alto risco, onde as Infecções de Sítio Cirúrgico destacam-se como um dos principais riscos de quebra da segurança do paciente.⁴

As infecções de sítio cirúrgico são as principais causas de infecção relacionada a assistência à saúde. Análises epidemiológicas nos Estados Unidos da América, estimam que as ISCs são a segunda causa mais comum de infecção em pacientes internados e a responsável pela maior parte das complicações, tendo uma ocorrência em 2 a 5% dos pacientes. Ainda nesse estudo, análises sobre cirurgias ortopédicas com uso de implantes, mostraram aumentar significativamente as taxas de morbimortalidade e assim elevam os custos provenientes de pacientes com infecção pós cirurgias ortopédicas e geram algum tipo de restrição a qualidade de vida do mesmo.⁵

Grande parte das revisões de literatura mundiais mostram números em que cerca 1 a 5 % das cirurgias com implantes de próteses tornam-se infectadas, com predomínio de infecção por bactérias gram-positivas, vale ressaltar que por conta das atualizações sobre esses procedimentos cirúrgicos e o aumento significativo de sua realização, é de suma importância avaliar meios para combater a infecção.⁶ No Brasil, as infecções provenientes de cirurgias ortopédicas para colocação de órteses são as causas infecciosas mais frequentes e estima-se que 14 a 16% desses pacientes sejam acometidos por alguma infecção no sítio cirúrgico.²

Partindo desses resultados e análises de estudos, para o controle de ISCs e das IRAS, a realização de medidas de prevenção de danos relacionados a essas infecções, torna-se primordial a execução de limpeza com eficácia de todo e qualquer material e superfícies que venham a ser utilizados dentro do ambiente hospitalar.^{3,7}

Por ser um grande problema na saúde pública tendo repercussão tanto no sistema de saúde quanto na qualidade de vida dos pacientes, deve-se buscar alternativas para solucionar essa

questão. Visando minimizar as ISCs, essa revisão busca avaliar e elucidar quais seriam as formas de prevenção e profilaxia dessas infecções, através de uma revisão bibliográfica.

JUSTIFICATIVA

Esta revisão busca ampliar as informações quanto as infecções de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, visando assim analisar formas de prevenir infecções advindas desses procedimentos e assim analisar os principais marcadores que venham a aumentar taxas de internações, tempo de internação, prognósticos desfavoráveis, além de possíveis complicações inerentes desses procedimentos, e por fim acrescentar conhecimento sobre a abordagem quanto a essas infecções.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Ampliar os conhecimentos a respeito das profilaxias para prevenção de infecções pós cirurgias ortopédicas.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Elencar possíveis fatores de risco como desenvolvedores de infecções pós cirúrgicas.

Avaliar as diferentes abordagens quanto ao manejo do paciente durante seu tratamento pré, intra e pós-operatório.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa no *Scielo*, *Google Acadêmico*, *PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health)*, *Cochrane Library* e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores *Orthopedic Surgery*, *Infection*, *Prophylaxis*, *Prognosis*, onde foram encontrados 52 artigos a partir do ano de 2010.

Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) idiomas português e inglês. A partir disso 37 artigos foram descartados e 15 foram utilizados como referências para a confecção da revisão bibliográfica. Para complementar o trabalho, o Manual de Trauma Ortopédico da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia – edição de 2011, também foi utilizado.

DISCUSSÃO

A maioria dos fracassos no manejo pós cirúrgico visando a profilaxia para infecções tem como ponto de partida tanto o tratamento cirúrgico sugerido para a patologia ortopédica, quanto os manejos tradicionais de tratamento antimicrobiano que não são eficazes contra o patógeno, pois em sua maioria eles somente são efetivos contra bactérias planctônicas, ou seja, bactérias

que vivem livremente. Nas infecções ortopédicas, principalmente as advindas de cirurgias para colocação de órteses, os oponentes mais insistentes não são os conhecidos patógenos planctônicos, mas suas formas embutidas em uma matriz extracelular, que levam a formação de um Biofilme, na qual a superfície de osso não vascularizado e, eventualmente, a superfície de implantes atuam como um substrato para a fixação de bactérias e a formação desses biofilmes.⁸

Um biofilme pode ser definido como uma comunidade séssil, ou seja, uma comunidade aderida a uma matriz extracelular, derivada de microrganismos que estão ligados a um substrato, que nesse caso ou será a superfície óssea ou a superfície do implante ortopédico. Além disso, o biofilme pode ser encontrado também como agregados flutuantes que também dependem de uma matriz para sua agregação. Um biofilme bacteriano maduro tem permeabilidade diminuída a neutrófilos e macrófagos, logo o primeiro combate feito pela imunidade inata se torna praticamente nulo. Aqueles que passam são clinicamente ineficazes na erradicação das bactérias do biofilme, pois nessa passagem perdem grande parte de sua capacidade bactericida. Enquanto neutrófilos e macrófagos são capazes de fagocitar bactérias livres, eles não são inatamente capazes de combater essas bactérias sésseis em biofilme.⁹

As bactérias embebidas em biofilme requerem maiores concentrações de antibióticos para eliminação do que suas formas planctônicas. As moléculas dos antimicrobianos devem se difundir através da matriz do biofilme para inativar as células encapsuladas. As substâncias poliméricas extracelulares que constituem esta matriz apresentam barreira para essas moléculas, o que influencia na taxa de transporte do antimicrobiano para o interior do biofilme. Assim as condições que provocariam a diminuição do crescimento, como limitação de nutrientes ou presença de substâncias tóxicas (como os antibióticos), são ineficazes levando a manutenção e crescimento dos biofilmes.⁸

O diagnóstico proposto pela Sociedade de Infecções do Musculoesquelético, tem como base a presença de comunicação do meio externo com a prótese; ou duas amostras de cultura com a presença de patógeno isolado; ou três dos cinco critérios a seguir: (I) VHS ou PCR positivos; (II) Contagem aumentada de leucócitos sinoviais; (III) Porcentagem elevada de neutrófilos sinoviais; (IV) Isolamento de um microrganismo em uma cultura de tecido ou fluido peri-protético; (V) número superior a cinco neutrófilos por campo de alta potência em cinco campos de alta potência observados a partir de análise histológica de tecido peri-protético com aumento de 9400.¹⁰ Esse diagnóstico também pode partir da avaliação clínica direta, onde a presença de sinais flogísticos de inflamação cerca de 30 a 90 dias após procedimentos cirúrgicos ou em até 1 ano após implantação de próteses.¹

O tratamento da infecção óssea ainda é um desafio e por isso deve ser reservada a cirurgiões experientes em centros onde exista a capacidade necessária para que o manejo adequado do quadro infeccioso seja realizado. Para erradicar o biofilme de infecções, existem cinco passos básicos que devem ser realizados (os 5Ds): 1. Detecção: localizar o foco; 2. Desbridamento: reduzir ao máximo o número de bactérias, removendo todo material morto e infectado da forma mais radical possível; 3. Disruption/Interrupção: bloquear mecanicamente suas estruturas estabelecidas de forma completa, retirando qualquer tipo de material usado no procedimento cirúrgico, como

próteses, enxertos e cimentos; 4. Dead space management/Gestão do espaço morto: obliterar possíveis focos de colonização preenchendo o espaço morto da forma mais completa possível; 5. Descontaminação: eliminar bactérias sésseis no interior fragmentos restantes usando substâncias antimicrobianas em concentrações tão altas e eficazes contra a bactéria possível.⁸

Foram realizados diversos estudos buscando avaliar qual seria a forma mais eficaz de evitar que houvesse a colonização de bactérias dentro do foco cirúrgico. Os curativos a vácuo demonstraram diminuir a incidência de infecções em pacientes ortopédicos sob risco, mas seu uso profilático não demonstrou benefícios e só aumentou os custos provenientes do procedimento. O uso de suturas com revestimentos antibacterianos ainda é muito recente, com base em um estudo de nível de evidência I, onde não foram estudados somente pacientes ortopédicos, o uso desse tipo de suturas parece reduzir a taxa de ISCs. Também foi estudado o implante de drenos de aspiração para prevenir estas infecções, contudo esses drenos levaram ao aumento da perda sanguínea, ou seja, se tornou uma complicação e não um benefício direto, não demonstrando benefício ou malefício quanto as infecções tanto do sitio cirúrgico quanto articular periprotético.⁴

Outra discussão foi em relação a qual curativo cirúrgico estaria ligado ao menor risco de infecção. Nessa discussão foram analisados curativos passivos (gaze, absorvente); ativos (filmes, hidrocoloides, alginato); e, interativos (antimicrobianos, biomaterial, curativos a vácuo). Nessa análise, o curativo passivo serviu apenas como protetor, enquanto os curativos ativos promoveram cura através da criação de um ambiente úmido. Os curativos interativos interagem diretamente com a ferida, aumentando a cicatrização além de incluírem agentes antimicrobianos, como a prata, contribuindo para a conservação da área.⁴

Quanto ao curativo, deve-se atentar para a primeira troca e para a frequência com que os curativos subsequentes devem ser trocados. Não a consenso sobre qual seria o período ideal para a troca dos mesmos, mas um dos pontos sob os quais a certeza é que não devem ser molhados ou mobilizados durante 48 horas, visando estabelecer o menor contato da ferida com o ambiente externo durante os primeiros momentos pós cirúrgico. O primeiro curativo após a cirurgia visa controlar o sangramento, absorver exsudatos e fornecer uma barreira física de proteção. Feridas que sejam descobertas ou violadas precocemente parecem aumentar o risco de estabelecer infecções, mas a manutenção do mesmo curativo durante um grande período de tempo também favorece a formação de processos infecciosos. Logo, idealizou-se que o período de 48 horas seria o ponto de corte para essas trocas, podendo ter algo entre 12 horas para mais ou para menos como margem para sua troca.⁴

Após alguns estudos foi idealizado entregar antibióticos através de um distribuidor local de medicamentos, carregando-o através de um material e não de forma sistêmica, assim foi misturado antibióticos e cimento de polimetilmetacrilato (PMMA) para criar esse transportador. A partir destes achados, desenvolveram técnicas usando cimento ósseo carregado com antibiótico na forma de grânulos para serem colocados em defeitos ósseos desbridados e tornou-se claro que as concentrações de antibióticos produzidas pelo cimento carregado com antibióticos podem matar bactérias, mas não são eficazes na eliminação de aglomerados de biofilme remanescentes. Cerca de 90% do antibiótico permanece preso no cimento e as quantidades liberadas da superfície

criam apenas concentrações moderadas para as primeiras horas após a implantação, deixando cimento ineficaz como ferramenta anti-biofilme. Pequenos biofilmes requerem até 100 vezes as concentrações de inibição mínima do que uma bactéria livre e flutuante, logo não são possíveis para antibioticoterapia sistêmica, bem como para os antibióticos liberados pelo PMMA.⁸

Mas apesar de não funcionar como ferramenta anti-biofilme, é comumente aceito que qualquer enchimento usado para gerenciamento de espaço morto, precisa de algum tipo de proteção contra a recolonização com remanescentes bactérias do desbridamento. O Dead space management/ Gestão do espaço morto (DSM) após o desbridamento pode ser realizado com cimento ou cerâmica com antibiótico. Contudo, deve ser ressaltado que esses dispositivos tem função mecânica, mas não podem ser considerados como uma ferramenta anti-biofilme, esse antibiótico empregado junto ao cimento ou cerâmica tem como função a proteção momentânea do enxerto contra restos de biofilme.⁸

Por isso, o tratamento antibiótico sistêmico deve sempre seguir a resultados de culturas pré-operatórias. Em caso de cultura negativa infecção, uma cefalosporina de segunda geração é suficiente até que os resultados das culturas intraoperatórias estiverem disponíveis. Nunca podemos considerar um osso como curado, visto que o tratamento é individualizado e pode haver recorrência dentro de um período de tempo desconhecido, logo o tratamento deve ser feito buscando minimizar sequelas e danos, e consequentemente diminuir a dor e a chance de infecção do paciente.⁸

Novos estudos avaliaram a eficácia do uso de vancomicina intravenoso em comparação ao uso de cefalosporinas. As cefalosporinas continuam tendo grande uso como medida profilática, mas pelo mal uso na medicina de forma geral houve um crescimento no número de bactérias resistentes a essa profilaxia, no entanto, ela não deixou de ser uma escolha. A partir disso, começaram estudos comparativos com a vancomicina, onde não houve uma diferença considerável quando usado de forma sistêmica.¹¹

Ainda nessa publicação foi analisado o uso tópico da vancomicina em pó sobre a ferida operatória, onde se obteve um resultado positivo, considerando que por ser local, ela alcança altos níveis terapêuticos e alta concentração do antibiótico na ferida operatória. Ficou evidente que o uso de vancomicina em pó sobre o local onde foi feita a incisão em cirurgias de coluna provocou uma diminuição sobre a taxa de infecções de sitio cirúrgico (ISCs), nesse estudo nenhum paciente do grupo que teve a profilaxia com vancomicina necessitou de reabordagem, enquanto no grupo controle 12 novos procedimentos cirúrgicos tiveram de ser realizados para correção de danos infecciosos. Logo a aplicação de vancomicina em pó demonstra ser promissora contra as ISCs.¹¹

Em uma dissertação, onde foram analisados 23 estudos conduzidos durante 27 anos, foi demonstrado a eficácia da profilaxia antibiótica na redução do risco de infecção, tanto de infecções superficiais quanto de infecções profundas que são as que geram maiores complicações. Nesses estudos, não foi avaliado quanto a eficácia de antibióticos específicos, mas sim quanto a eficácia de antibióticos cujo houvesse proteção contra Gram Positivos e esses mostraram resultado significativos na diminuição do número de infecções de sitio cirúrgico.¹² E dentro dessas bactérias gram positivas, temos como a mais comum o *Staphylococcus aureus*, principalmente quando avaliado na população pediátrica.⁷

As causas externas, como as infecções, contribuem para a cronicidade do paciente, o que acarreta em novas abordagens cirúrgicas que virão a exigir maior permanência em leitos hospitalares e possíveis novas internações. As causas externas são diretamente ligadas a ortopedia, por isso as infecções no sítio cirúrgico são tão temidas, as mesmas têm uma grande chance de complicações que serão eternas na vida dos pacientes.⁵

Estudos recentes mostraram que fraturas não expostas de membros inferiores são um alvo mais fácil para infecção. Além disso houve uma tendência no aumento de bactérias gram negativas como causadoras da infecção, principalmente nos quadros mais arrastados e mais resistentes.¹³ Ao avaliar as fraturas expostas de membros inferiores, pode-se notar que elas estão ainda mais propensas a infecção. Nesses tipos de fratura deve-se dar preferência pelo tratamento com gentamicina e clindamicina, principalmente nas fraturas mais graves, pois há uma tendência no aumento bacteriano e assim um aumento na chance de essa infecção vir a ter uma recidiva.¹⁴

Tem-se como princípio de todo trauma com fratura exposta que as bactérias que estão na ferida são aquelas que já estariam presentes na pele do paciente, acrescidas das bactérias proveniente do meio externo onde ocorreu o acidente. De modo geral, essas bactérias da comunidade têm baixo perfil de resistência a antibióticos, por isso o uso de uma cefalosporina seria eficaz para o combate das bactérias gram positivas, sendo argumentado por alguns autores que somente essa profilaxia já seria o suficiente. Mas, por se tratar de infecção ortopédica, não subestimando a energia do trauma é aconselhável que sejam associados antibióticos para gram negativos, em que gentamicina e amicacina seriam as melhores escolha em questão custo-benefício. Nesses casos profilaxias por algo em torno de 7 dias seriam preconizados como ideais, podendo chegar a 14 dias.¹⁵

Já no âmbito das fraturas fechadas, temos como o principal microrganismo e maior causador de infecção o *Staphylococcus aureus*, com isso as cefalosporinas novamente são as drogas de primeira escolha para esses casos, podendo também serem usadas como primeira escolha para artroplastias. Para casos de alergia a beta-lactâmicos, esta proposto o uso de vancomicina ou clindamicina. Para casos onde sabidamente estejam presentes, tanto no paciente quanto na instituição de saúde, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina, a vancomicina demonstrou-se como uma boa profilaxia, não sendo demonstrada superioridade significativa quando comparada a cefazolina ou cefuroxima. Nos casos das fraturas fechadas, ficou demonstrado que a utilização de antibióticos nas 24 horas iniciais já seria capaz de evitar infecções, não sendo demonstradas superioridades em profilaxias com maiores durações.¹⁵

O uso de cefalosporinas, de primeira ou segunda geração, ou glicopeptídeos para profilaxia não demonstrou diferença significativa quanto a proteção para infecção no pós operatório, mas o uso de antibióticos é inevitável durante o período perioperatório, visando o controle do sítio cirúrgico no período pré, intra e pós operatório. Logo para definir a conduta devem ser avaliados a forma de trauma, o meio sob o qual o paciente está exposto e as bactérias mais comuns na comunidade, e por fim selecionar o antibiótico mais sensível.¹⁶

CONCLUSÃO

Dessa forma, esse trabalho demonstra que as medidas para suporte e para profilaxia quanto a infecções de sítio cirúrgico no âmbito da ortopedia, visam principalmente obter resultados que venham a levar conforto ao paciente e evitar possíveis complicações irreversíveis. Na ortopedia, uma infecção mal administrada, pode levar a amputações, dores crônicas e outras complicações.

A partir dessa revisão, que buscou enfatizar os pontos principais para evitar infecções, fica evidente que vai muito além de uma boa profilaxia antibiótica. O tratamento profilático para infecções começa já no diagnóstico de um quadro com chances de propiciar uma infecção no sítio da ferida, e neste caso, uma boa assepsia e antisepsia já são a primeira forma de evitar a infecção. Após isso, um manejo correto no contexto da cirurgia, com o cuidado na limpeza do centro cirúrgico, com o manejo correto dos materiais estéreis, com a aplicação de boas medidas de desbridamento, lavagem com soro abundante, já são boas medidas profiláticas para evitar danos.

Falando sobre os antibióticos, nas feridas cirúrgicas exposta deve-se priorizar pelo uso de cefalosporinas visando o combate principalmente contra gram positivos e deve ser avaliado pelo cirurgião a necessidade do uso associado de um anticorpo contra gram negativo. Já nas cirurgias fechadas, tanto nas fraturas quanto nas artroplastias, deve-se sempre temer o *S. aureus*, mas deve ser avaliado sobre o uso de outros tipos de intervenção, em que nos casos de artroplastias com a introdução de uma superfície propensa a formação de biofilmes, deve ser avaliado o uso de algum antibiótico local, podendo ser usada a vancomicina em pó associada ao uso pós cirúrgico de uma cefalosporina.

Por fim, a profilaxia para infecções de sítio cirúrgico continua sendo muito estudada, por ainda ser um grande problema, acarretando em difícil controle para a saúde pública, e usar os melhores métodos e com tratamento individualizado, com avaliação do ambiente exposto, tipo de cirurgia, tipo de trauma trará um melhor controle, assim levando ao melhor prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Silva EN, Silva RK, Carvalho SB, Façanha DM, Carvalho RE, Pereira FG. **Factores de riesgo e infección del sitio quirúrgico en cirugías ortopédicas y traumatológicas. Revista Cuidarte** - Universidad de Santander – UDES, 2021; 12 (2): 1-14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.1292>.
2. Nascimento DC. Aspectos epidemiológicos das infecções de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas com implantes. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em saúde e enfermagem] - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, 2015.
3. Lima FS, Miranda MK, Bezerra JS, Ferreira MS, Oliveira SM, Valentim LA et al. Água ozonizada: uma nova proposta na desinfecção de superfícies em salas de cirurgias ortopédicas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], 2022; 15(2): 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e9588.2022>.
4. Parvizi J, Gehrke T. Anais do 2o. Encontro do Consenso Internacional (ICM) em Infecção

- Musculoesquelética [Internet]. ICM Philly 2019.
5. Franco LM, Ercole FF, Mattia A. Infecção cirúrgica em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica com implantes. *Rev. Sobecc*, 2015; 20 (3): 163-170. Disponível em: <https://revista.sobecc.org.br/sobecc/article/view/87>.
 6. Lima AL, Oliveira PR. Atualização em infecções em próteses articulares. *Rev Bras Ortop*, 2010; 45 (6): 520-523. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-36162010000600002>.
 7. Chagas MQ, Costa AM, Mendes PH, Junior, SC. Análise das infecções de sítio cirúrgico em pacientes pediátricos após cirurgia ortopédica: um estudo caso-controle. *Revista Paulista de Pediatria*, 2017; 35(1): 18-24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00011>.
 8. Winkler H. Treatment of chronic orthopaedic infection. *Efort Open Reviews*, 2017; 2 (5): 110-116. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.2.160063>.
 9. Saeed K, McLaren AC, Schwarz EM, Antoci V, Arnold WV, Chen AF et al. Biofilm. *Journal of Orthopaedic Research*, 2019; 37 (5): 1007-1017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jor.24229>.
 10. Perry KL, Hanssen AD. Orthopaedic Infection: Prevention and Diagnosis. *Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons*, 2017; [S.L.] 25: 4-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5435/jaaos-d-16-00634>.
 11. Sadigursky D, Sousa MD, Cajaiba YG, Martins RR, Lobao DM. Infectious Prophylaxis with Intrawound Vancomycin Powder in Orthopedic Surgeries: Systematic Review with Meta-Analysis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2019; 54: 617-626. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2017.12.003>.
 12. Gillespie WJ, Walenkamp GH. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2010; 3: 1-56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000244.pub2>.
 13. Inacio RC, Mede EA, Aquila AM. Fatores de risco, tratamento e evolução clínica das infecções em osteossínteses pós-fraturas não expostas. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, 2018; 22:44-45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.084>.
 14. Inacio RC, Mede EA, Aquila AM. Fatores de risco, tratamento e evolução clínica das infecções em osteossínteses pós-fraturas expostas. *The Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, 2018; 22:44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.084>.
 15. Pozzi I, Reginaldo S, Almeida MV, Cristante AF. Manual de Trauma Ortopédico. SBOT – Revista Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, 2011.
 16. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections Clinical Practice Guideline. <https://www.aaos.org/pjguideline>. Published March 11, 2019.

A INTEGRAÇÃO DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA

INTEGRATION OF PALLIATIVE CARE IN PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

Alana A. R. M. Pereira¹; Márcio Niemeyer²

¹Discente do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitario Serra dos Órgãos; ²Professor do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitario Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A abordagem multidisciplinar dos cuidados paliativos nos pacientes com doença renal crônica, principalmente nos estágios avançados da doença, visa amenizar a alta carga de sintomas físicos e emocionais, objetivando o alívio dos sintomas e planejamento antecipado de cuidados com fornecimento de apoio psicológico e educação para famílias, sendo focado unicamente no paciente. **Objetivos:** Realizar uma revisão narrativa sobre cuidados paliativos e sua abordagem no manejo dos pacientes com doença renal crônica. **MÉTODOS:** Revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos na plataforma PubMed, do ano de 2012 a 2022, em qualquer língua, onde os critérios de inclusão foram aqueles que continham “cuidados paliativos” “doença renal crônica” no título. **Resultados:** A introdução dos cuidados paliativos deve ser discutida pelos médicos nefrologistas com todos pacientes com DRC e iniciada o mais precocemente possível, sendo essencial sua explanação para melhora da qualidade de vida. **Conclusão:** Quaisquer pacientes convivendo com a insuficiência renal deveriam possuir conhecimento sobre a possibilidade dos cuidados paliativos e acredita-se que todos se beneficiariam dos cuidados paliativos.

Descritores: Doença Renal Crônica; Cuidados Paliativos

ABSTRACT

Introduction: The multidisciplinary approach of palliative care in patients with chronic kidney disease, especially in the advanced stages of the disease, aims to alleviate the high burden of physical and emotional symptoms, aiming at symptom relief and advance planning of care with the provision of psychological support and education for families, focusing solely on the patient. **Object:** Conduct a simple narrative review to present the introduction of palliative care and its approach in the management of patients with chronic kidney disease. **Methods:** Bibliographic review through research of articles on the PubMed platform, from the year 2012 to 2022, in any language, where the inclusion criteria were those that contained “palliative care” “chronic kidney disease” in the title. **Conclusion:** The introduction of palliative care should be discussed by nephrologists with all patients with CKD and initiated as early as possible, and its explanation

is essential to improve quality of life. Any patients living with renal failure should have knowledge about the possibility of palliative care and it is believed that everyone would benefit *from palliative care*.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Palliative Care

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela lesão renal que ocorre de maneira progressiva e irreversível, comprometendo o funcionamento adequado dos rins, tendo como principais causas a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e as glomerulonefrites¹. Quando realizado o diagnóstico de DRC, objetiva-se retardar a progressão da doença e discutir com os pacientes e seus familiares a melhor conduta terapêutica para os estágios finais da doença renal: diálise, transplante ou manejo conservador sem diálise².

O crescente reconhecimento dos limites da diálise de manutenção para alguns grupos de pacientes levou ao surgimento de modelos conservadores de tratamento para doença renal avançada em vários países desenvolvidos fora dos Estados Unidos. Embora haja alguma variação entre os modelos de cuidados conservadores, a maioria se concentra em “retardar o declínio da função renal, controle ativo dos sintomas, planejamento avançado dos cuidados e prestação de cuidados paliativos”.³

Os cuidados paliativos são uma abordagem multidisciplinar aplicada em qualquer pessoa que possui uma doença crônica e grave, como o paciente com DRC, objetivando o alívio de sintomas, planejamento antecipado de cuidados e fornecimento de apoio psicológico e educação para famílias focando unicamente no paciente.

Os pacientes com DRC avançada apresentam alta carga de sintomas físicos e psicológicos estressantes, semelhante ao que ocorre em outras doenças crônicas, como o câncer. Esse conjunto de sintomas tem impacto negativo na qualidade de vida, dessa maneira, é estabelecida a necessidade da inserção dos cuidados paliativos na rotina do tratamento da DRC, principalmente no estágio G4-G5, desde populações sem diálise até populações em diálise⁴.

No entanto, apesar das recomendações, as taxas de encaminhamento de pacientes com DRC avançada para serviços de consulta de cuidados paliativos permanecem baixas e persistem resultados adversos, como menor qualidade de vida devido ao gerenciamento inadequado dos sintomas e altas taxas de cuidados médicos intensivos no fim da vida ou próximo a ele⁵.

OBJETIVOS

Ressaltar importância da abordagem dos cuidados paliativos no acompanhamento do paciente com doença renal crônica avançada desde o seu diagnóstico.

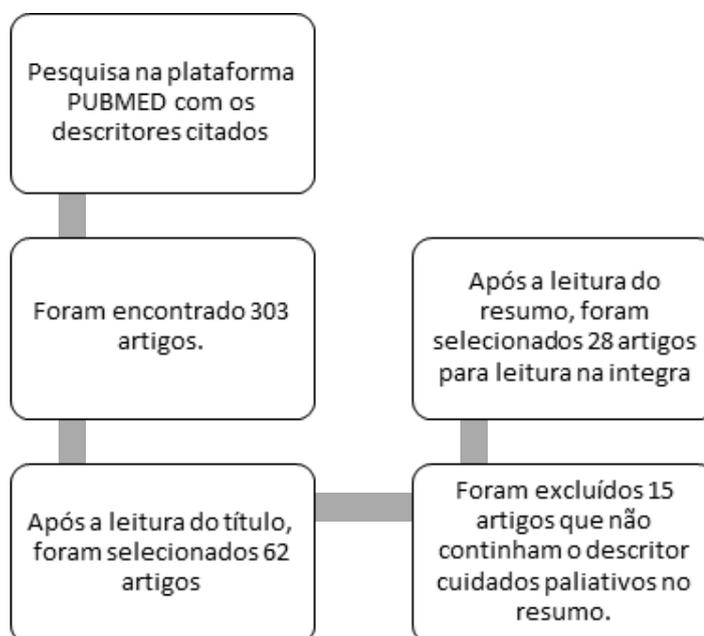
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Inicialmente, foi realizado um levantamento de

dados de artigos indexados nas plataformas PUBMED, Scielo e Google Academy, publicados entre 2012 e 2022, sem nenhuma restrição quanto a língua. Os descritores utilizados foram “paliativo” “cuidado” “doença renal” e seus 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 306 artigos com o título compatível, mas destes foram selecionados 30 para a leitura na íntegra. Os critérios de exclusão utilizados foram diálise, doença renal aguda e artigos que não continham os descritores acima.

Foi descrito em forma de diagrama a metodologia realizada no estudo para melhor compreensão.



Fonte: O Autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão analisadas e comparadas as evidências quanto (a) tomada de decisão para tratamento dialítico vs conservador na DRC (b) conceituação dos cuidados paliativos renais e sua aplicação (c) abordagem paliativa no manejo do paciente renal crônico

Tratamento dialítico vs tratamento conservador e abordagem paliativa

A escolha entre diálise ou tratamento conservador abrangente pode ser uma decisão desafiadora tanto para os pacientes com DRC avançada quanto para aqueles que cuidam deles, sendo familiares ou profissionais da saúde. A maioria das diretrizes clínicas desenvolvidas para orientação da tomada de decisões sobre transplante renal ou início ou retirada da diálise são focadas em apoiar os médicos e não os pacientes. Assim, são escassos os estudos focados nas intervenções destinadas a ajudar os pacientes com DRC avançada a tomar decisões sobre se irá iniciar a diálise e quando⁶.

A falta de auxílio para orientar as decisões sobre a diálise é problemática porque o

início da diálise tornou-se cada vez mais comum entre os idosos nas últimas décadas, apesar das preocupações de que a diálise pode não restaurar a saúde ou prolongar a vida em idosos com alta carga de comorbidade e limitação funcional^{7,8}.

Pacientes quando informados que possuem DRC avançada, podem presumir que a diálise é inevitável. Mas, para alguns fatores podem ser utilizados como prognóstico e auxílio de decisão quanto à abordagem terapêutica. A taxa de declínio na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de um paciente pode ser mais importante na determinação do prognóstico de um paciente do que qualquer medida única de eGFR, assim pode ser utilizada a eGFR inicial e final de um paciente ou a média das eGFRs do primeiro e do último ano para calcular sua alteração na eGFR por ano. Usando este cálculo simples, os médicos podem determinar se um paciente tem uma lenta (<3 ml/min/1,73 m²/ano) média (>3 e <5 ml/min/1,73 m²/ano) ou rápida (≥5 ml/min/1,73 m²/ano) taxa de declínio, sendo estas consideradas um fator relacionado a uma futura necessidade de diálise. Uma rápida taxa de declínio está associada a uma maior possibilidade de atingir uma eGFR baixa, onde a diálise pode ser considerada devido a uma pior sobrevida⁹.

Além da estimativa da taxa de filtração renal, a presença e a avaliação do nível de comorbidade do paciente é um importante determinante na decisão de conduta. Aqueles pacientes com baixos níveis de comorbidade e uma sobrevida prevista de mais de três anos devem ser considerados para todas as modalidades de tratamento da insuficiência renal, incluindo o transplante renal¹⁰. Em contraste com esses idosos saudáveis, os pacientes com alta mortalidade esperada em três e seis meses podem optar por adiar o início e podem ser candidatos a tratamento conservador sem diálise⁹.

O planejamento antecipado dos cuidados paliativos deve ser iniciado quando o paciente atingir o grau 4 ou 5 da doença renal crônica, ou seja, fase de insuficiência renal severa (corresponde ao ritmo de filtração glomerular entre 15 a 29 ml/min/1,73m²) ou fase terminal da insuficiência renal crônica (com a taxa de filtração glomerular inferior a 15ml/min/1,73m²) respectivamente. Se trata de um processo contínuo, revisto periodicamente, que irá ajudar o paciente (a) a se preparar para os cuidados de fim de vida, (b) na decisão quanto o início ou não da hemodiálise, (c) com decisões como o conceito de fístula e transplante preventivo quando atingir o grau 5¹¹.

Muitos pacientes se arrependem de decidir iniciar a diálise, portanto, com um melhor planejamento de cuidados tal condição possa ser diminuída. Então, além de considerar a diálise, os pacientes devem ter a opção conservadora oferecida e assim, a aplicação dos cuidados paliativos. Essa abordagem incorpora todos os tratamentos em si da DRC, fornece suporte psicossocial e espiritual e gerenciamento ativo dos sintomas com menos monitoramento médico dos parâmetros laboratoriais e mais foco no uso de terapias medicamentosas direcionadas ao alívio do paciente¹³.

A aplicação do tratamento conservador conjunto as medidas paliativas são considerações apropriadas para pacientes (a) com altos níveis de comorbidade e mau estado funcional, (b) que dependem de hidratação e nutrição artificial, (c) em estado vegetativo persistente, (4) malignidade incurável (5) presença de outras causas não renais de morte iminente (6) para pacientes que não podem ser dialisados com segurança¹³.

As opções sem diálise também podem ser apropriadas para pacientes cujos objetivos

e prioridades são focar na qualidade de vida, em vez de tratamentos destinados a prolongar a vida. Embora não existam estudos prospectivos comparando a sobrevida com diálise versus tratamento conservador, a maioria dos estudos e uma meta-análise recente mostraram sobrevida semelhante. Os pacientes que optam pela terapia conservadora têm estado funcionais relativamente preservado até os últimos meses de vida¹⁴⁻¹⁶.

Conceituação dos cuidados paliativos e sua aplicação

O cuidado paliativo é o tratamento médico intensivo da insuficiência renal por médicos treinados em nefrologia, às vezes auxiliados por especialistas em cuidados paliativos¹². Engloba intervenções farmacológicas e comportamentais destinadas a reduzir os sintomas de uremia, anemia e distúrbios minerais e ósseos, bem como o sofrimento psicológico. Portanto, são necessárias equipes multidisciplinares incluindo médicos, enfermeiras de prática avançada, assistentes sociais, nutricionistas e capelães. Juntos, são capazes de fazer uma avaliação abrangente sobre a carga de sintomas, estado funcional e necessidades de cuidados holísticos para pacientes que elegem essa abordagem. Com isso, há um consenso global de que os cuidados paliativos são uma opção válida de tratamento para insuficiência renal que, assim como a diálise e o transplante, deve ser discutida com os pacientes que estão avaliando as opções de tratamento¹².

As discussões de tomada de decisão devem ser iniciadas quando os pacientes estão saudáveis o suficiente para participar e compartilhar suas metas e prioridades, especialmente caso sua condição de saúde piorar. As evidências atuais sugerem que a decisão de iniciar a diálise geralmente é motivada pela preferência do médico, e não por uma conversa compartilhada na qual o paciente informado é o tomador de decisão¹³.

A partir disso, dentro dos cuidados paliativos, uma das primeiras habilidades essenciais é a conversa sobre a doença grave do paciente, onde pode se realizar uma exploração sistemática dos objetivos, valores e prioridades de um paciente no contexto de sua doença e sua trajetória prevista. Ele pode ser usado para trazer as perspectivas do paciente informadas sobre o prognóstico para as decisões sobre cuidados médicos¹³.

Dados de pesquisa da Iniciativa AAKH¹² indicam que esse tipo de comunicação ativa sobre a doença grave é altamente valorizado por pacientes com doença renal, onde muitos desconhecem seu prognóstico, por mais que apresentem maior morbidade e mortalidade em comparação com seus controles da mesma idade¹⁷⁻¹⁹. Isso é particularmente importante para pacientes que desenvolvem insuficiência renal mais tarde na vida, cuja mortalidade em diálise é alta (na idade > 75 anos, as taxas de mortalidade em 1 e 3 anos são de 37% e 67%, respectivamente). Tornar as conversas sobre doenças graves uma parte obrigatória do tratamento da insuficiência renal pode aprofundar a consciência prognóstica dos pacientes e familiares, o que, por sua vez, pode levar a uma maior ativação e envolvimento do paciente com o atendimento¹².

No estudo de Metzger et al.,2021, os nefrologistas perceberam que pacientes e familiares relutam em se envolver em discussões sobre cuidados paliativos e que a introdução desses tópicos faria com que pacientes e familiares perdessem a esperança, observando-se uma relutância dos nefrologistas em envolver os cuidados paliativos na abordagem do paciente renal crônico estágio 4 ou 5²⁰.

Abordagem paliativa no manejo do paciente renal crônico

Uma ampla categoria de informações auxilia na identificação de pacientes em diálise que provavelmente estarão na última fase da vida. Primeiramente, dados laboratoriais e individuais do paciente, juntamente com comorbidades vasculares, incluindo doença vascular periférica (DVP), úlceras nos pés, doença cardiovascular e demência, aparecem como as comorbidades clínicas mais consistentes que determinam mau prognóstico. Em segundo lugar, as medidas relatadas pelo paciente, incluindo escores de sintomas e qualidade de vida, são especialmente úteis para identificar questões que precisam ser abordadas. Dos pacientes em diálise, 25% morrem repentinamente, e para eles, o controle dos sintomas e a ênfase na qualidade de vida são fundamentais²¹.

Apesar da crença comum de que a morte por uremia é relativamente livre de sintomas, os pacientes com ESKD, pelo contrário, experimentam uma carga significativa de sintomas nas 24 horas anteriores à morte²¹. Os sintomas durante as últimas horas e dias de vida incluem fadiga excessiva, falta de ar, dor e inquietação²². Uma revisão sistemática mostrou que fadiga/cansaço 71%; prurido 55%; constipação 53%; anorexia 49%; dor 47%; distúrbio do sono 44%; ansiedade 38%; dispneia 35%; náusea 33%; pernas inquietas 30% e depressão 27% (5%– 58%)²³.

Os cuidados paliativos podem melhorar significativamente a qualidade da morte com reduções na dor (de 53% para 20% após a intervenção), agitação (de 68% para 33%) e dispneia (de 46% para 26%)²⁴.

Os sintomas devem ser antecipados e uma prescrição antecipada de PRN (SOS) deve ser documentada nos registros médicos para facilitar o alívio ininterrupto dos sintomas no final da vida. Este exercício garante que os medicamentos essenciais para o alívio dos sintomas sejam adquiridos e disponibilizados e que atrasos desnecessários sejam evitados²⁵. Além disso, os medicamentos e as doses dos medicamentos prescritos para controle dos sintomas devem ser baseados na avaliação cuidadosa dos sintomas do paciente. As doses dos medicamentos devem ser proporcionais aos sintomas do paciente e a resposta ao tratamento deve ser frequentemente avaliada²².

Dor

Para o manejo farmacológico da dor, os analgésicos comuns como paracetamol e dipirona podem ser prescritos com segurança. Os anti-inflamatórios não devem ser utilizados pois estão associados à deterioração da função renal e sangramento gastrointestinal²⁶.

A codeína e seus derivados também devem ser evitados, pois sua metabolização produz substâncias ativas como a morfina e seus derivados, conhecidos por favorecer a depressão respiratória e a sonolência, além de seus metabólitos serem excretados na urina. O tramadol é mais seguro que a codeína, embora também tenha sido associado à depressão respiratória. A dor na doença renal terminal pode ser tratada com fentanil, pois não possui metabólitos e apenas 10% da droga é excretada inalterada pelos rins, sendo recomendado desde que as doses sejam tituladas cuidadosamente e a toxicidade seja monitorada^{22,26}.

Ansiedade/Agitação

Causas potenciais e reversíveis de ansiedade e agitação incluem dor, retenção urinária, obstipação, irritabilidade e efeitos colaterais de medicamentos, principalmente

corticosteroides. Ansiolíticos como lorazepam ou diazepam podem ser prescritos para controlar os sintomas. Midazolam 10-30 mg subcutâneo em 24 horas administrado em bomba de infusão é uma alternativa para casos mais graves; doses adicionais de 2,5 a 5 mg podem ser administradas como terapia de resgate²⁷. O haloperidol também pode ser usado em uma dose de 0,5 a 5 mg inicialmente com as doses tituladas de acordo com a resposta e a toxicidade. Pode ser administrado de forma intermitente ou como uma infusão contínua. Haloperidol tem um perfil de segurança melhor e pode ser administrado por via parenteral²⁸.

Secreções respiratórias e dispneia

O acúmulo de secreções no trato respiratório é uma complicação frequente entre os indivíduos com DRC que chegam ao fim da vida, sendo um frequente preditor de morte. O controle da hidratação diminui a produção de secreções e reduz o desconforto do paciente. O posicionamento adequado do paciente ajuda a mobilizar as secreções e facilita a higiene bucal. Brometo de N-butilescopolamina oral 20 mg sob demanda ou 60 mg em infusão subcutânea contínua em bomba de infusão em quantidades tituladas até 180 mg/dia diminui a produção de secreções no trato respiratório^{22,27}

Já a falta de ar é um sintoma comum e qualquer causa corrigível deve ser identificada e corrigida. O oxigênio é útil apenas quando a hipoxemia está presente. Estratégias de manejo não farmacológico, como sopro de ar em leque no rosto, podem melhorar a sensação de falta de ar. Baixas doses incrementais de opioides, especialmente morfina, ajudam a aliviar a sensação de dispneia²².

CONCLUSÃO

Este trabalho concluiu que um dos grandes desafios na aplicação dos cuidados paliativos é a falta de conhecimento e explanação deste assunto para os pacientes renais crônicos. Muitas vezes, o próprio clínico nefrologista sente-se desconfortável na introdução do tema para a abordagem desses pacientes. Porém, o início da sua aplicação pode ser útil em qualquer estágio da doença renal crônica, por mais que pacientes em grau 4 e 5 de insuficiência renal se beneficiam mais do mesmo, dado a alta carga sintomática tanto física e psicológica que estes. Tais cuidados paliativos proporcionam uma melhora na qualidade de vida e um conforto adequado para aqueles que estão nos seus últimos momentos de vida, por meio de um tratamento focado totalmente no paciente e na autonomia de realizar suas decisões, utilizando-se dos aspectos farmacológicos, psicológicos e espirituais.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Jesus NM, Souza GF de, Mendes-Rodrigues C, Almeida Neto OP de, Rodrigues DDM, Cunha CM. Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019 Sep;41(3):364–74
2. Oliveira RB, Lopes AA, Sesso R, Campos LG, Mariani L, Lugon JR, Robinson BM, et al.

- Estudo dos desfechos de doença renal crônica e padrões da prática atual – Brasil (CKDopps-Brazil): Desenho, dados e metodologia. *Braz. J. Nephrol.* 2014;36(1):96-101.
3. Oestreich T, Sayre G, O'Hare AM, Curtis JR, Wong SPY. Perspectives on Conservative Care in Advanced Kidney Disease: A Qualitative Study of US Patients and Family Members. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3):355-364.e1.
 4. Tavares APDS, Santos CGDS, Tzanno-Martins C, et al. Kidney supportive care: an update of the current state of the art of palliative care in CKD patients. *J Bras Nefrol.* 2021;43(1):74-87.
 5. Wachterman MW, Lipsitz SR, Lorenz KA, Marcantonio ER, Li Z., Keating NL Experiência de fim de vida de idosos morrendo de doença renal terminal: uma comparação com o câncer. *J Tratamento de sintomas de dor.* 2017; 54 (6):789–797
 6. O'Hare AM, Song MK, Kurella Tamura M, Moss AH. Research Priorities for Palliative Care for Older Adults with Advanced Chronic Kidney Disease. *J Palliat Med.* 2017 May;20(5):453-460.
 7. Wong SP, Kreuter W, O'Hare AM: Intensidade dos cuidados de saúde no início da diálise crônica entre adultos mais velhos . *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 :143–149
 8. Jassal SV, Watson D: Diálise na terceira idade: Benefício ou fardo . *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 :2008–2012
 9. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, Crews D, McNabney M. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 19;18(1):200.
 10. Berger JR, Hedayati S. Renal replacement therapy in the elderly population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1039–1046. doi: 10.2215/CJN.10411011.
 11. Deodhar J, Nagaraju SP, Kirpalani AL, Nayak AM. Shared Decision-Making, Advance Care Planning for Chronic Kidney Disease Patients. *Indian J Palliat Care.* 2021 May;27(Suppl 1):S33-S36. doi: 10.4103/ijpc.ijpc_71_21.
 12. Gelfand SL, Mandel EI, Mendu ML, Lakin JR. Palliative Care in the Advancing American Kidney Health Initiative: A Call for Inclusion in Kidney Care Delivery Models. *Am J Kidney Dis.* 2020 Dec;76(6):877-882. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.022.
 13. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, Crews D, McNabney M. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 19;18(1):200. doi: 10.1186/s12882-017-0617-3. PMID: 28629462; PMCID: PMC5477347.
 14. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med.* 2013;27:829–39. doi: 10.1177/0269216313484380
 15. Verberne WR, Geers ABMT, Jellema WT, Vincent HH, van Delden JJM, Bos WJW. Comparative survival among older adults with advanced kidney disease managed conservatively versus with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11. {PMID: 26988748}.
 16. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive

- care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2016;**21**:241–253. doi: 10.1111/nep.12586.
17. Davison S. Preferências e necessidades de cuidados no final da vida: percepções de pacientes com doença renal crônica. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (2):195–204.
 18. Wachterman MW, Marcantonio ER, Davis RB, et al. Relação entre as expectativas prognósticas de pacientes gravemente enfermos em hemodiálise e seus nefrologistas. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (13):1206–1214.
 19. Saran R., Robinson B., Abbott KC, et al. Relatório Anual de Dados do Sistema de Dados Renais dos EUA de 2017: epidemiologia da doença renal nos Estados Unidos. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (3 suplementos 1):S1–S676.
 20. Metzger M, Yoder J, Fitzgibbon K, Blackhall L, Abdel-Rahman E. Nephrology and Palliative Care Collaboration in the Care of Patients With Advanced Kidney Disease: Results of a Clinician Survey. *Kidney Med*. 2021 Mar 31;**3**(3):368-377.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2021.01.008. PMID: 34136783; PMCID: PMC8178464.
 21. Kane PM, Vinen K, Murtagh FE. Cuidados paliativos para doença renal avançada: um resumo das evidências e direção futura. *Medicina Paliativa* . 2013;**27**(9):817-821. doi: 10.1177/0269216313491796
 22. Prabhu RA, Salins N, Bharathi, Abraham G. End of Life Care in End-Stage Kidney Disease. *Indian J Palliat Care*. 2021 May;**27**(Suppl 1):S37-S42. doi: 10.4103/ijpc.ijpc_64_21. Epub 2021 May 30. PMID: 34188377; PMCID: PMC8191743.
 23. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. A prevalência de sintomas na doença renal terminal: uma revisão sistemática. *Adv Doença Renal Crônica*. 2007; 14 :82–99
 24. Chater S, Davison SN, Germain MJ, et al. Retirada da diálise: uma perspectiva de cuidados paliativos. *Clin Nephrol* 2006; 66(5): 364–372.
 25. Faull C, Windridge K, Ockleford E, Hudson M. Anticipatory prescribing in terminal care at home: What challenges do community health professionals encounter? *BMJ Support Palliat Care*. 2013;**3**:91–7
 26. Castro MCM. Conservative management for patients with chronic kidney disease refusing dialysis. *J Bras Nefrol*. 2019 Jan-Mar;**41**(1):95-102. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0028. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30048562; PMCID: PMC6534024.
 27. Johnston S. Manejo de Sintomas em Pacientes com DRC em Estágio 5 Optando pelo Manejo Conservador. *Saúde (Basileia)* 2016; 4 doi: 10.3390/healthcare4040072
 28. Yasui-Furukori N, Tarakita N, Uematsu W, Saito H, Nakamura K, Ohyama C, et al. Delirium in hemodialysis predicts mortality: A single-center, long-term observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;**13**:3011–6.

ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DOS FÁRMACOS NA INDUÇÃO E NA MANUTENÇÃO DA ANESTESIA

PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF DRUGS IN THE INDUCTION AND MAINTENANCE OF ANESTHESIA

Lucas G. P. Pessoa¹; Mario C. A. Pérez²

¹Discente 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.

RESUMO

Introdução: A anestesia geral é realizada com um conjunto de ações farmacológicas produzidas por uma ou mais fármacos. Essa é dividida em indução, manutenção e reversão da anestesia, em que cada um dos fármacos empregados desempenham uma farmacocinética.

Objetivo: O objetivo foi analisar o efeito farmacocinético dos fármacos administrados na indução e na manutenção da anestesia, através de uma revisão sistemática e integrativa. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa e sistemática com ênfase na análise do efeito dos fármacos administrados na indução e na manutenção da anestesia. A busca científica foi realizada no SciELO e PubMed a partir de termos chave preconizado pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) de modo que foram selecionados os periódicos publicados entre os anos de 2012 e 2022. **Resultados:** Dentre os 263 artigos encontrados através dos critérios selecionados para a realização do trabalho com base na busca pelas bases científicas foram selecionados apenas 13 trabalhos para a análise. **Conclusão:** Inferiu-se que os fármacos mais usados nas induções anestésicas devido ao perfil farmacocinético foram o tiopental, o etomidato, o propofol e o midazolam, bem como o antídoto flumazenil. Ainda, os estudos abordavam sobre esquemas de manutenção com propofol e N₂O e isoflurano e N₂O.

Descritores: Anestésicos Gerais. Sedação. Farmacocinética. Farmacodinâmica.

ABSTRACT

Introduction: General anesthesia is performed with a set of pharmacological actions produced by one or more drugs. It is divided into induction, maintenance, and reversal of anesthesia, in which each of the drugs has its own pharmacokinetics. **Objective:** The objective was to analyze the pharmacokinetic effects of drugs administered during induction and maintenance of anesthesia, through a systematic and integrative review. **Methods:** This was an integrative and systematic review focused on the analysis of the pharmacokinetic effects of drugs administered during induction and maintenance of anesthesia. A scientific search was performed in SciELO and PubMed based on key terms recommended by the Health Sciences Descriptors (DeCS) so that the selected journals were those published between 2012 and 2022. **Results:** Among the 263 articles found through the criteria selected for the study based on the search in the scientific databases, only 13 studies were selected for analysis. **Conclusion:** It was

inferred that the drugs most used in anesthetic inductions due to their pharmacokinetic profile were thiopental, etomidate, propofol, and midazolam, as well as the antidote flumazenil. In addition, the studies dealt with maintenance schemes with propofol and N₂O and isoflurane and N₂O.

Keywords: General Anesthetics. Sedation. Pharmacokinetics. Pharmacodynamic.

INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo o artigo 4º da Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013, a execução da sedação profunda, de bloqueios anestésicos e de anestesia geral é atividade privativa do médico¹. A anestesia é uma técnica médica que necessita do planejamento de diversas fases associadas à assistência por profissionais envolvidos com o procedimento^{2,3}. Desse modo, é importante a implementação de protocolos e diretrizes para promover a padronização da assistência e qualidade do serviço. Sob esse viés, o procedimento anestésico engloba a avaliação pré-anestésica, o período da anestesia, a recuperação anestésica e a analgesia pós-operatória⁴.

A anestesia geral é um dos tipos de anestesia empregada em procedimentos médicos. Essa se caracteriza por realizar a perda da consciência reversível, relaxamento muscular e induzir o bloqueio dos reflexos autonômicos através da administração de fármacos⁵. Para a realização da anestesia geral há diferentes vias de administração dos fármacos, como a inalatória, venosa total ou a associação da inalatória com a venosa, sendo denominada de anestesia geral balanceada⁶. Com isso, na anestesia geral inalatória são administrados agentes farmacológicos voláteis mediante uma pressão em que o efeito esperado é alcançado quando atinge a concentração almejada adequada a nível cerebral, a qual acarreta em inconsciência e perda da memória reversível. Já na anestesia venosa total, os fármacos são infundidos por meio de acesso venoso a fim de alcançar os quatro efeitos desejados, sendo a hipnose, a analgesia, o relaxamento muscular e o bloqueio neurovegetativo. Enquanto que na anestesia geral balanceada é realizada uma associação de medicamentos por via inalatória e intravenosa, sendo amplamente utilizada visto que não há um único fármaco adequado para essa técnica^{6,7}.

Com base nisso, a anestesia geral é compreendida em três períodos distintos, como (1) a indução; (2) manutenção e (3) reversão^{8,9}. O primeiro momento se refere ao início do procedimento em que o paciente é preparado para a técnica anestesia, em que está vinculada com a monitoração, pré-oxigenação e a administração de medicamentos com ação hipnótica, analgésica e com o relaxamento muscular, de modo que possa ser realizada a intubação orotraqueal (IOT)¹⁰. O período de manutenção abrange o período de início e o final do procedimento cirúrgico, o qual engloba a inalação de agentes farmacológicos e/ou é empregada à infusão de dose fracionadas dos fármacos para proporcionar a realização da cirurgia com êxito, vale ressaltar que esse evento é proporcionado através da inibição da consciência, da analgesia e do relaxamento muscular¹¹. Por fim, o período de reversão, como o próprio nome indica, se caracteriza pela supressão dos gases ou de fármacos administrados ao longo do procedimento cirúrgico e anestésico, em que são usados os fármacos antagonistas, ou seja, que visa realizar bloquear o efeito anestésico^{12,13}.

Sob essa perspectiva, é vigente a importância da compreensão farmacocinética dos fármacos

administrados por diferentes vias ao longo de procedimentos cirúrgicos a fim de promover o uso racional em doses adequadas para o paciente e assim propiciar segurança durante a cirurgia e à técnica anestésica.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito farmacocinético dos fármacos administrados na indução e na manutenção da anestesia, através de uma revisão sistemática e integrativa.

Objetivos Secundários

- Avaliar os fármacos mais utilizados para a indução anestésica, tendo como base a busca de literaturas.
- Analisar os fármacos administrados para a manutenção de anestesia.
- Averiguar o tempo de recuperação dos agentes farmacológicos empregados tanto na indução quanto na manutenção da anestesia.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

Trata-se de revisão integrativa e sistemática com ênfase na análise do efeito dos fármacos administrados na indução e na manutenção da anestesia. A pesquisa tem uma abordagem quantitativa e qualitativa e caráter descritivo a fim de comparar os fármacos mais administrados em etapas importantes da anestesia, sendo na indução quanto na manutenção.

Os periódicos foram pesquisados a partir da pergunta de direcionamento do estudo “*Quais os efeitos farmacocinéticos dos fármacos administrados na indução e na manutenção da anestesia?*”, “*Quais os agentes farmacológicos mais utilizados na indução e na manutenção anestésica?*” e “*Qual o tempo de recuperação da anestesia?*”.

Coleta dos Dados

Essa pesquisa foi realizada no período de novembro de 2022 a janeiro de 2023, em que a identificação dos artigos científicos foi realizada por meio de buscas em bases científicas, a partir do critério de relevância, como o *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed a partir de termos chave preconizado pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) associados ao operador booleano, sendo “*effects of anesthesia AND induction*” e “*effects of anesthesia AND maintenance*”, de modo que foram selecionados os periódicos publicados entre anos diversos.

A priori, foram selecionados os 20 primeiros periódicos da busca a partir de cada termo empregado em cada plataforma científica. Os critérios de inclusão dos artigos científicos se basearam na leitura do título e do resumo dos periódicos que estivessem em conformidade com os objetivos determinados para este estudo, nos idiomas inglês e português e publicados nos últimos dez anos. Enquanto que os critérios de exclusão foram todos aqueles que não atendessem as exigências impostas pelos critérios de inclusão.

RESULTADO

Dentre os 263 artigos encontrados através dos critérios selecionados para a realização do trabalho com base na busca pelas bases científicas foram selecionados apenas 13 trabalhos para a análise. Sob esse viés, é notório que houve um resultado total moderado da busca baseada nos descritores, em que os fatores que determinantes podem ter sido a pouca padronização de termos dispostos no DeCS para esse tipo de conteúdo e/ou uma quantidade relativa de artigos sobre a farmacocinética dos fármacos utilizados na indução e na manutenção anestésica, assim, as abordagens estavam associadas com cenários específicos como situações de emergência, administração em adultos com choque hemorrágico, em cirurgias pediátricas ou até mesmo com estudo experimental em modelos animais. Esses trabalhos selecionados abordam sobre farmacocinética dos fármacos mais utilizados na indução e manutenção anestésica (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das referências bibliográficas obtidas nas bases de dados SciELO, e PubMed de acordo com os termos obtidos pelos DeCS selecionados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número total de artigo da busca	Resumos e Títulos analisados	Artigos Selecionados para o Estudo
PubMed	<i>effects of anesthesia AND induction</i>	75	20	4
	<i>effects of anesthesia AND maintenance</i>	29	20	2
SciELO	<i>effects of anesthesia AND induction</i>	116	20	4
	<i>effects of anesthesia AND maintenance</i>	32	20	3

Desse modo, com base nos artigos científicos elaborados por meio de teste observacionais e/ou evidência os efeitos farmacocinéticos foi possível realizar um levantamento a respeito da farmacocinética dos medicamentos mais associados com a indução e a manutenção anestésica (Tabela 2).

De acordo com a busca na literatura, foi observado que os fármacos mais utilizados em períodos distintos da anestesia, são o propofol, etomidato, tipental e midazolam. O propofol devido ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, sendo caracterizado por promover anestesia rápida devido à sua metabolização rápida. Ademais, fármacos como o etomidato são utilizados em indução anestésica por ser um hipnótico de rápida absorção e causa menor alteração cardiovascular, podendo ser bem tolerado por idosos. Já o tipental, também submetidos em indução anestésica, é vantajoso por reduzir a pressão intracraniana e apresentar rápida absorção cerebral. Por fim,

o midazolam, um benzodiazepínico, é usado nesse período inicial de anestesia por propiciar a redução da ansiedade e causar sedação^{13,14} (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das referências incluídas na revisão de literatura que atendiam a perspectiva do estudo em questão.

	Nº	Autor (Ano)	Principais Achados
FÁRMACOS NA INDUÇÃO ANESTÉSICA	1	Gupta A et al. (1992)	•Fármacos mais utilizados em técnicas de indução anestésica 1.Tiopental Barbitúrico: 2. Etomidato 3.Propofol 4.Midazolam *Antídoto: flumazenil.
	2	Mekitarian Filho, Eduardo, and Riechelmann, Mariana Barbosa. (2020)	
	3	Pontes, Kelly Cristine de Sousa et al. (2010)	
	4	Costi, David, et al. (2015)	
	5	Ko, Byung Ju, et al. (2013)	
	6	Uludağ, Öznur, et al. (2020)	
	7	Fraga, Adilson O., et al (2006)	
	8	Duarte, Danilo Freire (2020)	
FÁRMACOS NA MANUTENÇÃO ANESTÉSICA	9	Fredman B, Nathanson MH et al. (1995)	Os estudos abordavam sobre esquemas de manutenção com propofol e N2O e isoflurano e N2O
	10	Snellen F et al. (1990)	
	11	Midega, Thais Dias, et al.(2020)	
	12	Sener S et al. (2011)	
	13	Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. (2016)	

DISCUSSÃO

Análise Comparativa dos Efeitos do Fármacos Utilizados na Indução e Manutenção Anestésica

O agente de indução pode influenciar nos tempos e na qualidade de recuperação dos pacientes^{14,15}. Assim, os fármacos mais empregados em técnicas de indução anestésica foram o propofol, etomidato, tiopental e o flumazenil¹⁶. No entanto, os estudos abordavam mais sobre a análise do uso farmacocinético e farmacodinâmico do propofol.

Em relação à indução da anestesia com propofol, pode-se dizer que é considerada suave, relativamente rápida e sem a presença de fenômenos excitatórios centrais, em ocasiões que a administração é realizada por meio de veia de fino calibre (dorso da mão) e não é precedida por opiáceo, aproximadamente 1/3 dos pacientes queixam-se de dor ou desconforto à injeção. Ademais quando a indução com propofol produz apnéia de duração superior a um minuto na maioria dos casos, o anestesista deve assumir neste período e oxigenar o paciente preparando-o para a IOT, quando for o caso¹⁷. Vale ressaltar que embora não seja acentuada com a dose empregada, a indução com propofol está sujeita a acarretar hipotensão arterial, e isto deve ser levado em consideração pelo anestesista, especialmente naqueles pacientes onde a redução da PAM pode comprometer a perfusão coronariana, como os portadores de miocardiopatia isquêmica grave. Por fim, o propofol, por si só, não parece controlar as respostas excitatórias hemodinâmicas à laringoscopia

e à intubação traqueal. Como ocorre com outros agentes de indução, sendo assim aconselhável a administração prévia de pequenas doses de opiáceos, especialmente naqueles pacientes onde estas respostas podem estar exacerbadas, como os portadores de hipertensão arterial¹⁸.

Além disso, em pesquisas comparativas entre o uso de propofol com uma associação de tiopental e halonato em pequenas cirurgias foi notório que não houve diferença entre os tempos de despertar, mas não há dados sobre as técnicas de analgesia. No entanto, em estudo comparativo entre o uso de flumazenil e o propofol, houve resultados semelhantes no tempo de despertar dos pacientes^{18,19}. Por outro lado, com base nos estudos selecionados, ficou evidente que o propofol tem farmacocinética mais contributiva frente a outros fármacos e os pacientes apresentam maior aceitabilidade e menos efeitos colaterais pós-cirurgia^{16,20,21}.

Enquanto que na manutenção anestésica foi notório estudos comparativos com propofol e N₂O, bem como com isoflurano e N₂O evidenciando que o propofol promove tempo de recuperação inicial e melhores ao paciente do que o isoflurano^{11,22,23}. Já em comparação aos fármacos sevoflurano, enflurano e desflurano na manutenção anestésica associada com propofol não melhorou o tempo de recuperação do paciente^{24,25}.

O Efeito Hemodinâmico e Farmacocinético dos Fármacos na Indução e Manutenção Anestésica

Tiopental, também conhecido como tionembotal e pentotal, é um barbiturato que aparece como um pó higroscópico amarelo claro (ou seja, que atrai umidade). As ampolas geralmente contêm 500 mg de tiopental sódio com 6% de carbonato de sódio em uma atmosfera de nitrogênio inerte. Reconstituído com 20 ml de água destilada, uma solução de 2,5% (25mg/ml) é obtida com um pH de 10,8. A solução alcalina é bacteriostática e pode ser armazenada com segurança por até 48 horas. A estrutura molecular do tiopental é baseada no anel de barbiturato, como mostrado acima. Um átomo de enxofre na posição de carbono R2 lhe dá sua curta duração de ação²⁶.

Uma dose de 4-5mg/kg de tiopental promove um início suave de hipnose com pontos finais definidos dentro de 30 segundos após a injeção intravenosa. A recuperação da consciência após uma única dose ocorre rapidamente devido à redistribuição da droga. A incidência de agitação, náuseas e vômitos é baixa. Com isso, a ligação protéica do tiopental no plasma é de 65-85%. O metabolismo é lento e ocorre no fígado, e a excreção de seus metabólitos ocorre principalmente na urina. Após doses repetidas ou infusão contínua de tiopental, o metabolismo segue uma cinética de ordem zero, também conhecida como cinética de saturação, o que significa que uma quantidade constante de droga é eliminada por unidade de tempo, independentemente da concentração de plasma. Algumas drogas são metabolizadas de acordo com a cinética de primeira ordem; uma fração constante da droga é eliminada por unidade de tempo, ou seja, depende da concentração de plasma. A cinética de ordem zero ocorre quando as vias metabólicas estão saturadas, resultando no acúmulo da droga ativa e atraso na recuperação^{10,12,16,20}.

O tiopental deprime diretamente a contratilidade miocárdica, reduzindo o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Pode ocorrer taquicardia de reflexo. Há também uma diminuição do tônus venoso, resultando em um pooling de sangue nas veias periféricas, o que aumenta a extensão da hipotensão, particularmente em pacientes hipovolêmicos. Enquanto a depressão ventilatória é

comum, e um período de apneia muitas vezes segue uma dose de bolo. Os reflexos das vias aéreas são bem preservados em comparação ao propofol, tornando-o impróprio para a inserção de uma máscara laríngea, o que pode causar tosse e laringoespasma. A liberação de histamina pode ocorrer e precipitar o broncoespasmo^{18,22}.

Ademais, o tiopental reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a taxa metabólica cerebral e a demanda de oxigênio. Possui também propriedades anticonvulsivantes potentes. Após traumatismo cerebral, a infusão de tiopental para atingir um “coma barbitúrico” reduz a pressão intracraniana e pode melhorar o prognóstico neurológico. Entretanto, isto está associado a um acúmulo significativo, resultando em um efeito prolongado com múltiplas complicações. Assim, as porfirias são um grupo de doenças caracterizado pela superprodução e excreção de porfirinas (compostos intermediários produzidos durante a síntese de hemoproteínas). Os episódios agudos podem ser precipitados por drogas, estresse, infecções, álcool, gravidez e jejum prolongado. O tiopental pode precipitar a porfiria em pacientes suscetíveis induzindo enzimas hepáticas e deve ser evitado^{8,16}.

De todos os anestésicos intravenosos, o propofol tem a maior redução de pressão sanguínea. Isto se deve à vasodilatação sistêmica que ela causa. Pode haver um ligeiro aumento do reflexo no ritmo cardíaco. A redução da pressão arterial é dose-dependente e ocorre em maior grau nos idosos e nos pacientes em choque. Este efeito pode ser minimizado injetando o medicamento lentamente para evitar uma overdose inadvertida^{12,14}.

Com exceção da cetamina, todos os agentes de indução anestésica atuam no centro respiratório, causando depressão ventilatória. Este efeito é mais pronunciado com o propofol, de modo que um período de apneia é frequentemente observado. Além disso, o propofol reduz acentuadamente os reflexos faríngeos e das vias aéreas, tornando-o ideal para a inserção de máscaras laríngeas. Foi notório que o propofol está associado ao aparecimento de movimentos epiléticos durante a indução e recuperação, mas estes não devem ser confundidos com a verdadeira atividade epilética: nas doses habituais, o propofol é anticonvulsivo. Também foi demonstrado que reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a taxa metabólica cerebral e a pressão intracraniana¹¹.

O Propofol é comumente usado como uma infusão contínua para sedação de pacientes adultos durante procedimentos menores, bem como na unidade de terapia intensiva. É também o medicamento mais utilizado para anestesia intravenosa total (TIVA). Há vários horários de infusão, mas uma discussão detalhada está além do escopo deste tutorial. A infusão de propofol está contra-indicada para sedação em crianças devido a preocupações com a segurança. Foi descrita uma “síndrome de infusão de propofol”; as crianças afetadas desenvolveram acidose metabólica, hiperlipidemia, arritmias cardíacas e aumento da mortalidade. As evidências sugerem que o propofol pode ser usado com segurança em pacientes com risco de porfiria^{12-14,17}.

Etomidato é o anestésico de escolha para pacientes cardíacos, pois causa alterações mínimas no sistema cardiovascular e permite rápida indução e recuperação anestésica. Ela mantém os reflexos do sistema nervoso autônomo, preserva a contratilidade miocárdica, tem pouca influência na pressão de perfusão coronariana e reduz o consumo de oxigênio miocárdico. As mudanças no volume de ejeção, frequência cardíaca e débito cardíaco são mínimas durante a indução, e a pressão sanguínea é mantida, garantindo o fluxo sanguíneo renal e hepático. O etomidato pode causar

excitabilidade, mioclonos, vômitos, dor na aplicação e apneia transitória, por isso é recomendado que seja combinado com drogas relaxantes musculares^{18,19}.

A anestesia produzida pela cetamina é chamada de “anestesia dissociativa”. Este estado clínico único é exemplificado pela catalepsia, na qual os olhos permanecem abertos e fixados com nistagmo e os reflexos córneas e fotomotores permanecem intactos. Podem ocorrer graus variáveis de hipertonia e movimentos intencionais ocasionais não relacionados a estímulos dolorosos, mesmo durante a anestesia cirúrgica adequada. Sensações psíquicas, incluindo oscilações de humor, sensações flutuantes, sonhos vívidos e alucinações, são comuns na recuperação da anestesia cetamina. Esses efeitos geralmente desaparecem com a recuperação total da consciência. A pré-medicação com benzodiazepinas diminui esta síndrome de confusão aguda durante a emergência¹⁹.

Como mencionado acima, a molécula de cetamina existe em dois estereoisômeros: cetamina S e R. Estes isômeros apresentam diferenças farmacológicas e clínicas. A cetamina S é três vezes mais potente que a cetamina R, e o tempo de recuperação e as seqüelas psicomiméticas são menores. Entretanto, isto pode ser uma conseqüência da redução da dose necessária com o uso da mais potente S-ketamina^{11, 10, 19}.

Sob esse viés, a cetamina é única entre os agentes de indução anestésica, pois pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular, oral, nasal, renal e epidural (em sua formulação sem conservantes). A dose depende da via de administração e do efeito terapêutico desejado. Para indução da anestesia, uma dose de 0,5 a 1,5mg/kg pode ser administrada por via intravenosa, ou 4 a 10mg/kg de IM. O tempo de latência é maior do que o de outras drogas de indução (perda de consciência em 1-2 minutos para uso intravenoso) e o ponto final clínico para avaliação pode ser difícil de determinar em pacientes que são monitorados por períodos curtos. A duração da ação de uma única dose é de aproximadamente 5-10 minutos. A cetamina é metabolizada no fígado e os metabólitos conjugados são excretados na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2,5 horas¹⁹.

A combinação dos efeitos cardiovasculares da cetamina é única. Sua administração, ao contrário de outros agentes, está associada à taquicardia, aumento da pressão arterial e aumento do débito cardíaco. Este perfil torna a cetamina útil no paciente em choque. Como o midazolam tem um efeito depressivo moderado nos sistemas cardiovascular e respiratório, o monitoramento é importante durante a sedação. Quando usado como único agente de indução, o midazolam causa apneia em até 70% dos pacientes. Os efeitos do midazolam podem ser revertidos pelo flumazenil, um antagonista competitivo dos benzodiazepínicos. Deve ser administrado por injeção intravenosa em incrementos de 100 µg e tem um início de ação de aproximadamente 2 minutos. O Flumazenil deve ser usado com cautela, pois pode causar agitação e convulsões^{14,15, 18-20}.

CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado foi possível inferir que o propofol foi o fármaco mais empregado nos estudos comparativos em tempos de recuperação associada à indução e a manutenção anestésica devido ao seu perfil farmacocinético.

Ademais, quanto à busca por literaturas notou-se uma ênfase em estudos que envolvessem cetamina, propofol e tiopental baseados em estudos comparativos de indução anestésica e, de modo geral, houve maior dificuldade em explorar periódicos que abordassem sobre técnicas e fármacos amplamente empregados em manutenção anestésica.

REFERÊNCIA

1. Brasil. Presidência da República – Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Conselho Federal de Medicina. Lei n. 12.842, de 10 de julho de 2013. Dispõe sobre o exercício da Medicina. [cited 2017 Jun 29].
2. Braz LG, Braz DG, Cruz DS, Fernandes LA, Modolo NS, Braz JR. Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics*. 2009; 64(10): 999-1006.
3. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2012; 380(9847): 1075-81.
4. Bussolotti RM, Giroud EHJ. Tipos de anestesia. In: Malagutti W, Bonfim IM. *Enfermagem em centro cirúrgico: atualidades e perspectivas no ambiente cirúrgico*. São Paulo: Martinari; 2008. p.115-34.
5. Palmer L. Anesthesia 101: everything you need to know. *Plast Surg Nurs*. 2013; 33(4):164-71.
6. Auler Jr JOC, Carmona MJC, Torres MLA, Ramalho AS. *Anestesiologia básica*. Barueri: Manole; 2011. p.437-40.
7. Galdeano LE, Peniche ACG, Carvalho R. Tipos e riscos anestésicos. In: Carvalho R, Bianchi ERF. *Enfermagem em centro cirúrgico e recuperação*. 2a ed. Barueri: Manole; 2016. p.188-209.
8. Manica J. *Anestesiologia: princípios e técnicas*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.490-1.
9. Jegier MA, Leone FJ. *Manual de anestesiologia: conceitos e aplicações para a prática diária*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2007
10. Fraga, Adilson O., et al. “Indução anestésica após o tratamento do choque hemorrágico: estudo experimental comparando a cetamina e o etomidato.” *Revista Brasileira de Anestesiologia* 56 (2006): 377-390.
11. Nigro Neto, Caetano, et al. “Manutenção da anestesia inalatória com a máscara facial Janus para substituição de válvula aórtica transcater: uma série de casos.” *Revista Brasileira de Anestesiologia* 68 (2018): 437-441.
12. Silva, Ana Maria Oliveira Correia da, and Emília Alexandra Gaspar Lima da Silva. “Bloqueio intermitente de ramo esquerdo-reversão para condução normal durante anestesia geral.” *Revista Brasileira de Anestesiologia* 67 (2017): 430-434.
13. Barbosa, Fabiano Timbó, and Rafael Martins da Cunha. “Reversão de bloqueio muscular profundo com sugammadex após falha de intubação traqueal em sequência rápida: relato de caso.” *Revista Brasileira de Anestesiologia* 62 (2012): 283-284.
14. Gupta A, Larsen LE, Sjöberg F et al - Thiopentone or propofol for induction of isoflurane-

- based anaesthesia for ambulatory surgery? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:670-674.
15. Mekitarian Filho, Eduardo, and Riechelmann, Mariana Barbosa. "Propofol use in newborns and children: is it safe? A systematic review." *Jornal de Pediatria* 96 (2020): 289-309.
 16. Pontes, Kelly Cristine de Sousa, et al. "A comparison of the effects of propofol and thiopental on tear production in dogs." *Revista Ceres* 57 (2010): 757-761.
 17. Costi, David, et al. "Transition to propofol after sevoflurane anesthesia to prevent emergence agitation: a randomized controlled trial." *Pediatric anesthesia* 25.5 (2015): 517-523.
 18. Ko, Byung Ju, et al. "Comparison of effects of fentanyl and remifentanyl on hemodynamic response to endotracheal intubation and myoclonus in elderly patients with etomidate induction." *Korean Journal of Anesthesiology* 64.1 (2013): 12-18.
 19. Uludağ, Öznur, et al. "Comparison of the Effects of Midazolam-Ketamine or Midazolam-Propofol Combinations on Hemodynamic Stability, Patient Comfort, and Post-anesthesia Recovery in Children Undergoing Sedation for Magnetic Resonance Imaging Procedures." *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 12.1 (2020): 1-7.
 20. Fraga, Adilson O., et al. "Indução anestésica após o tratamento do choque hemorrágico: estudo experimental comparando a cetamina e o etomidato." *Revista Brasileira de Anestesiologia* 56 (2006): 377-390.
 21. Duarte, Danilo Freire. "Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Anestésicos Venosos." *Brazilian Journal of Anesthesiology* 44.1 (2020): 35-42.
 22. Fredman B, Nathanson MH, Smith I et al - Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. *Anesth Analg*, (1995);81:823-828.
 23. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R et al - The use of midazolam versus propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Med*, (1990);16:312-316.
 24. Midega, Thais Dias, et al. "Uso de cetamina em pacientes críticos: uma revisão narrativa." *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 34 (2022): 287-294.
 25. Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011;57(2):109-14.e2.
 26. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-77.

APLICABILIDADE DOS CUIDADOS PALIATIVOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO ADULTO

APPLICABILITY OF PALLIATIVE CARE IN THE ADULT INTENSIVE CARE UNIT

Ramonna S.G. da Paixão¹; Márcio N. Guimarães²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

²Professor Adjunto do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Cuidados Paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares.

Objetivo: Abordar o conceito de cuidados paliativos, a aplicabilidade dos mesmos nas unidades de terapia intensiva voltadas para o público adulto. **Métodos:** O trabalho é uma revisão bibliográfica. Utilizados os descritores: ‘cuidados paliativos, unidade de terapia intensiva e equipe multiprofissional’ na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e LILACS.

Discussão: Os cuidados paliativos são voltados para qualquer indivíduo, que esteja com uma doença grave sem perspectivas curativas. É primordial a tentativa de controle da dor e outros sintomas clínicos, além do alívio de sintomas psicossociais e espirituais do paciente assistido pela equipe de cuidados paliativos. Esses cuidados podem ocorrer no âmbito ambulatorial até o hospitalar, abrangendo a unidade de terapia intensiva. A equipe da UTI deve vencer desafios para integrar os cuidados paliativos no seu setor, como a comunicação com o paciente e seus familiares, e a necessidade de renunciar a recursos tecnológicos em prol da qualidade de vida do paciente.

Conclusões: Deve-se saber quais pacientes são elegíveis para esta proposta de cuidados e quais são os planos que podem ser propostos para os pacientes nas unidades de terapia intensiva, sem lesar os princípios dos cuidados paliativos.

Descritores: Cuidados paliativos. Unidade de terapia intensiva. Equipe multiprofissional.

ABSTRACT

Introduction: Palliative Care consists of assistance provided by a multidisciplinary team, which aims to improve the quality of life of patients and their families. **Objective:** To address the concept of palliative care and its applicability in intensive care units aimed at adults. **Methods:** This is a bibliographic review. The descriptors were used: ‘palliative care, intensive care unit and multidisciplinary team’ in the database of the Virtual Health Library, PubMed and LILACS.

Discussion: Palliative care is aimed at any individual who has a serious illness with no prospects for a cure. It is essential to try to control pain and other clinical symptoms, in addition to relieving the psychosocial and spiritual symptoms of the patient assisted by the palliative care team. This care can occur in the outpatient setting to the hospital, including the intensive care unit. The ICU team must overcome challenges to integrate palliative care into its sector, such as communication

with the patient and their families, and the need to forego technological resources in favor of the patient's quality of life. **Conclusions:** It is necessary to know which patients are eligible for this care proposal and what plans can be proposed for patients in intensive care units, without harming the principles of palliative care.

Keywords: Palliative care. Intensive care unit. Patient Care Team

INTRODUÇÃO

O conceito atualizado em 2002 de cuidados paliativos (CP), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS): “Cuidados Paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação impecável.”¹

Em 2015 foi realizado um estudo e publicado pelo The Economist, onde o Brasil ficou na posição 42º em qualidade de cuidados paliativos, foram analisados 80 países. Segundo a OMS mais de 40 milhões irão precisar de cuidados paliativos no final da vida a cada ano. Pacientes que necessitam destes cuidados tendem a ter mais internações em serviços de terapia intensiva.²

Com isso entende-se a importância de a aplicabilidade dos cuidados paliativos estar alinhada, e em equilíbrio com o conhecimento sobre o assunto da equipe multiprofissional que lida com estes pacientes, para que a equipe possa proporcionar o máximo possível de qualidade de vida e não prorrogar sofrimento, tanto ao paciente quanto aos seus familiares.³

As unidades de terapia intensiva são setores que têm uma gama grande de tecnologias para suporte à vida, com isso implementação dos cuidados paliativos pode ser um grande desafio para a equipe. Estratégias podem ser utilizadas para vencer este desafio, como a realização de cursos profissionalizantes com foco nos cuidados paliativos e debates sobre os casos, para a equipe ter base e estar unida para discutir os cuidados individualizados.^{4,5}

É notória a importância da integração dos cuidados paliativos na UTI, as medidas de intervenção dos CP, que asseguram conforto ao paciente podem ser executadas simultaneamente às atividades intervencionistas e curativas da UTI, tendo a integração sempre em prol do paciente.⁶

OBJETIVOS

Abordar o conceito de cuidados paliativos e integração dos mesmos nas unidades de terapia intensiva voltadas para o público adulto.

MÉTODOS

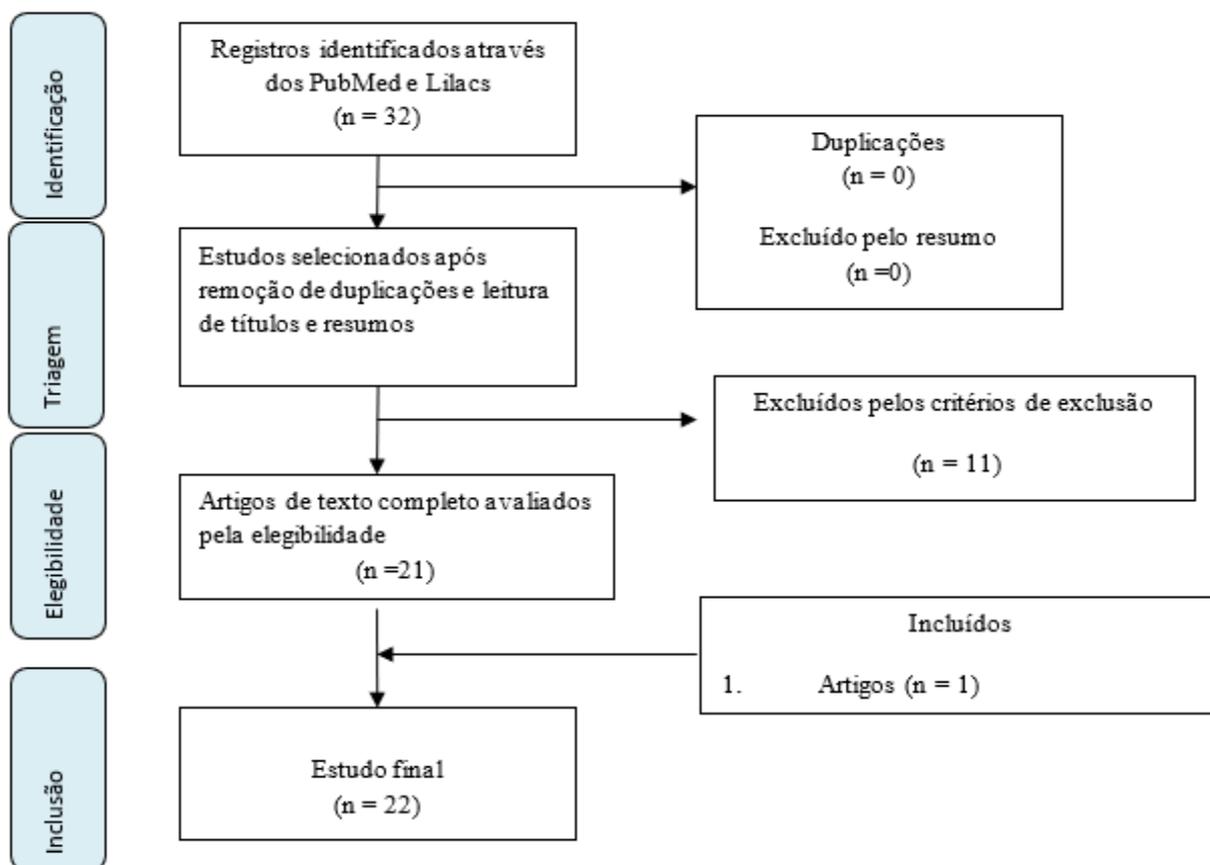
O presente trabalho é uma revisão bibliográfica, onde foi realizada uma ampla pesquisa na literatura abrangendo a área da saúde, em geral. Para o estudo foram utilizados os descritores: ‘cuidados paliativos’, ‘unidade de terapia intensiva’ e ‘equipe multiprofissional’ na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e LILACS. Foram selecionados artigos dos últimos

seis anos, dentre esses: revisão sistemática, pesquisas qualitativas, estudos descritivos e manuais.

A pesquisa para a realização do presente trabalho foi iniciada em maio de 2022 e inclui trabalhos publicados a partir do ano de 2017. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022 nos idiomas português e inglês, artigos que continham definição de cuidados paliativos relacionados com o manejo da equipe da unidade de terapia intensiva.

Foram lidos e analisados 32 artigos, sendo excluídos 11 que não se adequaram aos critérios de inclusão. Por fim, 21 artigos foram incluídos na pesquisa.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



DISCUSSÃO

Cuidados paliativos (CP) são embasados na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e sua família na presença de doenças degenerativas e doenças crônicas (DC), embasado no processo natural da vida e da morte.⁷ Os CP são para qualquer pessoa em qualquer estágio com uma doença grave e podem ocorrer juntamente com o tratamento curativo.³ É primordial a tentativa de controle da dor e outros sintomas clínicos, além do alívio de sintomas psicossociais e espirituais.⁸ A discussão mundial sobre a aplicabilidade de CP tem se embasado na transição demográfica e epidemiológica vivenciada, juntamente com o envelhecimento populacional e o aumento exponencial das DC.² Os pacientes que não possuem possibilidade de tratamento que altere o curso da doença acumulam-se nos hospitais muitas das vezes recebem assistência terapêutica inadequada, sendo caracterizada por distanásia, onde o foco é a tentativa de cura, com uso métodos invasivos e de alta tecnologia.⁹ A

aplicabilidade dos CP pode ocorrer à nível domiciliar, ambulatorial e hospitalar, onde no ambiente hospitalar a unidade de terapia intensiva (UTI) é incluída.¹⁰

UTI x alta tecnologia x CP

Com o avanço das tecnologias de suporte de vida, a morte que antigamente ocorria em ambiente residencial, passou a ocorrer nos ambientes hospitalares.⁴ Nos dias de hoje há uma dificuldade na aceitação da finitude, esta dificuldade além de englobar os familiares engloba os profissionais de saúde, que por ter essa dificuldade acabam recorrendo à métodos desproporcionais, a fim de evitar o fim de vida, porém a consequência é o prolongamento do sofrimento.¹¹

Devido à grande tecnologia disponível nas UTIs para suporte à vida, a coexistência de cuidados paliativos e cuidados intensivos é desafiadora. Portanto, os cuidados intensivos atuais devem ser equilibrados entre palição e condições curativas críticas.³ O avanço tecnológico da aparelhagem para assistência ao paciente na UTI tem prolongado a capacidade de prolongar a vida do paciente, convertendo funções vitais do paciente por aparelhagens de suporte,¹¹ que, por alguns momentos, ultrapassam a vontade e a decisão do paciente e sua família.⁴ Dito isso, O CP na UTI é intimamente ligado ao objetivo de promover o conforto do paciente¹² e são adequados para os pacientes portadores de doenças que ameaçam a continuidade de vida, juntamente com os cuidados de medidas curativas⁹, no qual independe do tempo restante. A pretensão é resgatar a dignidade do paciente em estado terminal e possibilitar algum nível de qualidade de vida.⁴ Na UTI os CP apoiam pacientes e familiares e podem proporcionar um ambiente mais confortável, melhor cura e maior consciência do fim da vida.³

Frente ao momento da morte, as UTI ainda são tocantes à dor e ao sofrimento destes pacientes e suas famílias⁴, e esse sofrimento está intimamente ligado com o abismo entre a falta comunicação da equipe e os familiares do paciente, além da dependência de tecnologias de suporte. Dito isso, é visto que o objetivo primário da UTI não deve se basear apenas na promoção do tratamento mais agressivo; um dos deveres é auxiliar o paciente e seus familiares ter discernimento para tomada de decisões de fim de vida.³ As abordagens utilizadas variam entre ser eficientes e ser desnecessárias, ignorando na maior parte do tempo o sofrimento vivido no momento.⁹ Diante disso, os CP apresentam-se como uma assistência qualificada, capaz de subsidiar ações que proporcionem maior conforto ao doente e seus familiares.² Os CP recuperam a capacidade da morte ser um evento natural do indivíduo e um momento aguardado quando há uma comorbidade ameaçadora da vida, tem foco principal o cuidado do indivíduo e não de sua doença, focado sempre no respeito à autonomia do paciente, com intuito da qualidade da finitude.⁹

O processo de vida, que abrangem o nascimento, amadurecimento, envelhecimento e finitude, deve ser compreendido e ter discernimento de que compõe o ciclo da vida do ser humano. Tendo isto como perspectiva, deve-se compreender que a finitude é inevitável.¹³

A grande questão não é ser totalmente avesso à medicina com tecnologias avançadas, e sim buscar o equilíbrio essencial entre a área científica e a área com visão humanística, a fim de buscar uma finitude digna.⁹ A equipe multiprofissional tem que ser capacitada para ponderar as necessidades individualizadas do paciente de modo pleno e humanizado, garantindo a promoção de cuidados que ofereçam controle dos sintomas negativos e sobrevida com dignidade.⁴ Sendo

assim, CP garantem a possibilidade de somar e garantem ampliação dos cuidados modificadores da doença ou criar um foco da assistência, visando de forma individualizada o caso do paciente e seus desejos.¹³

“Iniciar o mais precocemente possível o acompanhamento em cuidados paliativos junto a tratamentos. Modificadores da doença. Incluir toda a investigação necessária para compreender qual o melhor tratamento e manejo dos sintomas apresentados. Reafirmar a vida e sua importância. Compreender a morte como processo natural sem antecipar nem postergar-la. Promover avaliação, reavaliação e alívio impecável da dor e de outros sintomas geradores de desconforto. Perceber o indivíduo em toda sua completude, incluindo aspectos psicossociais e espirituais no seu cuidado. Para isso é imprescindível uma equipe multidisciplinar. Oferecer o melhor suporte ao paciente focando na melhora da qualidade de vida, influenciando positivamente no curso da doença quando houver possibilidade e auxiliando-o a viver tão ativamente quanto possível até a sua morte. Compreender os familiares e entes queridos como parte importante do processo, oferecendo-lhes suporte e amparo durante o adoecimento do paciente e no processo de luto após o óbito do paciente.”⁷

Segundo Barbosa, ‘a equipe multiprofissional deve ser capaz de prestar uma assistência pautada em ações que priorizem o conforto, garantindo dignidade e respeito no processo de finitude.’¹⁴

Com as demandas do paciente entende-se que os cuidados devem ser de conforto para os pacientes na unidade e sistematizando os CP de maneira individualizada, sempre tendo o feedback de todos os integrantes da equipe responsável pelo paciente.¹⁵ Um exemplo de individualização dos cuidados presente em alguns serviços de medicina intensiva são as ordens de não ressuscitação, que são solicitadas pelo paciente e sua família, onde o mesmo que se encontra em CP, deve ter esse desejo respeitado.¹⁶

Doenças crônicas e CP

O envelhecimento progressivo da população é destaque nas últimas décadas, trazendo consigo o aumento da prevalência de doenças crônicas.¹⁷ As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam um déficit na saúde pública do mundo todo. À medida que elevam as DCNT e as demandas por cuidados, eleva juntamente a carência de cuidados mais focados e individualizados, como os CP.¹⁵ As doenças mais prevalentes estão relacionadas a acometimentos cardiovasculares, neoplasias, doenças pulmonares obstrutivas crônicas e diabetes, que geram maior comprometimento funcional e dependência.² Devido às características das DCNT, os pacientes muitas vezes evoluem para quadros sem possibilidade de cura, necessitando lidar com o sofrimento que a doença gera e aprimorar meios para requintar a qualidade da vida do indivíduo.⁵ Assim, à medida que ocorre a progressão do quadro do paciente e o fim de vida de acerca, há necessidade de alterações no estilo de vida e reorganização do seu dia a dia para que ocorra ajuste às novas condições.¹⁸ Dito isso, as doenças crônicas e o perfil envelhecido da população são raízes estruturais dos cuidados paliativos.¹⁷ As doenças crônicas que proporcionam a perda progressiva da capacidade de funcionalidade do doente, já causam fragilidade ao mesmo e sua família, com isso

tem que se vencer o desafio do ambiente da UTI e proporcionar o máximo de conforto, respeitando o prognóstico deste paciente.¹⁹

Funcionalidade

A funcionalidade é uma área a ser questionada nos cuidados paliativos, cada paciente deve ter uma avaliação da funcionalidade, para acompanhar a progressão da doença e prognóstico. Uma escala utilizada com este fim é a Escala de Performance Paliativa (Palliative Performance Scale -PPS), onde a terminalidade é indicada quando a perda de mais de 50% da funcionalidade, sendo um índice sugestivo para os cuidados paliativos.⁹

Tabela: Escala de Performance Paliativa (Palliative Performance Scale -PPS)

%	Deambulação	Atividade e evidência da doença	Autocuidado	Ingesta	Nível de consciência
100	Completa	Atividade normal e trabalho; sem evidência de doença	Completo	Normal	Completa
90	Completa	Atividade normal e trabalho; sem evidência de doença	Completo	Normal	Completa
80	Completa	Atividade normal e trabalho; sem evidência de doença	Completo	Normal ou reduzida	Completa
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho; Doença significativa	Completo	Normal ou reduzida	Completa
60	Reduzida	Incapaz para os hobbies/ trabalho doméstico. Doença significativa	Assistência ocasional	Normal ou reduzida	Completa ou períodos de confusão
50	Maior parte do tempo sentado ou deitado	Incapacitado para qualquer trabalho. Doença extensa	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Completa ou períodos de confusão

40	Maior parte do tempo acamado	Incapaz para a maioria das atividades. Doença extensa	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Completa ou sonolência +/- confusão
30	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Normal ou reduzida	Completa ou sonolência +/- confusão
20	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Mínima a pequenos goles	Completa ou sonolência +/- confusão
10	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Cuidados com a boca	Completa ou sonolência +/- confusão
0	Morte	-	-	-	-

Fonte: Diretriz para Cuidados Paliativos em pacientes críticos adultos admitidos em UTI ⁹

A avaliação da perda da funcionalidade pela equipe multiprofissional deve ser realizada de forma conjunta, com objetivo sempre de esclarecer o prognóstico e assegurar um cuidado digno ao paciente. Superando os desafios da unidade de terapia intensiva e as angústias de como proceder com o suporte de vida sem lesar o desejo do paciente.²⁰

Diretiva antecipada de vontade

A OMS reitera o quão é importante a comunicação da equipe multiprofissional com o paciente e seus familiares no contexto que abrange os cuidados paliativos. A comunicação é uma ferramenta eficaz para criar vínculo entre o médico/equipe e o paciente/familiares, sendo este vínculo de suma importância para a continuidade do acompanhamento dos CP.²¹ A comunicação entre paciente e família pode ser difícil na UTI devido à gravidade da doença, complicações médicas, alto risco de morte e conhecimento médico limitado da família.³ E por esse motivo, as famílias não ficam satisfeitas com a comunicação e ela é diretamente proporcional com a satisfação da família com o tratamento. Dito isso, a sinceridade e meios claros de comunicação, são fundamentais e determinantes para relação médico paciente e com os familiares no momento de finitude. Outro ponto, é que esta comunicação eficaz, gera segurança nas decisões da equipe e na solução de confrontos.⁸

Com isso, entende-se a importância de uma boa comunicação equipe e o binômio paciente-família, sendo papel do médico assistente garantir que a equipe esteja alinhada com esse objetivo comum. Tendo o médico a necessidade de manter o paciente e seus familiares atualizados sobre seu quadro e possíveis condutas.⁴ Após a avaliação inicial e garantir um quadro estável do paciente, é de suma importância reunir os familiares, conhecer o contexto do paciente e sua ligação

com eles, avaliar se há diretivas antecipadas (DAV) e planejar as reuniões subsequentes.³ Segundo Santos, ‘As DAV tem o objetivo de integrar o diálogo aberto entre familiares, médicos e o paciente, de forma que reflita as reais necessidades, crenças, valores, metas de cuidado e preferências do paciente e seus familiares.’⁸

Discussões sobre diretivas antecipadas de vontade e metas de tratamento em hospitais não são realizadas com frequência pelos intensivistas. O empenho com objetivo de melhoria de qualidade e número dessas discussões (quando o paciente está estável) resultam na melhora da eficiência das UTIs, reduzem a carga de atendimento ao paciente durante o período de final de vida e reduzem a carga sobre as famílias e os profissionais de saúde. Alguns intensivistas hesitam em comunicar quando os prognósticos e condutas terapêuticas não estão delimitadas. Há poucas pesquisas sobre interações familiares na UTI. Uma abordagem sistemática da comunicação diária pode ser eficaz nesses ambientes.³

A diretiva antecipada de vontade (Portaria CFM nº 1.995/2012) consiste em uma documentação ética e legal, que possibilitam os profissionais de saúde acatar o desejo do paciente para sua terapêutica.³ Este documento atesta a vontade do paciente quanto à forma do seu processo de morte e quais intervenções podem ser feitas ou não nos seus cuidados, quando já não há mais expectativas de longevidade.⁸ As DAV devem ser identificadas na primeira reunião. Se não houver tais diretrizes, a família pode ser aconselhada a considerar o que seu parente poderia escolher se estivesse totalmente ciente das circunstâncias.³

Dentre os objetivos da DVA estão: possibilitar o paciente ter voz de escolha a conduta do seu acompanhamento de CP, fornecer clareza na comunicação e redução dos sentimentos negativos do paciente e seus familiares. Estudos mostram que são escassos os efeitos deletérios das DAV, um desses efeitos é as crenças do profissional terem conflito com as escolhas do paciente.⁸

Comunicação

Quando os meios de comunicação são abordados de forma correta, gera benefícios nos cuidados ao paciente, visto que propicia um convívio da equipe e do paciente, facilitando e criando vínculos no seu processo de cuidar.⁹ A comunicação eficaz pode facilitar o cuidado contínuo.³ As pessoas utilizam a comunicação multilíngue, ou seja, não se limita à linguagem verbal. Os CP devem usar uma abordagem multilíngue porque a maioria de seus pacientes não fala ou está tão prostrada que a fala é a menos importante de suas ferramentas de comunicação.²²

A análise da literatura sobre comportamento de pacientes hospitalizados e sobre semiologia aponta que pelo menos seis linguagens são utilizadas pelos pacientes. Essas linguagens estão entrelaçadas umas com as outras, qualquer uma revela detalhes das outras.²²

‘Essas linguagens são a linguagem ambiental, nela o paciente expressa através do ambiente em que estão. A bagunça, a organização, a higiene, possuem um significado. A linguagem tecno é a forma como o paciente interage com a tecnologia nos diz como o paciente está integrado em seu mundo.¹⁸ A próxima linguagem é a corporal, nela é visto que os silêncios “falam”, assim como as atitudes do corpo e do rosto: elas são uma parte crucial da linguagem. A linguagem biológica se dá Através da análise dos movimentos corporais e da produção de hormônios, podemos avaliar

o nível de estresse dos pacientes, bem como sua dor, depressão, ansiedade. Uma das linguagens é a linguagem inconsciente, na qual é visto que lapsos, piadas bem-humoradas, repetições de conceitos e esquecimentos são muitas vezes sinais de uma atividade inconsciente. Por último e a mais conhecida é a linguagem verbal, ela passou a ser considerada a linguagem dominante, levou à identificação do pensamento com as palavras.²²

CONCLUSÕES

Após uma análise dos artigos é possível notar que os profissionais de saúde são ensinados a salvar vidas e não a pensar na morte digna ao paciente, e que como dito anteriormente é um processo do ciclo da vida. Com este estudo foi possível evidenciar que a falta de treinamento para equipe multiprofissional das unidades de terapia intensiva para aprofundar a aplicabilidade dos cuidados paliativos é uma demanda real no Brasil.

Atualmente o conceito de cuidados paliativos está sendo mais disseminado, mas ainda tem essa demanda tanto para os pacientes quanto para as equipes de saúde. Deve-se saber quais pacientes são elegíveis para esta proposta de cuidados e quais são os planos que podem ser propostos para os pacientes nas unidades de terapia intensiva, sem lesar os princípios dos cuidados paliativos. É válido ressaltar que com o estudo vê-se que os cuidados paliativos vão muito além de medidas de suporte terapêutico, englobam comunicação, funcionalidade do paciente e comorbidades, para a partir destes parâmetros seguir a trilha terapêutica individualizada do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. apps.who.int. 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>. Acesso em: 26 maio. 2022
2. Rodrigues MM, Silva OJ, Ernesto SA, Souza SR, Constâncio TOS, Vieira SNS. Assistance to patients eligible for palliative care: the view of professionals from an Intensive Care Unit. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2022;56. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/NXVp4LTjxJc3JNh6ndZp9Rx/?lang=en>. Acesso em 26 maio.2022
3. Coelho CBT, Yankaskas JR. New concepts in palliative care in the intensive care unit. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2017000200222&lng=en&tlng=en. Acesso em: 28 maio.2022
4. Pegoraro MMO, Paganini MC. Cuidados paliativos e limitação de suporte de vida em terapia intensiva. Revista Bioética 2019;27(4):699–710. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/yHcNTcvdew6wQp8rPRKrQjK/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 7 jun.2022
5. Santos CE, Campos LS, Barros N, Serafim JA, Klug D, Cruz RP. Palliative care in Brasil: present and future. Revista da Associação Médica Brasileira. 2019 Jun;65(6):796–800. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Lhy5nrPKrML5kdhqkkT7sFs/?lang=en> Acesso em: 7 jun.2022
6. Fonseca AC, Junior WVM, Fonseca MJM. Cuidados paliativos para idosos na unidade de terapia

- intensiva: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012 Jun;24(2):197–206.
7. Perão OF, Nascimento ERP, Padilha MICS, Lazzari DD, Hermida PMV, Kersten MAC. Social representations of comfort for patients' family members in palliative care in intensive care. *Rev. Gaúcha Enferm.* 2021 [citado 2022 Nov 15]; 42: e20190434.
 8. Santos CE, Klug D, Campos L, Losekann MV, Nunes T da S, Cruz RP. Análise da Escala de Perroca em Unidade de Cuidados Paliativos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52.
 9. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Diretriz para Cuidados Paliativos em pacientes críticos adultos admitidos em UTI. Portaria SES-DF Nº 418. 2018. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/para+Cuidados+Paliativos+em+Pacientes+Cr%C3%ADticos+Adultos+Admitidos+em+UTI.pdf/b0db4a00-199e-66f7-4242-29c4b962fd0b?t=16486455564>
 10. Pires IB, Menezes TMO, Cerqueira BB, Albuquerque RS, Moura HCGB, Freitas RA, et al. Conforto no final de vida na terapia intensiva: percepção da equipe multiprofissional. *Acta Paul Enferm (Online)*. 2020 [cited 2022 Nov 15]; eAPE20190148–8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1100856>
 11. Maingué PCPM, Sganzerla A, Guirro ÚBP, Perini CC. Discussão bioética sobre o paciente em cuidados de fim de vida. *Rev bioét (Impr)*. 2020 [cited 2022 Nov 15];135–46. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1092424>
 12. Arrieira ICO, Thofehn MB, Porto AR, Moura PMM, Martins CL, Jacondino MB, et al. Spirituality in palliative care: experiences of an interdisciplinary team. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2018;52. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S008062342018000100401&lng=en&nrm=iso&tlng=en#B6
 13. Radbruch L, Lima L, Knauth F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining Palliative Care—A New Consensus-Based Definition. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2020 May;60(4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392420302475>
 14. Barbosa APM, Santo FHE, Hipólito RL, Silveira IA, Silva RC. Vivências do CTI: Visão da Equipe Multiprofissional Frente ao Paciente em Cuidados Paliativos. *Enferm foco (Brasília)* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 15];161–6. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1146680>
 15. Ramos JGR, Tourinho FC, Borriane P, Azi P, Andrade T, Costa V, et al. Efeitos de um programa de cuidados paliativos nas tendências de utilização da unidade de terapia intensiva e ordens de não reanimar durante hospitalizações terminais. Análise de séries temporais interrompidas. *Rev bras ter intensiva*. 2018 [cited 2022 Nov 15];308–16. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-977968>
 16. Cavalcanti ÍMC, Oliveira LO, Macêdo LC, Leal MHC, Morimura MCR, Gomes ET. Princípios dos cuidados paliativos em terapia intensiva na perspectiva dos enfermeiros. *rev cuid (Bucaramanga)* 2010). 2019 [cited 2022 Nov 15]; e555–5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1146680>

[bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1043554](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1043554)

17. Bezerra AC, Oliveira ALCB, Nascimento RES, Neto ALC. Cuidados paliativos em enfermagem na unidade de terapia intensiva: revisão integrativa. Rev enferm UFPI. 2020; e10835–5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1371103>
18. Arias-Rojas M, Carreño-Moreno S, Posada-López C. Incerteza dos cuidadores familiares na doença de pacientes sob cuidados paliativos e fatores associados. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2019;27.
19. Loureiro N. Doentes Crônicos e Cuidados Paliativos: Da Identificação Precoce ao Cuidado Centrado na Família, num Serviço de Medicina Interna. Medicina Interna. 2021 Sep 21;28(3):277–87.
20. Moritz RD, Lago PM, Souza RP, Silva NB, Meneses FA, Othero JCB, et al. Terminalidade e cuidados paliativos na unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2008 Dec;20(4):422–8.
21. Chuista ITN, Silva VA da, Ribeiro BM dos SS, Miranda JAM de, Silva JDD e, Marcon SS. Lidando com a morte e o morrer em uma unidade de terapia intensiva do Paraná. Rev enferm UFPI [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 15]; e11470–0. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1367853>
22. Bellieni CV. Verbal Communication with the Patient Is Not Enough: The Six Languages of the Sick. Nursing Reports. 2022 Oct 13 [cited 2022 Nov 15];12(4):726–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9624342/>

USO DE INIBIDORES DE SGLT2 EM DIABÉTICOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

THE USE OF SGLT2 INHIBITORES IN DIABETIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

João Antônio C. Araújo¹; Luciana da S. N. Barros²

¹ Discente do Curso de Medicina do UNIFESO; ² Docente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa em que o coração é incapaz de fornecer oxigênio suficiente aos órgãos periféricos e pode surgir como resultado de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo (VE). O risco de hospitalização por IC é 1,5 vezes maior em pacientes com diabetes em comparação aos não diabéticos. estudos recentes sugeriram que a ICPEP pode ser manejada com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) **Objetivos:** Elucidar a importância do uso dos Inibidores do Cotransportador sódio-glicose na redução de hospitalização dos pacientes com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada. **Métodos:** Compreende um estudo de revisão da literatura, de caráter exploratório e qualitativo. **Resultados:** Através da análise de quatro grandes estudos, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE e DECLARE-TIMI 58 foi visto que os SGLT2 foram capazes de reduzir a hospitalização por IC e mortes CV, mas seu mecanismo ainda não está bem elucidado. **Conclusão:** Foi observado efeitos positivos dos inibidores SGLT2 na IC, principalmente em relação a diminuição de hospitalização por IC, assim como, também reduziu o risco de morte cardiovascular. Contudo, seu mecanismo ainda não está totalmente elucidado.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Inibidores do Cotransportador sódio-glicose 2; Diastólica; Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome in which the heart is unable to supply sufficient oxygen to the peripheral organs and may arise because of left ventricular (LV) systolic and/or diastolic dysfunction. The risk of hospitalization for HF is 1.5 times higher in patients with diabetes compared to non-diabetics. recent studies have suggested that HFPEF can be managed with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. **Objectives:** To elucidate the importance of using sodium-glucose cotransporter inhibitors in reducing hospitalization rates in patients with preserved ejection fraction heart failure. **Methods:** It comprises an exploratory and qualitative literature review study. **Results:** Through the analysis of four large studies, CANVAS,

EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE and DECLARE-TIMI 58 it was seen that SGLT2 were able to reduce hospitalization for HF and CV deaths, but its mechanism is still not well elucidated.

Conclusion: Positive effects of SGLT2 inhibitors on HF were observed, mainly in relation to the decrease in hospitalization for HF, as well as a reduction in the risk of cardiovascular death. However, its mechanism is still not fully elucidated.

Keywords: Heart Failure; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Diastolic; Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO:

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa em que o coração é incapaz de fornecer oxigênio suficiente aos órgãos periféricos e pode surgir como resultado de disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo (VE)¹. No entanto, a patologia das válvulas, pericárdio e endocárdio e anormalidades do ritmo cardíaco e da condução também podem causar ou contribuir para a IC². A IC também é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, a incidência de IC ajustada para a idade pode estar caindo, provavelmente refletindo um melhor manejo da doença cardiovascular (CV), mas devido ao envelhecimento, a incidência geral está aumentando. Após o diagnóstico inicial, os pacientes com IC são internados em média uma vez por ano. O risco de hospitalização por IC é 1,5 vezes maior em pacientes com diabetes em comparação aos não diabéticos. Fibrilação atrial, maior índice de massa corporal (IMC) e maior hemoglobina glicada (HbA1c), bem como uma baixa taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) são fortes preditores de hospitalizações por IC.² Dito isso, a IC é um prognóstico para pacientes que possuem diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo o DM2 um importante fator de risco para o desenvolvimento de IC. Embora a aterosclerose continue sendo o principal elo entre DM2 e IC, muitos pacientes com DM2 desenvolvem disfunção miocárdica na ausência de doença arterial coronariana (DAC). Outras condições concomitantes, incluindo hipertensão, obesidade, hiperlipidemia e doença renal crônica (DRC), também podem desempenhar um papel no desenvolvimento da IC, dificultando a determinação da contribuição individual do DM2 para o desenvolvimento da IC.³

O DM2 pode causar cardiomiopatia diabética, que normalmente se manifesta primeiro como hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e reserva sistólica prejudicada antes de mostrar gradualmente indicações clínicas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), seguida de disfunção sistólica e insuficiência cardíaca falha com fração de ejeção reduzida (HFrEF).⁴ Outrossim, a disfunção diastólica do VE é prevalente e pode ser a alteração patológica mais precoce, resultando em aumento do risco de IC. Além disso, a hipertrofia do VE é um forte determinante de desfechos cardiovasculares e mortalidade e pode estar presente em até 70% das pessoas com DM2 devido ao remodelamento miocárdico aberrante.¹

Enfim, a ICFEP é considerada uma entidade totalmente separada da IC com baixa fração de ejeção, e ainda não há evidências de tratamento para a melhora de sobrevida em pacientes portadores da ICFEP. Contudo, estudos recentes sugeriram que a ICFEP pode ser manejada com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), estes são uma nova classe de droga oral

reduzora de glicose que inibe a reabsorção renal da glicose, aumentando assim a perda urinária da glicose e causando diurese osmótica em pessoas com e sem diabetes. A administração do inibidor de SGLT2 causa uma perda urinária de 60 a 100 g de glicose por dia, o que induz um balanço energético negativo, resultando em uma mudança significativa no metabolismo energético de todo o corpo.¹ Através desse mecanismo, eles melhoram a adiposidade visceral, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, sobrecarga de volume, hipertensão e inflamação cardíaca. Recentes grandes ensaios clínicos do uso de SGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2 mostraram que eles reduzem três pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores, morte cardiovascular, hospitalização por IC e insuficiência renal composta. Os SGLT2 podem proteger a progressão da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes com diabetes, melhorando múltiplos distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, bem como melhorando a disfunção endotelial, estresse oxidativo, sinalização de citocinas pró-inflamatórias, sobrecarga de Ca⁺⁺ e crise metabólica em cardiomiócitos no diabetes.⁵ Assim, temos que os SGLT2 previnem hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com DM2 e melhoram os resultados naqueles com IC e fração de ejeção reduzida, independentemente do DM2.⁶

Diante do exposto, é visto que os pacientes com DM2, hipertensão, obesidade, vêm aumentando e isso traz uma forte relação com o desenvolvimento da IC, assim como, é possível observar que os SGLT2, uma nova classe de medicamento para redução da glicose, é capaz de melhorar a qualidade de vida de pacientes com ICFEP. Essa revisão visa apresentar os estudos que estão sendo realizados acerca do manejo da ICFEP com uso de SGLT2 e seu impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, trazendo a redução de hospitalizações, de morte cardiovascular e progressão da ICFEP.

OBJETIVO:

Elucidar a importância do uso dos Inibidores do Cotransportador sódio-glicose na redução de hospitalização dos pacientes com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada.

MÉTODOS:

Compreende um estudo de revisão da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, associando os descritores: “Heart Failure AND Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors AND Diastolic AND Diabetes Mellitus” na base de dados da MEDLINE/PubMed. Foram selecionados Livros e Documentos, Ensaio Clínico, Metanálise e Ensaio Controlado Randomizado nos últimos 5 anos. A exclusão incluiu artigos de Revisão Sistemática, sem acesso online e que não responderam ao objetivo deste estudo. Foram obtidos 40 resultados ao total e após a leitura dos resumos foram selecionadas 21 publicações compatíveis com tema. Além disso, também foi utilizado o Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure e quatro estudos, são eles o Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) e estudo Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical

Evaluation (CREDESCENCE).

RESULTADOS:

Vários grandes estudos recentes controlados por placebo de inibidores de SGLT2 avaliaram os efeitos nos resultados cardiovasculares e renais em pacientes com DM2. Esses estudos demonstraram os efeitos desejáveis dos inibidores de SGLT2 na hospitalização por IC⁷, alguns desses estudos são o Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), com a administração de 10 ou 25 mg de empagliflozina diariamente; o Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), com a administração de 100 mg ou 300 mg de canagliflozina diariamente; o estudo Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58), com a administração de 10 mg de dapagliflozina diariamente; e o estudo Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE), com a administração de 100 mg de canagliflozina diariamente. Esses estudos tiveram um acompanhamento médio de 2,4 a 4,2 anos, foram aplicados em diversos países, e como critérios de inclusão avaliaram a hemoglobina glicada, taxa de filtração glomerular dos pacientes, entre outros.⁵ A tabela 1 apresenta os dados detalhados de cada estudo, como tempo de duração, número de pacientes, drogas e doses utilizadas, entre outros.

Tabela 01: Dados detalhados dos estudos

	CANVAS	CREDESCENCE	DECLARE – TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
Nº de países	30	34	33	42
Duração	2,4 anos	2,62 anos	4,2 anos	3,1 anos
Nº de pacientes	10,142	4,401	17,160	7,020
Idade	63,3 anos	Acima de 30 anos	Acima de 40 anos	Acima de 18 anos
Droga e dose	Canagliflozina 300 mg ou 100mg	Canagliflozina 100mg	Dapagliflozina 10mg	Empagliflozina 10mg ou 25mg

Incidência dos desfechos primários e secundários

Os estudos apresentaram, de forma geral, seus desfechos primários a morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Já os desfechos secundários foram a morte por qualquer causa, morte por causas cardiovasculares, progressão da albuminúria e o composto de morte por causas cardiovasculares e hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos primários e secundários de cada estudo está separado na tabela 2.

No estudo CANVAS a taxa do desfecho primário foi menor com canagliflozina do que com placebo (ocorrendo em 26,9 vs. 31,5 participantes por 1.000 pacientes-ano; taxa de risco, 0,86; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,75 a 0,97; P <0,001 para não inferioridade; P=0,02 para superioridade). A superioridade não foi demonstrada para o primeiro desfecho

secundário na sequência do teste (morte por qualquer causa; $P=0,24$), e o teste de hipótese foi interrompido. Portanto, as estimativas para os desfechos secundários fatais, incluindo morte por qualquer causa (taxa de risco, 0,87; IC 95%, 0,74 a 1,01) e morte por causas cardiovasculares (taxa de risco, 0,87; IC 95%, 0,72 a 1,06), não são considerados significativos.⁸

No estudo CREDENCE é visto que a taxa de eventos do desfecho composto primário de doença renal terminal, duplicação do nível de creatinina sérica ou morte renal ou cardiovascular foi significativamente menor no grupo canagliflozina do que no grupo placebo (43,2 e 61,2 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente), o que resultou em um risco relativo 30% menor (hazard ratio, 0,70; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,59 a 0,82; $P=0,00001$). Os pacientes no grupo da canagliflozina também tiveram um risco menor de vários desfechos secundários testados de forma hierárquica, incluindo os compostos de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (taxa de risco, 0,69; IC 95%, 0,57 a 0,83; $P < 0,001$), morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (taxa de risco, 0,80; IC 95%, 0,67 a 0,95; $P=0,01$) e hospitalização por insuficiência cardíaca (taxa de risco, 0,61; IC 95%, 0,47 a 0,80; $P < 0,001$). A taxa de risco para morte por qualquer causa foi de 0,83 (95% CI, 0,68 a 1,02); para o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina instável, a taxa de risco foi de 0,74 (95% CI, 0,63 a 0,86). Através na análise dos dados, foi possível observar que a administração da canagliflozina fez com que os pacientes apresentassem um risco menor para as hospitalizações por insuficiência cardíaca.⁹

No estudo DECLARE-TIMI 58 nota-se que a dapagliflozina atendeu ao critério pré-especificado de não inferioridade em relação aos principais eventos cardiovasculares adversos (MACE) (limite superior do IC de 95%, $< 1,3$; $P < 0,001$ para não inferioridade). Com relação à eficácia, a dapagliflozina resultou em uma taxa menor de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca do que o placebo (4,9% vs. 5,8%; taxa de risco, 0,83; IC de 95%, 0,73 a 0,95; $P=0,005$).¹⁰

Finalmente, no estudo EMPA-REG OUTCOME temos que o desfecho primário ocorreu em uma porcentagem significativamente menor de pacientes no grupo empagliflozina (490 de 4687 [10,5%]) do que no grupo placebo (282 de 2333 [12,1%]) (taxa de risco no grupo de empagliflozina, 0,86; 95,02% intervalo de confiança [IC], 0,74 a 0,99; $P < 0,001$ para não inferioridade e $P=0,04$ para superioridade). O principal desfecho secundário ocorreu em 599 de 4.687 pacientes (12,8%) no grupo de empagliflozina e 333 de 2.333 pacientes (14,3%) no grupo placebo (taxa de risco, 0,89; IC de 95%, 0,78 a 1,01; $P < 0,001$ para não inferioridade e $P=0,08$ para superioridade).¹¹

Tabela 02: Desfechos primários e Desfechos Secundários

	CANVAS	CREDENCE	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME
Desfechos primários	morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.	Doença renal terminal (diálise por pelo menos 30 dias, transplante renal ou TFG estimada <15 ml por minuto por 1,73 m ² mantida por pelo menos 30 dias de acordo com avaliação laboratorial central), duplicação do nível de creatinina sérica desde o início (média de randomização e valor pré-randomização) mantida por pelo menos 30 dias de acordo com avaliação laboratorial central ou morte por doença renal ou cardiovascular.	O desfecho primário de segurança foi MACE (definido como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico). Os dois desfechos primários de eficácia foram MACE e um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.	O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal (excluindo infarto do miocárdio silencioso) ou acidente vascular cerebral não fatal

Desfechos secundários	Morte por qualquer causa, morte por causas cardiovasculares, progressão da albuminúria e o composto de morte por causas cardiovasculares e hospitalização por insuficiência cardíaca.	Primeiro, um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca; segundo, um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral; terceiro, hospitalização para insuficiência cardíaca; quarto, um composto de doença renal terminal, duplicação do nível de creatinina sérica ou morte renal; quinto, morte cardiovascular; sexto, morte por qualquer causa; e sétimo, um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina instável.	Dois resultados secundários de eficácia foram pré-especificados. O primeiro foi um resultado renal composto, definido como uma diminuição sustentada de 40% ou mais na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) — calculada por meio da equação da Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica ²² — para menos de 60 ml por minuto por 1,73 m ² de área de superfície corporal, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares. O outro desfecho secundário foi a morte por qualquer causa.	O principal desfecho secundário foi uma combinação do desfecho primário mais hospitalização por angina instável
-----------------------	---	--	---	---

Incidência do MACE e Resultados cardiovasculares

O estudo EMPA-REG OUTCOME de 7.020 pacientes com diabetes tipo 2 mostrou que a administração de empagliflozina foi associada a uma incidência 14% menor ($P = 0,04$) de MACE após uma média de 3,1 anos.⁵

Da mesma forma, no estudo CREDENCE, os pacientes tratados com 100 mg de canagliflozina diariamente tiveram uma incidência 20% menor ($P = 0,01$) de MACE do que aqueles que administraram o placebo após uma média de 2,62 anos.

No entanto, na coorte do estudo CANVAS, 10.142 pacientes com diabetes tipo 2 foram designados para receber canagliflozina (100 mg, com a opção de aumentar para 300 mg, diariamente) ou placebo por uma média de 2,4 anos. A redução na incidência de MACE no grupo canagliflozina versus o grupo placebo não foi significativa (HR 0,86, $P = 0,08$).⁵

Finalmente, o estudo DECLARE-TIMI 58 incluiu 17.160 pacientes com diabetes tipo 2 que foram acompanhados por uma média de 4,2 anos. Os pacientes naquele estudo tinham menor risco de DCV e estavam em estágio inicial de DRC do que aqueles no estudo CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME e CANVAS. Também no estudo DECLARE-TIMI 58, a redução na incidência de MACE no grupo dapagliflozina não foi significativamente diferente daquela no grupo placebo

(HR 0,93, $P = 0,17$). Portanto, os achados dos principais estudos sugerem que o tratamento com inibidores de SGLT2 tem maior probabilidade de prevenir MACE em pacientes com maior risco de DCV, história prévia de eventos CV e/ou doença renal avançada.⁵

Entre os estudos recentes de inibidores de SGLT2 em pacientes com DM2, alguns relataram reduções significativas em eventos MACE, como já visto anteriormente, ocorrência de morte cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes tratados com inibidores de SGLT2 em comparação com os controles tratados com placebo. Esses estudos diferiram apenas nas proporções de indivíduos com aterosclerose estabelecida e com múltiplos fatores de risco: 99% e 1% no EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), 64% e 36% no Programa CANVAS (canagliflozina) e 40% e 60% no DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina), respectivamente. Os efeitos favoráveis dos inibidores de SGLT2 foram encontrados na prevenção secundária de infarto do miocárdio não fatal em uma subanálise do Programa CANVAS. Embora esses estudos tenham revelado uma diminuição significativa na taxa de risco de MACE de 3 pontos e o EMPA-REG OUTCOME relatou um risco reduzido de morte por eventos cardiovasculares, a significância estatística desses achados pode desaparecer se morte por IC não foi incluída nos eventos. Além disso, uma subanálise do Programa CANVAS revelou os efeitos benéficos da canagliflozina na prevenção secundária do infarto do miocárdio, enquanto outros estudos não demonstraram nenhuma diminuição significativa na taxa de risco de infarto do miocárdio. Em relação aos eventos cerebrovasculares, nenhum desses estudos detectou qualquer efeito dos inibidores de SGLT2 no risco de AVC isquêmico agudo. A partir desses dados, os efeitos preferenciais dos inibidores de SGLT2 em eventos cardiovasculares parecem ser principalmente na IC.⁷

Redução de Hospitalizações na Insuficiência Cardíaca

No estudo CANVAS se chegou à conclusão de que os pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida ou com alto risco de eventos cardiovasculares tratados com canagliflozina tiveram taxas significativamente mais baixas de desfecho cardiovascular primário do que pacientes designados para placebo. Todos os três componentes do desfecho primário - morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal - mostraram estimativas pontuais de efeito que sugeriram benefício, embora os efeitos individuais não tenham alcançado significância. Os resultados também mostraram que os pacientes tratados com canagliflozina tiveram um risco menor de hospitalização por insuficiência cardíaca, progressão da albuminúria e perda substancial da função renal do que os pacientes que receberam placebo, embora com base na sequência pré-especificada de teste de hipótese, esses achados não sejam considerados estatisticamente significante.⁸

No CREDENCE é visto que os pacientes no grupo da canagliflozina também tiveram um risco menor de doença renal terminal, hospitalização por insuficiência cardíaca e o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Esses resultados indicam que a canagliflozina pode ser uma opção de tratamento eficaz para proteção renal e cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 com doença renal crônica. Nossa população de estudo também apresentava alto risco para desfechos cardiovasculares, com morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização por insuficiência cardíaca ocorrendo em

13,8% da população em uma média de 2,62 anos de acompanhamento. As taxas significativamente mais baixas de desfechos cardiovasculares, incluindo o composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, no grupo canagliflozina em nosso estudo são consistentes com aquelas observadas com canagliflozina no programa CANVAS apesar das menores diferenças no controle glicêmico. O estudo EMPA-REG OUTCOME também mostrou que a empagliflozina foi superior ao placebo, o DECLARE-TIMI 58 mostrou que a dapagliflozina não foi inferior ao placebo para este resultado composto. A redução na hospitalização por insuficiência cardíaca observada em nosso estudo é consistente com os resultados de outros estudos com inibidores de SGLT2.⁹

No DECLARE-TIMI 58 a menor taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo foi consistente em vários subgrupos, o que mostra que a dapagliflozina preveniu eventos cardiovasculares, particularmente hospitalização por insuficiência cardíaca, em uma ampla gama de pacientes, independentemente de uma história de doença cardiovascular aterosclerótica ou insuficiência cardíaca. A maioria dos pacientes não apresentava histórico de insuficiência cardíaca, portanto a prevenção de novos casos de insuficiência cardíaca clínica é notável. Com base nos resultados de testes anteriores, Diretrizes internacionais atuais para o controle do diabetes 2, concentraram-se no uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica. Esses novos dados sugerem que em pacientes sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, a inibição do SGLT2 pode prevenir eventos clínicos graves, particularmente hospitalização por insuficiência cardíaca, e possivelmente reduzir a probabilidade de progressão da doença renal.¹⁰

Na análise do EMPA-REG OUTCOME em comparação com o placebo, a empagliflozina resultou em um risco significativamente menor de morte por causas cardiovasculares (taxa de risco, 0,62; IC 95%, 0,49 a 0,77; $P < 0,001$) morte por qualquer causa (taxa de risco, 0,68 ; 95% CI, 0,57 a 0,82, $P < 0,001$; Fig. 1C) e hospitalização por insuficiência cardíaca (taxa de risco, 0,65; 95% CI, 0,50 a 0,85; $P = 0,002$). Os pacientes do grupo empagliflozina tiveram riscos significativamente menores de morte por qualquer causa e de hospitalização por insuficiência cardíaca do que os do grupo placebo.¹¹

Efeito do SGLT2 na ICFEP

No estudo CANVAS, que incluiu 1.461 pacientes (14,4%) com IC no início do estudo, a canagliflozina reduziu o risco de ICFER (HR 0,69, IC 95% 0,48–1,00), ICFEP (HR 0,83, IC 95% 0,55–1,25) e IC com fração de ejeção desconhecida (HFuEF) (HR 0,54, 95% CI 0,32–0,89) eventos vs. placebo. Na análise de sensibilidade, a canagliflozina também reduziu o risco de eventos de ICFER e ICFEP se todos os eventos de ICFER fossem considerados ICFER ou ICFEP. Entre 1.987 pacientes com IC basal no DECLARE-TIMI 58 (12% da população do estudo), 671 apresentavam ICFER (< 45%) e 1.316 apresentavam IC sem fração de ejeção (FE) reduzida conhecida. O risco de morte CV ou HHF foi reduzido com dapagliflozina em maior extensão naqueles com ICFER (HR 0,62, IC 95% 0,45–0,86) do que naqueles sem ICFER (HR 0,88, IC 95% 0,76–1,02; P para interação = 0,046), enquanto o risco de HHF foi consistentemente reduzido nos subgrupos ICFER (HR 0,64, IC 95% 0,43–0,95) e não ICFER (HR 0,76, IC 95% 0,62–0,92).³

DISCUSSÃO

Relação DM2 e IC

A IC tem sua prevalência aumentada com a idade e envolve comorbidades como hipertensão, sobrepeso/obesidade e DM2.⁸ É geralmente aceito que a prevalência de IC no diabetes é duas vezes maior em homens e cinco vezes maior em mulheres com diabetes em comparação com indivíduos não diabéticos da mesma idade. Além disso, pacientes idosos com diabetes tipo 2 têm um risco 1,3 vezes maior de desenvolver IC do que indivíduos não diabéticos da mesma idade. Além disso, foi relatado que pacientes com glomeruloesclerose diabética, mas sem doença arterial coronariana importante, hipertrofia cardíaca ou doença cardíaca valvar, desenvolvem IC, que foi definida como um novo tipo de cardiomiopatia. Portanto, é possível que o mau controle glicêmico a longo prazo coloque os pacientes em maior risco de desenvolver não apenas retinopatia diabética e nefropatia, mas também complicações microvasculares cardíacas com fibrose intersticial e perivascular e morte celular miocárdica, que são fatores de risco significativos para o desenvolvimento de IC no diabetes.⁵ Acredita-se que a ligação entre diabetes e o desenvolvimento de IC ou “cardiomiopatia diabética” seja multifatorial.¹

A IC pode ser classificada em três tipos, sendo os dois primeiros ICFEr (fração de ejeção [FE] <40%) e ICFEP (FE ≥50%). Valores de EF de 40–49% são definidos como médios. A ICFEP é clinicamente caracterizada por função diastólica deficiente. Esse tipo de IC é relatado como altamente prevalente em pacientes com hipertensão, diabetes, obesidade, síndrome metabólica ou doença renal crônica. Também foi demonstrado que múltiplos parâmetros associados à alta rigidez diastólica do ventrículo esquerdo se correlacionam negativamente com a hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo 2, sem evidência de movimento anormal da parede ou fração de ejeção sistólica.⁵

Em uma análise de pacientes idosos sem DAC, a proporção de pacientes com ICFEr vs. ICFEP foi de 45,2% vs. 54,8% em pacientes com DM2 e 39,8% vs. 60,2% em pacientes sem DM2 ($P = 0,30$). A prevalência numericamente mais alta de ICFEP vs. ICFEr nesta população pode ser parcialmente devida à remodelação cardíaca relacionada com a idade. O DM2 foi um preditor independente de HHF e morte CV tanto em pacientes com ICFEr quanto naqueles com ICFEP. Entre os pacientes com ICFEP, o DM2 está associado a níveis mais altos de peptídeo natriurético, mais anormalidades ecocardiográficas e pior qualidade de vida e prognóstico em comparação com pacientes sem DM2.³

As alterações cardíacas estruturais observadas no DM2 incluem aumento da fibrose intersticial, aumento da espessura da parede do VE e frequentemente aumento da massa do VE, alterações que contribuem, mas não são pré-requisitos para o desenvolvimento de comprometimentos funcionais do miocárdio. Como consequência, a disfunção diastólica do VE é a anormalidade funcional precoce clássica e mais frequentemente observada em pacientes com DM2. A disfunção miocárdica no DM2 geralmente é progressiva com uma fase precoce assintomática onde o coração se hipertrofia, levando à disfunção diastólica do VE quando a FEVE está preservada. Isso é seguido por um estágio tardio, caracterizado por alteração na complacência da microvasculatura, aumento do tamanho do VE e diminuição do desempenho cardíaco, levando à IC sintomática.¹²

Alguns estudos desde a década de 1970 relataram a importância da cardiomiopatia diabética (CMD) em pacientes diabéticos. As alterações características da CMD em estágio inicial são fibrose miocárdica e intersticial e disfunção diastólica. Posteriormente, ocorre disfunção sistólica miocárdica, que leva à IC clínica. A fibrose miocárdica e intersticial na CMD desenvolveu-se independentemente da hipertensão e da doença arterial coronariana; hipertrofia de cardiomiócitos e anormalidades microvasculares, como espessamento da membrana basal capilar, também foram observadas na CMD. Os pericitos podem se converter em miofibroblastos e, portanto, são considerados indutores de fibrose em estados diabéticos. Na CMD, a fibrose intersticial e perivascular inicial progrediu mais amplamente após a substituição da fibrose acompanhada pela degeneração dos cardiomiócitos. A disfunção diastólica é um achado comum na CMD; foi relatada como a primeira anormalidade funcional detectável, mesmo em quase metade dos pacientes diabéticos com bom controle glicêmico e da pressão arterial e sem sintomas de IC. A partir dessas observações, os pericitos no coração parecem desempenhar papéis importantes na fibrose cardíaca na CMD.⁷

Mecanismo dos SGLT2

SGLT1 e SGLT2 são proteínas bem conhecidas localizadas em células tubulares proximais nos segmentos túbulos proximais S3 e S1, onde transportam glicose e Na^+ em proporções de 1:2 e 1:1, respectivamente. O SGLT1 também é expresso no intestino delgado. A expressão de SGLT1 e SGLT2 em células tubulares proximais humanas foi relatada como aumentada pela proteína quinase C (PKC). O SGLT2 é expresso em órgãos inteiros e em tecidos de todo o corpo, incluindo o coração e o rim, não apenas no segmento S1 do túbulo proximal. A expressão de SGLT1 foi observada no tecido miocárdico normal, onde foi amplamente localizada no sarcolema de miócitos cardíacos humanos e regulada positivamente sob estados isquêmicos e diabéticos. Foi demonstrado que o SGLT1 tem efeitos protetores nas alterações isquêmicas do miocárdio. A seletividade dos inibidores de SGLT2 atualmente disponíveis contra SGLT1 parece ser suficiente para inibir SGLT2 e não ter efeito sobre SGLT1 no coração, uma vez que grandes ensaios controlados por placebo de inibidores de SGLT2 não pioraram o infarto isquêmico do miocárdio. Além disso, as artérias, incluindo a artéria coronária, fornecem oxigênio e nutrientes por meio de capilares. Os inibidores de SGLT2 podem ter alguma capacidade de proteger contra os danos arteriais induzidos pelo diabetes, atenuando a disfunção dos pericitos capilares.⁷

Muitos investigadores demonstraram que o SGLT2i fornece efeitos cardiovasculares benéficos como consequência de alterações em várias vias. Existem vários mecanismos potenciais para esse fenômeno: (1) um efeito diurético do SGLT2i, (2) hipercetonemia que muda o uso de combustível do miocárdio de glicose para corpos cetônicos e ácidos graxos livres, resultando em produção de ATP mais eficiente e (3) SGLT2i inibe o trocador cardíaco Na^+/H^+ (NHE), reduzindo assim o cálcio intracelular e aumentando o Ca^{2+} mitocondrial, que restaura a função mitocondrial e o estado redox e ativa a produção de ATP.¹³

Os inibidores de SGLT2 são responsáveis por inibir o cotransportador de sódio e glicose, que consiste em uma proteína canal presente na membrana apical das células do túbulo contorcido proximal do néfron, a unidade morfofuncional renal. Dessa forma, não ocorre o cotransporte de

glicose e sódio, sendo ambas substâncias eliminadas na urina. Por serem osmoticamente ativos, acabam estimulando a diurese, reduzindo a volemia do paciente. Com essa redução de volume, a pós carga que seria as forças impostas a contração ventricular é reduzida e o coração trabalha com menor sobrecarga, reduzindo o remodelamento cardíaco e desfechos cardiovasculares.

O mecanismo das reduções induzidas pelo SGLT2i na massa do VE pode envolver uma diminuição no volume dos cardiomiócitos, alterações no conteúdo de água intersticial ou ambos. No entanto, o mecanismo preciso não é claro. Os mecanismos propostos do efeito preventivo do SGLT2i na internação por IC são os seguintes: inibição da hiperfiltração renal, melhora da inflamação crônica, redução do nível sérico de ácido úrico, inibição da atividade do nervo simpático, perda de peso, elevação do hematócrito, elevação dos corpos cetônicos e inibição do trocador Na^+/H^+ .¹⁴

Os inibidores de SGLT2 estão associados a uma pressão arterial mais baixa e perda de peso, bem como a uma redução nos níveis de HbA1c, alterações que, por sua vez, têm um impacto significativo na função VE, de modo que os inibidores de SGLT2 podem ter um efeito potencialmente benéfico na função diastólica VE em pacientes com DM2. Além disso, foi relatado recentemente que os inibidores de SGLT2 têm um efeito multifacetado na função cardíaca, incluindo melhora na disfunção endotelial e rigidez aórtica, redução no acúmulo de gordura epicárdica, bem como na hipertrofia dos adipócitos viscerais. Tais efeitos podem levar à melhora da função diastólica do VE.¹²

CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos observados percebe-se que os resultados apresentados pelos estudos controlados por placebo sobre inibidores de SGLT2 em relação a desfechos cardiovasculares e renais mostram os efeitos positivos desses inibidores na IC, principalmente em relação a diminuição de hospitalização por IC, assim como, também reduziu o risco de morte cardiovascular. Contudo, seu mecanismo ainda não está totalmente elucidado.

REFERÊNCIAS

1. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Failure* [Internet]. 2019 Aug 10 [cited 2020 Jan 5];6(5):927–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816235/>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2021 Aug 27;42(36):3599–726.
3. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Jan 11;22(4):604–17.
4. Yu Y-W, Zhao X-M, Wang Y-H, Zhou Q, Huang Y, Zhai M, et al. Effect of sodium-glucose

- cotransporter 2 inhibitors on cardiac structure and function in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic heart failure: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2022 Oct 3];20(1):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494751/>
5. Kashiwagi A, Araki S, Maegawa H. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors represent a paradigm shift in the prevention of heart failure in type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020 Aug 5;12(1):6–20.
 6. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Heart Failure: Results from EMPagliflozin Evaluation By MeasuRing ImpAct on HemodynamiCs in PatiEnts with Heart Failure (EMBRACE-HF) Trial. *Circulation*. 2021 Feb 8;
 7. Wakisaka, Kamouchi, Kitazono. Lessons from the Trials for the Desirable Effects of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Diabetic Cardiovascular Events and Renal Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Nov 12;20(22):5668.
 8. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2019 Nov 27];139(22):2591–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057>
 9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Jun 13;380(24):2295–306. Available from: https://mycourses.purdue.edu/bbcswebdav/pid-13899303-dt-content-rid_106555048_1/courses/wl_61628.202010/Article_2_CREDEENCE_nejm_2019.pdf
 10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2019;380(4):347–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602/>
 11. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Aug;5(8):610–21.
 12. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovascular Diabetology* [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2022 Nov28]; 17:132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174555/>
 13. Kusunose K, Imai T, Tanaka A, Dohi K, Shiina K, Yamada T, et al. Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2021 Sep 14;20(1).

14. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, Taniuchi S, Yamamoto K, Iwakura K, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatrics & Gerontology International* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Nov 28];22(4):298–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9305927/>
15. Wang S, Wu T, Zuo Z, Jin P, Luo X, Deng M. Comparison of cardiovascular outcomes and cardiometabolic risk factors between patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2022 Dec 9];28(16):1840–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136913/>

DISLEXIA NO ENSINO SUPERIOR: IDENTIFICAÇÃO, IMPACTOS NA APRENDIZAGEM E POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO

*DYSLEXIA IN UNIVERSITY STUDENTS: IDENTIFICATION, IMPACTS ON
LEARNING AND POSSIBILITIES OF INTERVENTION*

Camila M. Gularte¹; Andreia S. S. Moreira²; Julyana G. da Silva³

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos; ²Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ³[Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.](#)

RESUMO

Introdução: A dislexia é um transtorno de aprendizagem de origem neurológica que se caracteriza por dificuldades na precisão ou fluência, no reconhecimento de palavras de baixa capacidade de decodificação e de soletração. Embora seja inicialmente manifestada na infância, seus traços tendem a persistir na idade adulta, fazendo com que muitos jovens nunca diagnosticados continuem a lidar com suas dificuldades na fase universitária. **Objetivo:** Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo discutir a dislexia em estudantes universitários, bem como suas formas de identificação, impactos na aprendizagem e possibilidades de intervenção. **Métodos:** Para isso, foi realizada uma revisão de literatura através de busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs e Pubmed, entre 2018 e 2022, disponíveis em texto completo e *online*, nos idiomas português, inglês e espanhol; e que tivessem relação com objetivo de estudo proposto. **Resultados:** As consequências da dislexia no campo da aprendizagem estão diretamente relacionadas às diferentes fases da vida, exigindo do educador/professor e do sistema de ensino a utilização de métodos que propiciem a estimulação do estudante com o transtorno a partir da identificação das suas principais dificuldades. Quando diagnosticada precocemente, é possível realizar intervenções através de métodos facilitadores do processo de aprendizado disléxico, a fim de melhorar tanto o desempenho do estudante universitário em sala de aula, quanto seu convívio em sociedade. **Conclusão:** É imprescindível que o profissional da educação fique atento a qualquer anormalidade apresentada pelo aluno, a fim de buscar ferramentas que possam atenuar as consequências do transtorno, fazendo com que estudantes universitários disléxicos mantenham um nível de aprendizagem compatível com os outros estudantes neurotípicos.

Descritores: Dislexia; Transtorno de aprendizagem; Neurologia.

ABSTRACT

Introduction: Dyslexia is a learning disorder of neurological origin that is characterized by difficulties in accuracy or fluency, in recognizing words with low decoding and spelling skills. Although it is initially manifested in childhood, its traits tend to persist into adulthood, causing

many undiagnosed young people to continue to deal with their difficulties in the university phase. **Objective:** In view of the above, the present study aimed to discuss dyslexia in university students, as well as its forms of identification, impacts on learning and intervention possibilities. **Methods:** For this, a literature review was carried out through a search for publications indexed in the electronic databases: SciELO, Lilacs and Pubmed, between 2018 and 2022, available in full text and online, in Portuguese, English and Spanish; and that were related to the proposed study objective. **Results:** The consequences of dyslexia in the field of learning are directly related to the different stages of life, requiring the educator/teacher and the teaching system to use methods that encourage the student with the disorder from the identification of their main difficulties. When diagnosed early, it is possible to carry out interventions through methods that facilitate the dyslexic learning process, in order to improve both the performance of the university student in the classroom, as well as their living in society. **Conclusions:** It is essential that the education professional be aware of any abnormality presented by the student, in order to seek tools that can mitigate the consequences of the disorder, making dyslexic university students maintain a level of learning compatible with other neurotypical students.

Keywords: Dyslexia; learning disorder; Neurology.

INTRODUÇÃO

A dislexia é o transtorno de aprendizagem de maior incidência nas salas de aula, onde pesquisas realizadas em vários países demonstram que cerca de 10 a 15% da população mundial é disléxica¹. Esse transtorno consiste em um conjunto de sintomas neurológicos que resultam na dificuldade de aprendizagem de habilidades linguísticas específicas, particularmente a leitura, podendo afetar habilidades como a escrita e a pronúncia de palavras². Suas consequências no campo da aprendizagem estão diretamente relacionadas às diferentes fases da vida, exigindo do educador/professor e do sistema de ensino a utilização de métodos que propiciem a estimulação do estudante com o transtorno a partir da identificação das suas principais dificuldades³. Embora seja inicialmente manifestada na infância, os traços da dislexia tendem a persistir na idade adulta, fazendo com que muitos jovens nunca diagnosticados continuem a lidar com suas dificuldades na fase universitária⁴.

Muitas vezes, o disléxico é visto como preguiçoso, pois apresentam letra ilegível ou de qualquer forma para ocultar os erros, enquanto alguns se recusam a escrever também há aqueles que abandonam os estudos como uma forma de evitar erros e assim fugir de uma situação desestimulante⁵.

Os indivíduos disléxicos frequentemente são confundidos com pessoas que possuem deficiência intelectual, quando na verdade podem apresentar inteligência na média ou mesmo acima dela na população nacional. É comum estudantes com dislexia serem “rotulados” de desatentos, desligados, que aprendem e esquecem fácil, não retém conteúdos etc., por isso o transtorno compromete tanto a saúde mental dos estudantes, causando crises de ansiedade, insônia e depressão⁶.

Estudantes universitários que possuem dificuldades de aprendizagem apresentam estratégias pobres ao escrever, problemas de organização espacial e muita distração, problemas na compreensão da leitura e interpretação de texto, acarretando numa dificuldade de comunicação e hábitos ineficientes de estudo⁵.

O correto diagnóstico é fundamental para uma intervenção adequada, fazendo com que através de metodologias apropriadas e propostas elaboradas especificamente para as suas dificuldades, o estudante universitário com dislexia possa desenvolver⁷. Nesse sentido, é preciso aumentar a conscientização entre os profissionais de ensino de que estudantes universitários também podem apresentar problemas significativos nas habilidades de escrita e por essa razão, requerem avaliação e intervenção instrucional.

Diante do exposto, este estudo visa compreender as principais características da dislexia, suas formas de identificação e possibilidades de intervenção, a fim de buscar ferramentas que possam atenuar suas consequências, fazendo com que estudantes universitários disléxicos mantenham um nível de aprendizagem compatível com aqueles que não possuem o transtorno.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Revisar a literatura sobre a dislexia em estudantes universitários.

Objetivos secundários

Discorrer sobre a dislexia e suas características;

Determinar os métodos de diagnóstico e as formas de identificação deste transtorno;

Analisar seus impactos na aprendizagem de estudantes universitários;

Apresentar as possibilidades de intervenção para seu tratamento.

MÉTODOS

A metodologia de estudo utilizada para elaboração deste artigo foi uma revisão de literatura, realizada através de busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, durante o período de julho a setembro de 2022, utilizando os descritores: “*Dislexia*”, “*Transtorno de aprendizagem*” e “*Neurologia*” em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Foram selecionadas publicações indexadas nas bases de dados supracitadas no período entre 2018 e 2022, disponíveis em texto completo e *online*, nos idiomas português, inglês e espanhol; e que abordassem a dislexia na infância e na vida adulta, bem como suas formas de identificação, impactos na aprendizagem e possibilidades de intervenção. Primeiramente foram lidos os títulos e resumos a fim de checar se as mesmas atendiam ao objetivo de estudo e posteriormente essas foram lidas na íntegra para análise e redação dos resultados.

Foram encontrados 1.567 publicações e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 21 trabalhos para elaboração dos resultados e discussão deste estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

Dislexia e suas características

A palavra dislexia é de origem grega, cujo prefixo significa “prejudicado”; ou seja, indivíduos com dislexia apresentam prejuízos nos processos de aprendizagem das palavras, seja na leitura oral e na ortografia escrita⁸. A dislexia caracteriza-se como um distúrbio ou transtorno de aprendizagem que não tem cura, capaz de afetar a leitura, soletração, fala, escrita e compreensão de texto; causando prejuízos no desenvolvimento educacional do indivíduo⁹.

Uma outra definição para este transtorno é que o mesmo se trata de um distúrbio de origem genética e neurológica que compromete a leitura e a escrita do indivíduo na fase escolar, decorrente de déficits fonológico, cognitivo, linguístico e alterações em habilidades motoras e visomotoras¹⁰.

Segundo Cruz¹¹, a dislexia pode acometer pessoas de todas as origens e níveis intelectuais, tendo como principal característica a dificuldade na precisão e reconhecimento de palavras, bem como dificuldade de decodificação.

Ao contrário do que muitos pensam, a dislexia não é o resultado de má alfabetização, desatenção, desmotivação, condição socioeconômica ou baixa inteligência. As causas da dislexia ainda não foram completamente elucidadas, no entanto, estudos com neuroimagem demonstram que existem diferenças no desenvolvimento e funcionamento cerebral daqueles que sofrem do transtorno⁶. Além disso, há também um forte indicativo de componente genético, visto que estudos clínicos indicam que mais de 50% das crianças com dislexia possuem pais e irmãos com o mesmo transtorno, logo, pais e mães com o transtorno podem ter maior capacidade de transmissão biogenética da dislexia².

O cérebro dos disléxicos funciona de uma forma peculiar quanto aos processamentos linguísticos relativos à leitura, sem estarem relacionados a distúrbios visuais e auditivos, bem como problemas psicológicos ou socioculturais. Pessoas que sofrem de dislexia são pessoas sem transtornos psiquiátricos, mas que apresentam um processamento atrapalhado para a parte de aprendizagem de conteúdo⁶.

Alves, De Moraes e Santos⁹, pontuam também as manifestações dos indivíduos disléxicos consideradas pontos fortes, ou seja, habilidades nos processos de pensamento de alto nível, entre elas a manutenção das habilidades observadas na idade escolar, alta capacidade de aprender, melhora no desempenho em teste quando disponibilizado maior tempo para sua execução, excelência em áreas específicas que não dependam de memória imediata, excelência na escrita em relação ao conteúdo, porém, ignorando a ortografia, facilidade em se expressar ao falar de ideias e pensamentos, empatia e preocupação com o próximo, pensamento global, inclinação para pensamento original, resiliência e facilidade de adaptação.

Para Guedes¹, a dislexia pode ser qualificada enquanto disfonética ou visomotora. A disfonética é quando o comprometimento está relacionado a dificuldades no ditado, substituições de letras cujos fonemas são semelhantes, inversões de letras, lentidão de leitura, omissões de letras, soletração alterada, dentre outros aspectos, enquanto a visomotora enquadra-se na dificuldade de orientação espacial, confusão de letras, por exemplo, p e q, b e d, aglutinação, falha na cópia,

inversões, dentre outros.

Métodos de diagnóstico e formas de identificação do transtorno

Para o diagnóstico da dislexia, devem ser levados em consideração os seguintes critérios: histórico familiar, histórico escolar, anamnese, avaliação médica e clínica. Essas avaliações devem ser realizadas apenas após o início da aprendizagem formal da leitura (por volta dos 8 anos de idade), pois os aspectos característicos da dislexia podem ser confundidos com dificuldades comuns da fase de alfabetização e desenvolvimento da leitura¹.

Um dos primeiros sinais de possível dislexia pode ser detectado quando a criança, embora estude numa boa escola, apresenta grande dificuldade em assimilar o que é ensinado pelo professor¹². Normalmente a dislexia é diagnosticada pelos pais ou professores, que observam problemas recorrentes no desempenho escolar ainda na infância, quando ao invés de ler, a criança tenta adivinhar as palavras, omitindo, trocando ou invertendo letras. O diagnóstico da dislexia é clínico neurológico, psicopedagógico e fonoaudiológico, podendo também necessitar de exames complementares, entre eles: encefalograma, exames potenciais evocados de longa latência auditivos e visuais, além de testes psicológicos que possam complementar os aspectos cognitivos e afetivos do indivíduo¹¹.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, a dislexia encontra-se inserida em uma categoria mais ampla denominada “Transtornos de Neurodesenvolvimento”, também sendo referida como “Transtorno Específico de Aprendizagem”. Ainda de acordo com o manual, seu diagnóstico pode ser realizado a partir da identificação de pelo menos um dos quatro sintomas listados abaixo:

- 1- A leitura é feita de forma lenta ou imprecisa exigindo um esforço perceptível;
- 2- Há uma dificuldade em compreender o sentido daquilo que está sendo lido;
- 3- O indivíduo apresenta dificuldades na ortografia, sendo identificadas, por exemplo, adição, omissão ou substituição de vogais e/ou consoantes;
- 4- Há uma dificuldade com a expressão escrita, sendo identificados diversos erros de gramática ou pontuação nas frases, emprego e/ou organização inadequada de parágrafos entre outros¹³.

Dessa forma, é imprescindível que o profissional da educação busque ficar atento a qualquer anormalidade apresentada pelo aluno e de imediato comunique a coordenação da instituição de ensino, para que esta procure profissionais da saúde responsáveis por dar o diagnóstico e que este aluno não sofra com o não aprendizado que esse distúrbio pode proporcionar⁹.

Sinais e sintomas da dislexia na fase adulta

Uma das figuras mais relevantes apontadas pelas administrações educacionais no processo de identificação de alunos disléxicos é o professor, visto que como tal, é aquele que tem contato frequente com o aluno e, portanto, maior probabilidade de observar as alterações de aprendizagem, sendo ainda o responsável por coordenar outros profissionais que intervêm na prevenção, identificação e intervenção⁸.

No caso dos estudantes universitários, já adultos, esse diagnóstico através da identificação de sinais e sintomas se torna mais complexo. Muitas vezes o aluno já chega na instituição cansado

dos afazeres e responsabilidades da vida adulta e o professor, erroneamente, acaba por classificar qualquer dificuldade de aprendizagem que o estudante venha a ter como preguiça, desinteresse e/ou desmotivação. A grande questão atualmente quando se trata da educação de jovens adultos é a ausência de um acompanhamento por parte de outros profissionais, como psicólogos, fonoaudiólogos, que certamente auxiliariam no processo de identificação^{9,14}.

Chiaromonte e Capellini¹⁵ citam alguns critérios de avaliação interdisciplinar para que se possa considerar um estudante disléxico, são eles: alteração de equilíbrio estático e coordenação apendicular, persistência motora, equilíbrio dinâmico, coordenação tronco-membro e sensibilidade ao exame neurológico evolutivo; nível cognitivo normal, porém com alteração quanto à memória na bateria neuropsicológica; alterações de consciência fonológica, velocidade de leitura oral abaixo do esperado para seu grau de escolaridade; desempenho inferior em provas de leitura de palavras isoladas e textos seriados, desempenho inferior em provas de escrita sob ditado e compreensão de leitura considerada parcial do texto lido.

Alves, De Moraes e Santos⁹ também apresentam algumas manifestações da dislexia na fase adulta, de acordo com as áreas de fala e leitura. As manifestações quanto aos problemas de fala, são: persistência nas dificuldades de linguagem oral, dificuldade para lembrar de palavras específicas, fluência abaixo do esperado quando em situações de destaque e vocabulário expressivo menor que vocabulário receptivo. As manifestações quanto aos problemas de leitura, são: história de problemas com a leitura na infância, leitura precisa, porém lenta e com esforço, falta de fluência, constrangimento para ler em voz alta, dificuldade para ler palavras pouco frequentes ou complexas, substituição de palavras que não consegue ler por outras inventadas, cansaço após a leitura, desempenho ruim em testes de múltipla escolha, preferência por livros com ilustrações e textos com letras maiores, dificuldades ortográficas e desempenho insatisfatório em atividades que envolvam a escrita.

Impactos da dislexia na aprendizagem de estudantes do ensino superior

As consequências da dislexia vão muito além do corpo e da inteligência, elas afetam os sentimentos, a família, as relações de amizade e os ideais de vida. Ao sofrer constantes discriminações, os indivíduos disléxicos perdem a confiança em si mesmos, gerando uma baixa autoestima⁵.

Existem poucos estudos sobre os impactos da dislexia na aprendizagem de estudantes do ensino superior, no entanto, De Jesus¹⁶ realizou uma pesquisa qualitativa, utilizando como método de investigação narrativas autobiográficas exploradas por meio de uma entrevista em profundidade, contando com a participação de dois estudantes do curso de Psicologia da Universidade Federal de Alagoas que apresentavam dificuldades de leitura e escrita, com diagnóstico de dislexia. Os alunos relataram que suas trajetórias acadêmicas foram cercadas por dificuldades que implicaram em questões relacionadas às condições de ensino, às relações familiares e com os professores.

Embora não tenha cura, quando diagnosticada precocemente, é possível realizar intervenções através de métodos facilitadores do processo de aprendizado disléxico, a fim de melhorar tanto o desempenho do aluno em sala de aula, quanto seu convívio em sociedade⁹.

Freitas¹⁷ afirmam que para sanar as dificuldades na inserção dos alunos com esse transtorno

no ensino superior é preciso que esses instrumentos sejam reformulados para contemplarem de forma mais adequada as necessidades dos disléxicos.

Tanto o acesso, quanto a permanência nos diferentes espaços educacionais, assim como a participação e a garantia de aprendizagem, é um direito de todos. Por essa razão, é necessário levar em consideração as especificidades de cada indivíduo, para que essa aprendizagem ocorra com qualidade e equidade de oportunidades¹⁸.

Para isso, devem ser realizadas ações de planejamentos, idealização de recursos e serviços que irão de encontro à acessibilidade em seus mais variados aspectos, como por exemplo: acessibilidade arquitetônica, nas comunicações, nos sistemas de informação da instituição, nos processos didáticos e pedagógicos criados pelo corpo docente¹⁹.

Nesse sentido, torna-se essencial que o docente assuma a responsabilidade através da educação continuada, aderindo às práticas que possibilitem o sucesso de todos os estudantes¹⁸.

Possibilidades de intervenção e tratamento

O desenvolvimento e a disponibilização de objetos virtuais tem sido cada vez mais relevante para o processo de ensino e aprendizagem². Este processo acontece de diferentes maneiras, sendo essencial na vida humana para a construção de sujeitos críticos e na transformação de uma sociedade melhor²⁰.

O professor universitário precisa estar em constante aprimoramento, visto que diariamente a instituição de ensino e os alunos apresentam novas demandas. Quanto a dislexia, existem diversas alternativas para que o professor desenvolva em sua prática, por exemplo: realizar atividades e avaliações orais, explorando mais a capacidade do aluno se expressar oralmente; utilizar mapas conceituais e recursos de imagens, como fotos, gráficos e audiolivros^{9,21}.

A intervenção psicopedagógica baseia-se em buscar os talentos do estudante disléxico, auxiliando-o a descobrir novos métodos de aprendizagem como leituras compartilhadas e atividades específicas para o desenvolvimento da escrita e habilidades de memória e atenção. Conforme o disléxico percebe sua capacidade de produzir, este consegue avançar no processo de aprendizagem resgatando sua autoestima¹¹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dislexia é um distúrbio ou transtorno de aprendizagem incurável, capaz de afetar a leitura, soletração, fala, escrita e compreensão de texto; causando prejuízos nos processos de aprendizagem das palavras, seja na leitura oral e na ortografia escrita^{8,9}, além de alterações em habilidades motoras e visomotoras¹⁰. É o transtorno de aprendizagem de maior incidência nas salas de aula¹, resultante da dificuldade de aprendizagem de habilidades linguísticas específicas².

As consequências da dislexia encontram-se relacionadas às diferentes fases da vida³, apesar de ser inicialmente manifestada na infância, seus traços tendem a persistir na idade adulta, fazendo com que muitos jovens nunca diagnosticados continuem a lidar com suas dificuldades também na fase universitária⁴. Esse distúrbio pode acometer pessoas de todas as origens e níveis intelectuais¹¹, não sendo, de forma alguma, ocasionado por má alfabetização, desatenção, desmotivação, condição

socioeconômica ou baixa inteligência; suas causas ainda não foram completamente elucidadas⁶.

Existem estudos com neuroimagem que demonstraram diferenças no desenvolvimento e funcionamento cerebral dos indivíduos que sofrem do transtorno². O cérebro dos disléxicos funciona de uma forma peculiar quanto aos processamentos linguísticos relativos à leitura, sem estarem relacionados a distúrbios visuais e auditivos, bem como problemas psicológicos ou socioculturais⁶.

Os indivíduos com dislexia apresentam os chamados pontos fortes, entre eles: facilidade em se expressar ao falar de ideias e pensamentos, empatia e preocupação com o próximo, pensamento global, inclinação para pensamento original, resiliência e facilidade de adaptação^{1,9}.

O diagnóstico correto da dislexia torna-se fundamental para uma intervenção adequada⁷. Para isso, devem ser levados em consideração: histórico familiar, histórico escolar, anamnese, avaliação médica e clínica¹. Em determinados casos, o indivíduo é visto como preguiçoso, por apresentar letra ilegível, enquanto alguns até abandonam os estudos como uma forma de evitar erros e assim fugir de uma situação desestimulante⁵.

O diagnóstico da dislexia é clínico neurológico, psicopedagógico e fonoaudiológico¹¹; sendo normalmente identificada primeiramente pelos pais ou professores, ao observar problemas no desempenho escolar de forma recorrente¹², que por sua vez, devem comunicar a coordenação da instituição de ensino, para que esta procure profissionais da saúde responsáveis por dar o diagnóstico e que este aluno não sofra com o não aprendizado que esse distúrbio pode proporcionar⁹.

Este transtorno do neurodesenvolvimento, também referido como transtorno específico de aprendizagem¹³, muitas vezes pode necessitar de exames complementares para seu diagnóstico, entre eles: encefalograma, exames potenciais evocados de longa latência auditivos e visuais, além de testes psicológicos que possam complementar os aspectos cognitivos e afetivos do indivíduo¹¹.

Como mencionado anteriormente, são os pais e professores que inicialmente identificam os sinais da dislexia¹², para Marques Dourado Mendes e Roque Sobrinho Mendes⁵, são considerados sinais a serem investigados: dificuldades de aprendizagem, estratégias pobres ao escrever, problemas de organização espacial e muita distração, problemas na compreensão da leitura, na interpretação de texto, dificuldade de comunicação e hábitos ineficientes de estudo, no entanto, no caso de estudantes universitários já adultos, esse diagnóstico através da identificação de sinais e sintomas se torna mais complexo^{9,14}. Para isso, podem ser utilizados como critérios de avaliação interdisciplinar: alteração de equilíbrio estático e coordenação apendicular, persistência motora, equilíbrio dinâmico, coordenação tronco-membro e sensibilidade ao exame neurológico evolutivo; nível cognitivo normal, porém com alteração quanto à memória na bateria neuropsicológica; alterações de consciência fonológica, velocidade de leitura oral abaixo do esperado para seu grau de escolaridade; desempenho inferior em provas de leitura de palavras isoladas e textos seriados, desempenho inferior em provas de escrita sob ditado e compreensão de leitura considerada parcial do texto lido¹⁵, persistência nas dificuldades de linguagem oral, dificuldade para lembrar de palavras específicas, fluência abaixo do esperado quando em situações de destaque e vocabulário expressivo menor que vocabulário receptivo; história de problemas com a leitura na infância, leitura precisa, porém lenta e com esforço, falta de fluência, constrangimento para ler em voz

alta, dificuldade para ler palavras pouco frequentes ou complexas, substituição de palavras que não consegue ler por outras inventadas, cansaço após a leitura, desempenho ruim em testes de múltipla escolha, preferência por livros com ilustrações e textos com letras maiores, dificuldades ortográficas e desempenho insatisfatório em atividades que envolvam a escrita⁹.

Os impactos da dislexia em estudantes do ensino superior repercutem em sua saúde mental, gerando crises de ansiedade, insônia e depressão⁶; além disso, suas consequências também afetam os sentimentos, a família, as relações de amizade e os ideais de vida⁵.

Dentre as possibilidades de intervenção e tratamento da dislexia, a literatura cita: a utilização de objetos virtuais², realização de atividades e avaliações orais⁹, utilização de mapas conceituais e recursos de imagem, como fotos, gráficos e audiolivros²¹; além de buscar os talentos do estudante disléxico, auxiliando-o a descobrir novos métodos de aprendizagem como leituras compartilhadas e atividades específicas para o desenvolvimento da escrita e habilidades de memória e atenção¹¹. O processo de aprendizagem pode ocorrer de diferentes maneiras e isso é essencial na vida humana para a construção de sujeitos críticos e de uma sociedade melhor²⁰.

CONCLUSÕES

Com esta revisão pôde-se concluir que a dislexia é um transtorno específico de aprendizagem capaz de comprometer as áreas da leitura, escrita e soletração; que por ser de natureza neurológica, tende a acompanhar o indivíduo durante toda sua vida.

O diagnóstico precoce da dislexia permite que intervenções através de métodos facilitadores de aprendizado, como: realização de atividades e avaliações orais, mapas conceituais e recursos de imagens, como fotos, gráficos e audiolivros; melhorem o desempenho do aluno tanto em sala de aula, quanto em seu convívio em sociedade.

Estudantes disléxicos do ensino superior sofrem constantes discriminações, perdendo a confiança em si mesmos e apresentando baixa autoestima. As consequências do transtorno vão além do corpo e da inteligência, afetando os sentimentos, a família, as relações de amizade e os ideais de vida.

Por essa razão, é imprescindível que o profissional da educação fique atento a qualquer anormalidade apresentada pelo aluno, a fim de buscar ferramentas que possam atenuar as consequências do transtorno, fazendo com que estudantes universitários disléxicos mantenham um nível de aprendizagem compatível com os outros estudantes neurotípicos.

A maioria dos trabalhos encontrados envolvem a dislexia em crianças, demonstrando a necessidade de que mais pesquisas sejam realizadas abordando as manifestações da dislexia também na vida adulta.

REFERÊNCIAS

1. Guedes KC. Dificuldades de Aprendizagem: A dislexia no ensino médio. Congresso Brasileiro sobre letramentos e dificuldades de aprendizagem, 2018, Campina Grande (PB, BR).
2. Santos LRM, Carvalho PS. Recursos audiovisuais em physlets: uma proposta de objeto de

- aprendizagem para estudantes com dislexia. In: Do campo a cidade: propostas para uma educação inclusiva, 1. ed. - Joinville, SC: Editora Santorini, 2022. p. 315.
3. Sá MAA, De Carvalho Menezes AM, Sobral MDSC. Considerações Epistemológicas sobre Dislexia: Uma Abordagem das Consequências para a Aprendizagem. Revista de psicologia. 2018 [citado em 30 set. 2022]; 12(42): 579-87. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1472>
 4. Gómez-Velázquez FR, Martínez-Ramos A, Vergara I, Ruiz-Stovel VD, Brofman-Epelbaum JJ. Traços residuais da dislexia em estudantes universitários. RIDE. Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo. 2021 [citado em 30 set. 2022]; 12(23):1-21. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-74672021000200144&script=sci_abstract&tlng=pt
 5. Marques Dourado Mendes H, Roque Sobrinho Mendes N, Carlos Soares J. Dislexia: Dificuldades de aprendizagem-um olhar sobre a dislexia. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar. 2021 [citado em 30 set. 2022]; 2(3): 337-50. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/176/181>
 6. Nascimento Soares J, Amaral AV, Lima Ferreira S, Da Silva AL. Dislexia e aprendizagem: uma reflexão para a prática educativa. III Congresso Internacional de Educação Inclusiva & III Jornada Chilena Brasileira de Educação Inclusiva e Direitos Humanos: Direitos Humanos, Diversidade e Práticas Inclusivas, 2018 agosto 29-31, Campina Grande (PB, BR).
 7. Rafagnin D, Rodrigues ME, Kosloski PEB. A Educação Inclusiva e os Transtornos Específicos de Aprendizagem: em foco a Dislexia. Psicologia Argumento. 2020 [citado em 30 set. 2022]; 38(99): 26-45. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/psicologiaargumento/article/view/25011>
 8. Silva RC. Dislexia: entre os saberes teóricos e as dificuldades na leitura e escrita. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar. 2022 [citado em 30 set. 2022]; 3(7):1-12. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/1739>
 9. Alves DR, De Moraes EHM, Santos RBO. Abordagens práticas na identificação de problemas no processo de ensino aprendizagem do aluno adulto com dislexia. Brazilian Journal of Development. 2020 [citado em 30 set. 2022]; 6(11): 89841-52. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/20131>
 10. Chiamonte TC, Capellini SA. Relação do perfil de erros de leitura e escrita na dislexia e dificuldades de aprendizagem. Revista teias. 2019 [citado em 30 set. 2022]; 20(58): 319-29. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistateias/article/view/40287>
 11. Cruz TDFC. Dislexia e a dificuldade na aprendizagem. Revista Mythos. 2019 [citado em 30 set. 2022]; 12(2): 87-93. Disponível em: <https://periodicos.unis.edu.br/index.php/mythos/article/view/312>
 12. Silva RM. Dislexia na Aprendizagem. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2018 [citado em 30 set. 2022]; 5(7): 107-38. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Renan-Silva-40/publication/330293807_Dislexia_na_Aprendizagem/links/627529e73a23744a72691aa7/Dislexia-na-Aprendizagem.pdf

13. Mayeda GBG, Navatta ACR, Miotto EC. Intervenção fonológica em escolares de risco para dislexia: revisão de literatura. Revista Psicopedagogia. 2018 [citado em 30 set. 2022]; 35(107): 231-41. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862018000200010
14. Schünke LL, Borba J, Glidden RF. Conhecimento teórico e percepção de acadêmicos de psicologia sobre dislexia. Atos de Pesquisa em Educação. 2019 [citado em 30 set. 2022]; 14(2): 431-456. Disponível em: <https://bu.furb.br/ojs/index.php/atosdepesquisa/article/view/6700>
15. Chiaramonte TC, Capellini AS. Desempenho ortográfico de escolares com dislexia e dificuldades de aprendizagem. Revista Ibero-Americana de Estudos em Educação. 2022 [citado em 30 set. 2022]; 17(1): 0314-27, 2022. Disponível em: <https://periodicos.fclar.unesp.br/iberoamericana/article/view/14610>
16. De Jesus KVS. Dislexia e ensino superior: os (des) caminhos da trajetória escolar de estudantes universitários. Trabalho de conclusão de curso [Bacharelado em Psicologia]. Palmeira dos Índios- AL: Universidade Federal de Alagoas; 2019. Disponível em: <https://ud10.arapiraca.ufal.br/repositorio/publicacoes/3066>
17. Freitas EDS. Inclusão e dislexia no ensino superior: um estudo sobre a percepção dos atores do processo inclusivo na Universidade Federal de Pernambuco. Dissertação [Mestrado em Políticas Públicas]. Recife- PE: Universidade Federal de Pernambuco; 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/40759>
18. Da Silva NA, Correia EO, Pontes IS. A inclusão da pessoa com dislexia na educação superior. Seminário Nacional e Seminário Internacional Políticas Públicas, Gestão e Práxis Educacional. 2019 [citado em 01 de nov. 2022]; 7(7): 926-936. Disponível em: <http://anais.uesb.br/index.php/semgepraxis/article/view/8208>
19. Soares PHA, Soares CSA. Os desafios do discente disléxico no contexto do ensino superior. Revista Ensino de Ciências e Humanidades-Cidadania, Diversidade e Bem Estar- RECH. 2018 [citado em 01 nov. 2022]; 2(2): 138-152. Disponível em: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/rech/article/view/5152>
20. Heming C. Métodos de aprendizagem para crianças com dislexia. Monografia [Licenciatura em Pedagogia]. Vilhena- RO: Fundação Universidade Federal de Rondônia; 2022.
21. Rodrigues ESG. Intervenções com uso de tecnologias no ensino superior para estudantes disléxicos. Humanidades & Inovação. 2018 [citado em 30 set. 2022]; 5(9): 81-90. Disponível em: <https://revista.unitins.br/index.php/humanidadesinovacao/article/view/824>

A INFLUÊNCIA DOS CIGARROS ELETRÔNICOS NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO

THE INFLUENCE OF ELECTRONIC CIGARETTES ON SMOKING CESSATION

Gabriela C. C. Azeredo¹; Daniel P. Hernandez²

¹Aluna do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabi.cascardo@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: A cessação do tabagismo é algo almejado entre os fumantes, devido aos diversos malefícios que o consumo do cigarro de tabaco tradicional pode causar ao corpo humano. Devido a isso, os cigarros eletrônicos (ECs, *e-cigarettes* ou *e-cigs*) começaram a ser promovidos e o consumo tem sido alvo de discussões para tentar esclarecer o impacto que exercem sobre a saúde e se existe influência sobre o tabagismo. **Objetivos:** Compreender a influência dos cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa realizada através de ampla pesquisa na literatura nas bases de dados eletrônicas Medline (PubMed) e LILACS, utilizando os descritores “*Vaping*” AND “*Tobacco Use Cessation*” AND “*Health*”. **Resultados:** Dos artigos selecionados, onze estudos foram incluídos e duas linhas foram analisadas: a composição dos cigarros eletrônicos; cigarros eletrônicos, terapias de reposição à nicotina e abstinência. A composição exerce influência na redução do tabagismo, e não é sabido a consequência que esses componentes exercem sobre a saúde. Os *e-cigs* possivelmente causam maior redução no fumo quando comparados as TRN, mas a presença de nicotina nestes dispositivos eletrônicos é um fator determinante. Apesar dos ECs favorecerem a cessação do tabagismo, os dados corroboram para uma provável dependência de nicotina. **Conclusões:** O uso de cigarros eletrônicos ainda é incerto, pois, as pesquisas existentes acerca do tema são controversas e a utilização dos ECs não deve ser encorajada para este fim, até que mais estudos sejam feitos.

Descritores: Cigarros Eletrônicos, Cessação do tabagismo, Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Smoking cessation is something desired among smokers, due to the various harms that the consumption of traditional tobacco cigarettes can cause to the human body. Because of this, electronic cigarettes (ECs, *e-cigarettes* or *e-cigs*) began to be promoted and consumption has been the subject of discussions to try to clarify the impact they have on health and whether there is an influence on smoking. **Aims:** To understand the influence of electronic cigarettes on smoking cessation. **Methods:** This is a narrative review carried out through extensive literature research in Medline (PubMed) and LILACS electronic databases, using the descriptors “*Vaping*” AND “*Tobacco Use Cessation*” AND “*Health*”. **Results:** This is a narrative review carried out through extensive literature research in Medline (PubMed) and LILACS electronic databases,

using the descriptors “Vaping” AND “Tobacco Use Cessation” AND “Health”. Results: Of the selected articles, eleven studies were included, and two lines were analyzed: the composition of electronic cigarettes; electronic cigarettes, nicotine replacement therapies and withdrawal. The composition influences the reduction of smoking, and the effect that these components have on health is not known. E-cigs possibly cause a greater reduction in smoking when compared to NRT, but the presence of nicotine in these electronic devices is a determining factor. Although ECs favor smoking cessation, the data corroborate a probable nicotine dependence. **Conclusions:** The use of electronic cigarettes is still uncertain, as existing research on the subject is controversial and the use of ECs should not be encouraged for this purpose, until further studies are carried out.

Keywords: Vaping, Tobacco Use Cessation, Health.

INTRODUÇÃO

A cessação do tabagismo é algo almejado entre a maioria dos fumantes, devido aos diversos malefícios que o consumo do cigarro de tabaco tradicional pode causar ao corpo humano. Sendo assim, foram criadas algumas terapias de reposição à nicotina (TRN) que incluem adesivos e gomas de mascar, para auxiliar no processo, diminuindo os sintomas de abstinência. No entanto, a maior parte das pessoas não obtém êxito quando tentam parar de fumar por conta própria ou quando utilizam as TRN.¹

Devido a isso, os cigarros eletrônicos (ECs, *e-cigarettes* ou *e-cigs*) começaram a ser promovidos como instrumentos para cessação do tabagismo, isto é, como alternativa para substituir os cigarros convencionais. Os dispositivos possuem substâncias como o propilenoglicol, aromatizantes e nicotina e liberam aerossóis ao serem aquecidos, emitindo micropartículas. Apesar de amplamente comercializados, até o momento a Center for Drug Evaluation and Research (CDER) **não aprova esses dispositivos como terapêuticos**. Vale ressaltar que os ECs também podem exercer impacto na saúde global, pois, além daqueles que os utilizam para tentar parar de fumar, também **são** vendidos, como produtos de consumo para população geral.²

Com o passar do tempo e avanço tecnológico, os usuários *e-cigarettes* foram denominados “*vapers*” e os tais dispositivos vaporizadores foram transformados, para permitir que o usuário alterasse o líquido em seu interior conforme a necessidade e se tornaram recarregáveis. Também, foram criados cigarros eletrônicos nos formatos de cigarros comuns, canetas e até mesmo charutos e cachimbos, com o intuito de se tornarem atrativos e parecidos com os produtos antigos previamente utilizados.³ Com isso, é evidente que o consumo dos *e-cigarettes* está aumentando progressivamente em vários países, devendo-se ressaltar que a maioria desses produtos possuem nicotina em concentrações variadas, e o contato constante com essa substância pode ter repercussões negativas, assim como nos cigarros comuns.⁴ Em razão disso, o consumo de *e-cigarettes* tem sido alvo de discussões mundiais para tentar esclarecer o impacto que exercem sobre a saúde e se existe influência sobre o tabagismo.⁵

Além disso, existem evidências apontando que os cigarros eletrônicos são menos nocivos do que cigarros convencionais, ao mesmo tempo em que outras mostram que as consequências do

uso não são favoráveis. Ou seja, existem poucos estudos sobre quais os efeitos exercidos pelos ECs ao longo do tempo e, aqueles existentes, apresentam dados controversos.⁶ Desse modo, as organizações responsáveis pelo controle do tabagismo são resistentes à utilização dos mesmos, como alternativa à TRN, devido à quantidade restrita de informações confiáveis, se comparado ao tratamento já aprovado e disponível.⁷

Por conseguinte, entendendo a importância de estratégias em saúde com o intuito de parar de fumar, é fundamental que seja estudado e revisado se os cigarros eletrônicos são de fato uma ferramenta potencial na cessação do tabagismo convencional, se contribuem para a redução do consumo de cigarros, e consequentemente, dos danos à saúde.

Figura 1: As diversas aparências dos cigarros eletrônicos



Fonte: Llambí L³

OBJETIVOS

Primário: Compreender a influência dos cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo.

Secundários:

Expor relação entre a composição dos cigarros eletrônicos e cessação do tabagismo;

Comparar os cigarros eletrônicos com as terapias de reposição de nicotina;

Estudar a associação entre os cigarros eletrônicos, dependência de nicotina e abstinência.

MÉTODOS

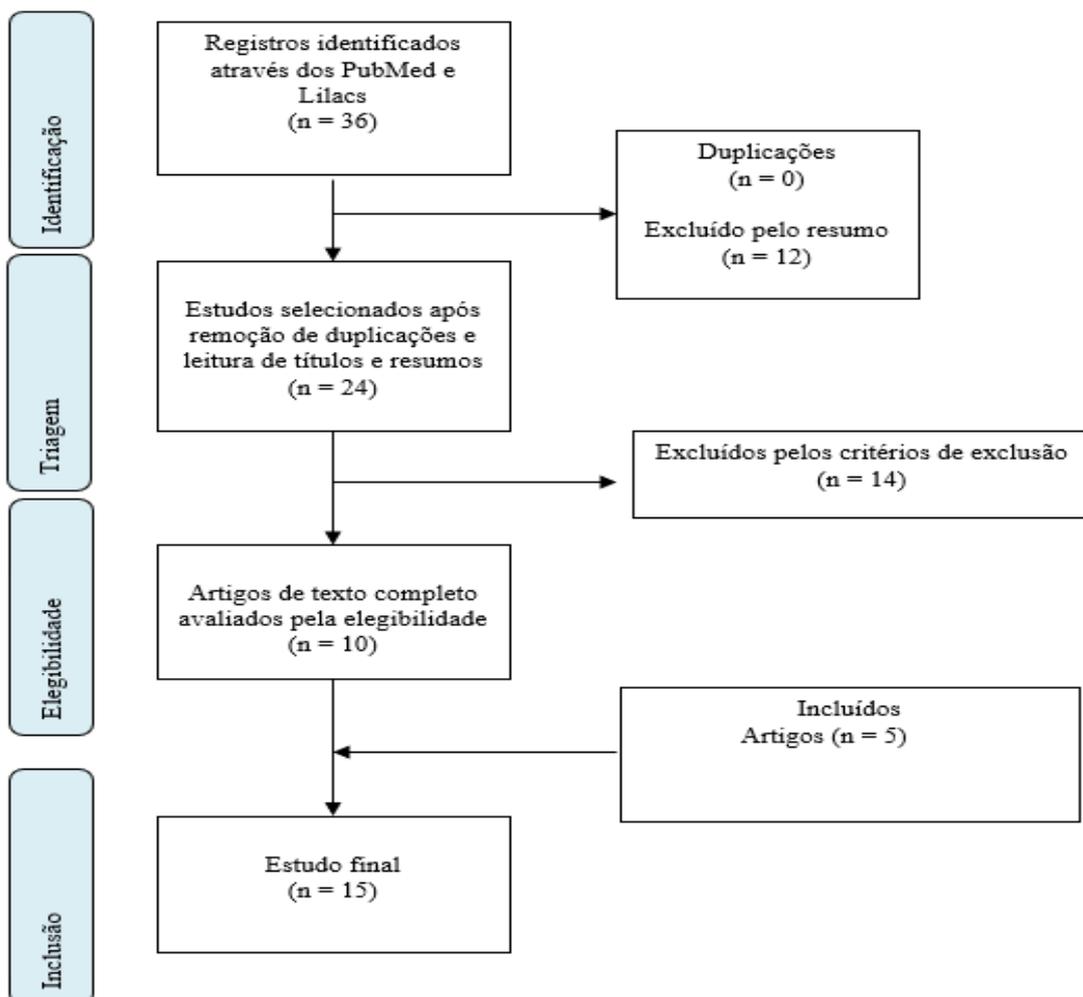
A presente análise consiste em uma revisão narrativa da literatura realizada através de uma ampla pesquisa utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e LILACS, sendo utilizado os seguintes descritores: “Vaping” AND “Tobacco Use Cessation” AND “Health”.

A pesquisa foi finalizada em novembro de 2022. Foram utilizados, como critérios de inclusão, artigos publicados nos últimos cinco anos (entre 2018 a 2022), sendo estudos do tipo Ensaios Clínicos, Revisão Sistemática, Revisão Sistemática e Meta-Análise; e artigos que se relacionavam com o tema descrito. Foram utilizados, como critérios de exclusão, os artigos que não estabeleciam relação com o tema ou que não contribuíssem com os objetivos do estudo, bem como aqueles fora do período estabelecido. Não houve critério de exclusão por idioma.

Foram encontrados 36 artigos, sendo excluídos 12 artigos através da leitura do resumo e 14 artigos de acordo com os critérios de exclusão anteriormente citados. Foram então, selecionados 10 artigos, sendo seis Ensaios Clínicos, uma Revisão Sistemática, duas Meta-Análises e uma Revisão Sistemática com Meta-Análise. Além desses, foram adicionados cinco artigos para enriquecer a introdução.

Foi feita uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa nas bases de dados PubMed, e Lilacs, relativa ao tema em pauta, utilizando os descritores: “Vaping” AND “Tobacco Use Cessation” AND “Health”. Neste aspecto, os critérios de inclusão foram: estudos que variaram entre 2018 a 2022, realizados em humanos, incluindo ensaios clínicos, meta-análises, revisões sistemáticas e testes controlados e aleatórios.

Figura 2: Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA *group* 2009.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos artigos selecionados, dez estudos foram incluídos e duas linhas principais foram analisadas para compreender o tema: a composição dos cigarros eletrônicos e cigarros eletrônicos, terapias de reposição à nicotina e abstinência. Na tabela 1, a fim de esclarecer sobre os artigos

analisados e incluídos nos resultados, estão representadas as informações sobre o título (traduzido para língua portuguesa), autor(es), ano, objetivos e desenho do estudo.

Tabela 1: Distribuição dos artigos segundo título, autor(es)/ano de publicação, objetivos e desenho do estudo.

Título	Autor / ano de publicação	Objetivos	Desenho do estudo
Características e expectativas de <i>vaping</i> estão associadas à propensão à cessação do tabagismo entre usuários duplos de cigarros combustíveis e eletrônicos	Brandon KO, <i>et al</i> (2019) ⁸	Descobrir se as características de reforço dos cigarros eletrônicos (reforço <i>vaping</i>) predizem positivamente a propensão à cessação do tabagismo (SCP) entre usuários duais.	Ensaio Clínico
Tabagismo e padrões de vaporização de cigarros eletrônicos em função dos aromas de cigarros eletrônicos	Litt MD, <i>et al</i> (2016) ⁹	Examinar a influência do sabor no comportamento de fumar e <i>vaping</i> de fumantes de cigarros solicitados a adotar cigarros eletrônicos por um período de 6 semanas	Ensaio Clínico
Cigarros eletrônicos para parar de fumar.	Hartmann-Boyce J, <i>et al</i> (2021) ¹	Examinar a eficácia, tolerabilidade e segurança do uso de cigarros eletrônicos (ECs) para ajudar as pessoas que fumam a alcançar a abstinência tabágica a longo prazo.	Revisão Sistemática
Cigarros eletrônicos e abstinência de nicotina: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Hanewinkel R, <i>et al</i> (2022) ¹⁰	Determinar os efeitos dos cigarros eletrônicos (<i>e-cigarettes</i>) como intervenção terapêutica em comparação com a terapia de reposição de nicotina (TRN) na abstinência de nicotina.	Meta-análise
Um estudo randomizado de cigarros eletrônicos versus terapia de reposição de nicotina	Hajek P, <i>et al</i> (2019) ¹¹	Avaliar a eficácia de 1 ano de cigarros eletrônicos recarregáveis em comparação com a reposição de nicotina quando fornecidos a adultos buscando ajuda para parar de fumar e combinado com suporte comportamental face a face.	Ensaio Clínico

Sintomas de abstinência de abstinência de cigarro eletrônico entre ex-fumantes: um ensaio clínico pré-pós	Hughes JR, <i>et al</i> (2019) ¹²	Testar se a abstinência de cigarros eletrônicos causa sintomas de abstinência em ex-fumantes.	Ensaio Clínico
Cessação do tabagismo em indivíduos que usam <i>vaping</i> em compara�o com terapias tradicionais de reposi�o de nicotina: uma revisão sistemática e meta-análise	Pound CM, <i>et al</i> (2021) ¹³	Determinar o efeito do ENDS na cessa�o do tabagismo, em compara�o com outros tipos de terapias de reposi�o de nicotina (NRT).	Revisão Sistemática com Meta-análise
Impacto da amostragem de cigarro eletrônico na dependência de cigarro e valor de reforço	Smith TT, <i>et al</i> (2020) ¹⁴	Explorar se o uso mais frequente de cigarros eletrônicos reduz a dependência do fumo e o valor de reforço dos cigarros	Ensaio Clínico
Uso de cigarro eletrônico e cessa�o do tabagismo em adultos: uma meta-análise	Wang RJ <i>et al</i> (2021) ²	Determinar a associa�o entre o uso de cigarro eletrônico e a cessa�o do tabagismo.	Meta-análise
Efeitos pulmonares e outros efeitos na saúde do uso de cigarro eletrônico entre fumantes adultos participantes de um estudo randomizado de redu�o do tabagismo controlado	Veldheer S, <i>et al</i> (2020) ¹⁵	Fornecer dados relevantes para os efeitos na saúde pulmonar e outros efeitos na saúde do uso de <i>e-cig</i> em fumantes que estavam tentando reduzir o consumo de cigarros combustíveis usando um <i>e-cig</i> ou um substituto do cigarro sem produ�o de aerossol e sem nicotina.	Ensaio Clínico

Composi o dos cigarros eletr nicos

Os cigarros eletr nicos est o sendo aprimorados para promover aceita o e tr s gera es j  s o bem difundidas entre os consumidores. A primeira, consiste em um dispositivo “fechado”, em que altera es na concentra o de nicotina e aromas n o podem ser feitas. Ao contr rio destes, os *e-cigs* de segunda e terceira gera o s o considerados “abertos” o que possibilita serem customizados conforme o desejo pessoal, permitindo inclusive, o aumento da quantidade de nicotina. Tendo em vista a possibilidade de otimiza o do produto, um estudo com amostra n=2803 mostrou que o entusiasmo com *vaping*, bem como presen a de aroma de nicotina ou tabaco nos *e-cigarettes*, est o relacionados de forma negativa com a inclina o a parar de fumar, ao mesmo tempo que, o uso mais frequente e por mais dias, apresentou rela es vari veis. Isto significa que

a tentativa, de fazer com que o cigarro eletrônico se assemelhe com cigarros combustíveis, pode obstaculizar a cessação no tabagismo.⁸

Desse modo, foi observado que a composição exerce influência na redução do tabagismo, visto que um grupo de oitenta e oito tabagistas diminuiu o consumo de cigarros/dia em 43,75%, principalmente quando os *e-cigs* continham aroma de mentol, sendo este, o maior responsável por essa redução. No entanto, maiores taxas de *vaping* foram evidenciadas em dispositivos que continham tabaco, o que vai ao encontro à preferência de sabor, visto que, 24% afirmou gostar mais deste. Destaca-se, ainda, que os *e-cigarettes* sem sabor agradam uma minoria de apenas 4%. Ou seja, os aromas e sabores podem exercer efeitos diversos sobre o uso de cigarros convencionais, tal qual podem aumentar o consumo dos ECs. Durante toda a análise, somente um indivíduo abdicou completamente o cigarro tradicional para substituir pelo eletrônico, o que levanta o questionamento se os demais se tornariam usuários duplos permanentemente, ao invés de cessarem o tabagismo. Vale ressaltar que, não é sabido a consequência que esses componentes exercem sobre a saúde do utilizador, dado que não há regulamentação dos mesmos.⁹

Cigarros eletrônicos, terapias de reposição à nicotina e abstinência.

Entre os fumantes, as terapias de reposição à nicotina (TRN), incluindo adesivos, gomas de mascar e medicamentos, são conhecidas e prescritas há bastante tempo. No entanto, grande parte das pessoas não cessam o tabagismo usando somente as TRN e por isso, os ECs ganharam força, sustentados pelo argumento de que seriam mais eficazes. Numericamente, 10% dos usuários de ECs com nicotina obtém êxito em parar de fumar, enquanto 6% conseguem usando as TRN ou ECs sem nicotina. Isso significa que, os *e-cigs* possivelmente causam maior redução no fumo quando comparados as TRN, mas a presença de nicotina nestes dispositivos eletrônicos é um fator determinante. Vale destacar que, o efeito desta substância nos ECs, não é claro, e como não há uma fiscalização dos produtos, o uso ainda é questionável.¹

Do mesmo modo, uma meta-análise registrou uma taxa de sucesso de aproximadamente 14% entre o grupo que usou os *e-cigarettes* para cessar o tabagismo convencional, enquanto apenas 9% conseguiram o mesmo feito através das TRN. Assim, entre os usuários de *e-cigs*, uma maior porcentagem de pessoas relatou que continuaria fazendo uso exclusivo após a abandonar os cigarros de tabaco, enquanto, apenas 2% do grupo de TRN ainda usariam nicotina. Estes números mostram que, apesar dos cigarros ECs favorecerem a interrupção do tabagismo, possivelmente por reduzirem a taxa de abstinência, os dados corroboram para uma provável dependência de nicotina, só que agora, nos novos produtos. Paralelo a isso, enquanto as terapias têm seu uso assegurado cientificamente e causam menos dependência, os dispositivos mencionados, permanecem sem controle acerca da composição, tornando o uso incerto.¹⁰

Adicionalmente, um estudo randomizado, com 886 pessoas, evidenciou em um período de 365 dias, que a taxa de abstinência sustentada entre os consumidores de *e-cigs* foi 8,8% maior em relação aos que usavam TRN (*Rate Ratio* [RR, Razão das taxas] 1,83; Intervalo de Confiança [IC] de 95%, 1.30 a 2.58). Ao analisar os grupos em abstinência, os que fizeram uso de terapias de reposição com nicotina expuseram maior desejo de consumir os cigarros convencionais, do que os que consumiram cigarros eletrônicos. Todavia, foi descrito um elevado e constante uso de

e-cigs, bem como, o relato de irritação na orofaringe, em comparação com aqueles que usavam apenas TRN. Em outros termos, apesar dos *e-cigarettes* terem se mostrado mais satisfatórios e eficazes para uma alcançar abstinência sustentada, o uso frequente e prolongado pode ser danoso em proporções ainda desconhecidas.¹¹ Isto indica que, pessoas que substituíram os cigarros tradicionais pelos eletrônicos, apenas deslocaram a dependência de um produto para o outro.^(10,11,12)

De acordo com Pound C. et al, os resultados também buscaram esclarecer as relações existentes entre participantes que usaram ECs com nicotina ou TRN para cessar o tabagismo (RR agrupado 1.42, IC 95% 0.97 a 2.09) e reduzir o consumo (RR 1.25, IC 95% 0.79 a 1.98), mas ao final da análise, não foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos. No que diz respeito aos sintomas de abstinência nos grupos com TRN ou ECs, as informações expostas são controversas e não permitem concluir de fato qual causa menos abstinência ou, sem outras palavras, qual seria melhor no processo de cessar o tabagismo. Pois, em determinados estudos incluídos, foram relatados sintomas de abstinência entre aqueles que usavam cigarros eletrônicos, e em outros, foi afirmado não existir diferença relevante entre os grupos.¹³

Associação entre os cigarros eletrônicos, dependência de nicotina e abstinência.

Os *e-cigarettes*, mais recentes que os cigarros de tabaco, causam dúvidas no que tange a dependência do produto e tolerância a abstinência, uma vez que, conseguem oferecer doses altas de inúmeras substâncias. Dentre elas, vale chamar atenção para a nicotina, pois a abstinência da mesma, principalmente na fase inicial, pode tornar cessação ao tabagismo uma tarefa difícil. Com isso, um ensaio clínico, com 109 participantes, evidenciou que dentre as 59 pessoas que completaram o estudo, 53% começou a fazer uso dos ECs após parar de fumar e 7% afirmam ser incapazes interromper o uso. Quando orientados a fazer seis dias de suspensão do fumo, a ânsia por ECs foi 33% maior do que a ânsia por cigarros tradicionais. Nas primeiras 48 horas em abstinência, um percentual maior de pessoas afirmou que os sintomas interferiam no seu cotidiano. Durante o estudo, cerca de 28 pessoas alegaram ter pelo menos quatro sintomas de abstinência de nicotina, e ao final do estudo 41% ainda relatava senti-los.¹²

Uma análise insinua que, a tentativa de substituir cigarros combustíveis pelos eletrônicos pode diminuir consumo dos primeiros. Esse sucesso ocorre principalmente se os ECs forem consumidos de maneira constante e compostos por doses satisfatórias de nicotina. Não obstante, apesar do consumo dos cigarros comuns ter diminuído, é afirmado que a dependência de nicotina pode permanecer inalterada, visto que nesta análise, todos os *e-cigarettes* continham a substância e isto impossibilitou também, analisar quais as reais repercussões para o indivíduo.¹⁴

Sob o mesmo ponto de vista, foi declarado que quando utilizados diariamente pelos fumantes, os ECs contribuem para elevação das taxas de cessação do tabagismo

(*Odds Ratio* [OR, Razão de Chances] = 1.529; IC 95% = 1.158, 2.019) mas se o uso deixa de ser diário, a propensão a parar de fumar também diminui. Contudo, ao considerarem todos os tabagistas, o uso de de ECs para cessar o tabagismo não foi relevante, por ser quase nulo (OR = 0.947; IC 95% = 0.772, 1.160).² Contrariamente, um estudo randomizado que analisou 263 integrantes, sendo a maioria usuários duplos ou somente de cigarros combustíveis, afirmou que o uso de ECs foi capaz de reduzir o número de cigarros fumados por dia, e que ao longo do processo,

os ECs não foram capazes de ocasionar prejuízos clínicos.¹⁵

CONCLUSÃO

Os cigarros eletrônicos estão relacionados com uma diminuição do tabagismo convencional, se comparados às TRN. Porém, os ECs são usados com mais frequência, por períodos prolongados e causam maior dependência de nicotina do que as mesmas. Sendo assim, nota-se que o indivíduo apenas transfere a dependência de um produto para outro. Vale destacar que, de fato a composição exerce efeito sobre o tabagismo, sendo o aroma de mentol o responsável por uma maior redução no consumo de cigarros convencionais e, aqueles com aromas de nicotina e tabaco, induzem a uma menor redução. Portanto, é difícil analisar quais efeitos os ECs exercem sob a saúde do consumidor, visto que, além de conter quantidades variadas de tóxicos, permitem a personalização da quantidade de nicotina e aromas, em conformidade com a vontade do usuário. Sendo assim, o uso dos cigarros eletrônicos na cessação do tabagismo ainda é incerto, pois, as pesquisas existentes acerca do tema são controversas, não conseguindo esclarecer com convicção se o benefício supera o risco e se causam abstinência tanto quanto os cigarros combustíveis. Conclui-se que, a utilização dos ECs não deve ser encorajada para este fim, até que mais estudos sejam feitos pela comunidade científica. Faz-se necessário também, incentivar os órgãos governamentais a fiscalizarem estes dispositivos para que estas futuras análises sejam mais fidedignas.

REFERÊNCIAS

1. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Sep 15]; DOI 10.1002/14651858.CD010216.pub5.
2. Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. E-Cigarette Use and Adult Cigarette Smoking Cessation: A Meta-Analysis. *Am J Public Health* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2022 Oct 15];111(2):230-46. DOI 10.2105/AJPH.2020.305999.
3. Llambí L, Rodriguez D, Parodi C, Soto E. Cigarrillo electrónico y otros sistemas electrónicos de liberación de nicotina: revisión de evidencias sobre un tema controversial. *Revista Médica del Uruguay* [Internet]. 2020 Mar 01 [cited 2022 Nov 1]; 36(1):59-73. DOI 10.29193/RMU.36.1.7
4. Graham AL, Amato MS, Cha S, Jacobs MA, Bottcher MM, Papandonatos GD, et al. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult E-Cigarette Users. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2021 May 17 [cited 2022 Sep 15];181(7):923-30. DOI 10.1001/jamainternmed.2021.1793.
5. Blackwell AKM, De-Loyde K, Brocklebank LA, Maynard OM, Marteau TM, Hollands GJ, et al. Tobacco and electronic cigarette cues for smoking and vaping: an online experimental study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2022 Sep 16];13(1) DOI 10.1186/s13104-020-4899-3.
6. Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, Sampson M. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and

- meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2022 Sep 16]; 11(2):e044222. DOI 10.1136/bmjopen-2020-044222.
7. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* [Internet]. 2019 Aug 23 [cited 2022 Sep 16]; (43):1-82. DOI 10.3310/hta23430.
 8. Brandon KO, Simmons VN, Meltzer LR, Drobes DJ, Martínez U, Sutton SK. Vaping characteristics and expectancies are associated with smoking cessation propensity among dual users of combustible and electronic cigarettes. *Addiction* [Internet]. 2019 May 01 [cited 2022 Nov 9];114(5):896-906. DOI 10.1111/add.14551
 9. Litt MD, Duffy V, Oncken C. Cigarette smoking and electronic cigarette vaping patterns as a function of e-cigarette flavourings. *Tob Control* [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2022 Nov 2];25(2):ii67-ii72. DOI 10.1136/tobaccocontrol-2016-.
 10. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, Unger JB, Galimov A. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Respiratory Review* [Internet]. 2022 Mar 23 [cited 2022 Oct 1];31(163):210215. DOI 10.1183/16000617.0215-2021.
 11. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2022 Oct 1];380(7):629-37. DOI 10.1056/NEJMoa1808779.
 12. Hughes JR, Peters EN, Callas PW, Peasley-Miklus C, Oga E, Etter JF, et al. Withdrawal Symptoms, et al. E-Cigarette Abstinence Among Former Smokers: A Pre-Post Clinical Trial. *Nicotine & Tobacco Research* [Internet]. 2019 Jul 28 [cited 2022 Oct 1];22(5):734-39. DOI 10.1093/ntr/ntz129.
 13. 13-Pound CM, Zhang JZ, Kodua AT, Sampson M. Smoking cessation in individuals who use vaping as compared with traditional nicotine replacement therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2022 Oct 1];11(2): e044222:1-12. DOI 10.1136/bmjopen-2020-044222
 14. Smith TT, Wahlquist AE, Heckman BW, Cummings KM, Carpenter MJ. Impact of E-cigarette Sampling on Cigarette Dependence and Reinforcement Value. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2020 Feb 06 [cited 2022 Oct 2];22(2):297-301. DOI 10.1093/ntr/nty258.
 15. Veldheer S, Yingst J, Midya V, Hummer B, Lester C, Krebs N, et al. Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial. *Addict Behav Author manuscript* [Internet]. 2020 Apr 01 [cited 2022 Oct 2];91: 1-17. DOI 10.1016/j.addbeh.2018.10.041

ESPOROTRICOSE HUMANA: MANIFESTAÇÕES E MANEJO CLÍNICO

HUMAN SPOROTRICHOSIS: MANIFESTATIONS AND CLINICAL MANAGEMENT

Ravinny G. O. Rocha¹; Débora P. S. Jones²

¹ Aluna da graduação do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos; ² Professora do curso de Medicina do UNIFESO- Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A esporotricose humana é causada por fungos do gênero *Sporothrix*, essa doença é uma micose endêmica no Brasil e é transmitida por contato direto com o patógeno ou pelo contato com gatos domésticos infectados, principalmente, seu curso é quase sempre benigno e suas principais manifestações clínicas incluem lesões cutâneas cujo o tratamento de primeira escolha envolve o uso de antifúngicos sistêmicos até a cura terapêutica. **Objetivos:** Apresentar as evidências acerca da doença esporotricose em humanos. **Métodos:** A metodologia de escolha foi revisão de literatura. Foram selecionados 17 artigos publicados entre os anos de 2011 a 2022 relacionados ao tema. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficos Scielo e Pubmed por meio dos descritores em inglês “*sporotrichosis*” e “*human sporotrichosis*”, e associando os descritores “*human sporotrichosis*”, “*clinical manifestations*”, “*treatment*” mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”, incluindo referências bibliográficas relacionadas à temática publicadas em inglês, espanhol e português. **Resultados:** Foram selecionados artigos que se adequam a proposta do trabalho a fim de expor e esclarecer as principais evidências sobre a esporotricose humana, seu comportamento como doença, suas repercussões clínicas e a melhor conduta mediante aos casos dessa micose. **Conclusão:** A doença esporotricose em humanos vem ganhando notoriedade devido ao grande número de casos, o que mostra a necessidade da melhor compreensão e esclarecimento sobre essa doença, que quando identificada e tratada corretamente alcança a cura clínica.

Descritores: Esporotricose, esporotricose humana, Manifestações Clínicas, Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Human sporotrichosis is caused by fungi of the genus *Sporothrix*, this disease is an endemic mycosis in Brazil and is transmitted by direct contact with the pathogen or by contact with infected domestic cats, mainly, its course is almost always benign and its main clinical manifestations include skin lesions whose treatment of first choice involves the use of systemic antifungals until therapeutic cure. **Objectives:** To present the evidence about the disease sporotrichosis in humans. **Methods:** The methodology of choice was a literature review. 17 articles published between 2011 and 2022 related to the topic were selected. The searches were carried out in the bibliographic databases Scielo and Pubmed using the descriptors in English “*sporotrichosis*”

and “*human sporotrichosis*”, and associating the descriptors “*human sporotrichosis*”, “*clinical manifestations*”, “*treatment*” by keying the terms with the Boolean operator “AND”, including bibliographical references related to the theme published in English, Spanish and Portuguese. **Results:** Articles that fit the purpose of the work were selected in order to expose and clarify the main evidence on human sporotrichosis, its behavior as a disease, its clinical repercussions and the best conduct in cases of this mycosis. **Conclusion:** The disease esporotrichosis in humans has been gaining notoriety due to the large number of cases, which shows the need for a better understanding and clarification about this disease, which when identified and treated correctly achieves clinical cure.

Keywords: Sporotrichosis, human sporotrichosis, Clinical Manifestations, Treatment.

INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por diversas espécies patogênicas de fungos do gênero *Sporothrix*, é frequentemente benigna, se restringindo a pele e à vasos linfáticos adjacentes, evolui de forma subaguda ou crônica e tem como característica lesões polimórficas na pele e no tecido subcutâneo. Os fungos causadores dessa micose podem ser encontrados largamente distribuídos no ambiente, evoluindo principalmente no solo, vegetação em decomposição, musgos e madeiras, sendo assim, sua transmissão relaciona-se diretamente com jardinagem e atividades agrícolas, por exemplo¹⁻³. Autores descrevem que a infecção clássica associa-se à inoculação subcutânea traumática de plantas, solo ou matéria orgânica que esteja contaminada com o fungo, porém pode ocorrer através da transmissão de animais infectados, como gatos principalmente, para humanos, caracterizando assim uma transmissão zoonótica⁴.

Essa infecção micótica pode afetar humanos de ambos os sexos, qualquer idade ou raça e vem ganhando notabilidade devido à identificação de novas espécies patogênicas, existência de surtos e aumento no número de caso^{3,5}. Em fevereiro do ano de 2020 com a portaria de número 264, a esporotricose humana foi inserida na lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Quando há um caso suspeito de esporotricose é realizada a notificação pelas unidades assistenciais, por meio do preenchimento de uma ficha de notificação individual, em seguida é feito o encaminhamento dessa notificação para a vigilância epidemiológica³.

A partir do contato, os fungos entram no corpo humano e ascendem por canais linfáticos, dando origem a lesões granulomatosas e pápulas ulcerativas, muitos fatores podem determinar o tipo de apresentação clínica dessa micose, como estado imunológico do hospedeiro, virulência do fungo, local do trauma e sua profundidade⁶. A doença humana, com suas manifestações clínicas, pode ser classificada em esporotricose linfocutânea, cutânea fixa, cutânea disseminada e extracutânea⁷. A forma de apresentação mais comum é a esporotricose linfocutânea, estando as outras formas ligadas principalmente à imunossupressão, sendo observadas em pacientes imunocomprometidos pelo HIV ou com imunossupressão iatrogênica⁶. O diagnóstico se dá fundamentalmente pela clínica e epidemiologia, usualmente identificam-se história de arranhadura ou manuseio de animais doentes, além de condições profissionais de risco como jardineiros, agricultores e médicos veterinários. A

confirmação diagnóstica se dá pelo exame de cultura, onde é comprovado a presença do fungo³.

A forma clínica, a espécie do fungo, o estado imunológico do hospedeiro e também o reconhecimento do perfil epidemiológico-molecular vão contribuir para o tratamento específico e controle da doença.⁸ No Brasil a esporotricose humana é endêmica e tem nos estados da região sudeste a maior concentração de novos casos, sendo registrado entre os anos de 2015 a 2017, no Rio de Janeiro, 3.291 novos casos confirmados da doença. Além disso, ocorreu um aumento significativo no número de casos relatados com transmissão zoonótica também nessa região³. Muitas apresentações clínicas são descritas, porém determinadas manifestações são mais frequentemente relatadas, outrossim também são descritas diferentes formas de tratamento desde abordagens não farmacológicas até o uso de antifúngico⁹. Sendo assim, é evidente a relevância do presente estudo que busca compreender a principal apresentação clínica da esporotricose humana, suas repercussões e o manejo da doença.

OBJETIVOS

Primário:

Apresentar as evidências acerca da doença esporotricose em humanos

Secundários:

- Identificar as repercussões da principal forma clínica da esporotricose humana
- Conhecer o adequado manejo dessa micose negligenciada
- Relatar a epidemiologia da esporotricose humana no Brasil

METODOLOGIA

A metodologia escolhida foi revisão de literatura, que foi realizada através da busca qualitativa exploratória de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas relacionadas ao tema. As bases de dados utilizadas foram o PUBMED e o SCIELO, pela seriedade na classificação de seus periódicos, por meio dos descritores: “*sporotrichosis*” e “*human sporotrichosis*” e associando os descritores em inglês: “*human sporotrichosis*”, “*clinical manifestations*”, “*treatment*” mediante chaveamento dos termos com o operador booleano “AND”. Foram analisados e selecionados artigos publicados nos últimos 12 anos, e escolhidos 17 estudos com base na relação com a temática, entre os anos de 2011 e 2022 para o presente trabalho. Foram incluídos artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa e foram excluídos trabalhos que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo. Por se tratar de uma revisão bibliográfica, e não uma pesquisa direta com seres humanos, não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada ao público-alvo ou aos profissionais de saúde e dispensou a necessidade de aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

RESULTADO E DISCUSSÕES

A esporotricose é uma micose de implantação, ela apresenta um curso subagudo/crônico

e seu agente etiológico é um fungo dimórfico do gênero *Sporothrix*. Estudos tem demonstrado a dispersão geográfica e o aumento dessa doença no mundo todo, ocorrendo de maneira preferencial em áreas tropicais e subtropicais, e é considerada a micose subcutânea mais recorrente em regiões da América latina, incluindo México, Colômbia e especialmente o Brasil, que são endêmicas para esporotricose.^{10,13} Essa micose é uma doença negligenciada, sendo assim, ela contribui para a continuação do quadro de desigualdade das áreas afetadas, pois constituem forte obstáculo para o desenvolvimento dos países. No Brasil, até o ano de 2020, apenas o estado de Roraima não havia publicado casos da esporotricose humana, além disso houve um aumento da epidemia zoonótica da doença, que em nosso país é causada principalmente pelo gênero *Sporothrix brasiliensis*.^{10,11}

Vale lembrar que existem duas importantes vias de transmissão da esporotricose humana e ambas irão envolver trauma nos tecidos cutâneos e subcutâneos, a via sapronótica é aquela que envolve o contato direto do homem com matéria orgânica e solo em decomposição e a via zoonótica, é aquela cujo os felinos participam diretamente da transmissão, esta segunda rota sofreu forte aumento e se mostra presente em quase todos os estados brasileiros, ela ocorre principalmente por meio de mordidas e arranhaduras dos gatos portadores do fungo, e é considerada a principal via de transmissão no Brasil. A transmissão da doença pelo gato doméstico ganhou notoriedade a partir de 1982, quando foi relatada a primeira vez, estudos epidemiológicos indicam que o possível centro de origem no Brasil foi o estado do rio de janeiro, assim levando à disseminação dessa micose pelas áreas mais próximas como o estado de São Paulo e Minas Gerais e posteriormente a todo o país.^{10,16,17}

Na transmissão zoonótica, ocorre a implantação do fungo na pele a partir do contato com animais, que podem estar doentes ou não mas portam o fungo, é sabido que os gatos domésticos são os animais mais envolvidos nesse processo, o curso e a expressão clínica da doença irão depender da quantidade e de quão profundo foi a inoculação, vai depender também da virulência do agente etiológico e da resposta imune do hospedeiro. A partir da introdução do *Sporothrix* no hospedeiro, o fungo sofre uma série de mudanças estruturais, estudos mostram que ocorrem mudanças de temperatura, ph e pressão, assim temos uma transformação na configuração fúngica, passando então de fase micelial para fase leveduriforme, isso se dá pelo fato da necessidade de adaptação ao novo ambiente.

Após esse primeiro momento, ocorre a interação entre a parede celular do fungo e o sistema imune do hospedeiro, essa interação desencadeia uma resposta imune mista, nela temos a produção e liberação de citocinas como interleucinas e fator de necrose tumoral, essas citocinas ativam células de defesa como macrófagos e neutrófilos, já as células leveduriformes do fungo vão ser responsáveis por ativar o sistema complemento do hospedeiro, isso ocorre tanto pela via clássica ou via alternativa de ativação desse sistema, assim temos a formação de resposta imunológica desde a implantação do patógeno fúngico no corpo hospedeiro. Mesmo sabendo desse mecanismo de resposta humoral, estudos mostram que ainda há uma deficiência em compreender a totalidade da resposta clinicamente relevante contra o *Sporothrix*. *Em um estudo específico foi concluído que a resposta humoral parece ativar uma resposta imune capaz de ter ação protetora e controlar a esporotricose.*

De maneira geral essa micose tem curso benigno, e a apresentação clínica mais comum, chegando a mais de 90% dos casos é a forma linfocutânea. Vale ressaltar que existem outras formas de apresentação como esporotricose cutâneo fixa, que é a segunda forma mais comum, cutâneo disseminada e extracutâneas como osteoarticular e pulmonar, além de apresentação envolvendo o acometimento e mucosas, nesse caso a mucosa ocular, devido à maior exposição, é a mais frequentemente acometida.^{10,13}

Embora os achados dermatoscópicos dessa doença não sejam completamente específicos, as manifestações clínicas gerais da principal apresentação inicia-se com o aparecimento de uma lesão de pele do tipo pápula ou pústula eritematosa, que aparecem no local que houve a inoculação fungica, essa lesão também pode ser chamada de cancro esporótico. Em seguida ocorre o aumento do tamanho dessas lesões e isso se dá ao longo dos dias até semanas e elas se tornam lesões nodulares. Logo, de maneira inicial, as lesões apresentam aspecto papulonodular, ocorrendo entre duas a quatro semanas após o trauma inicial, adiante essas lesões podem se tornar ulcerativas e fistulizarem, podendo assim drenar uma secreção com presença de pus. As lesões avançam pelos canais linfangióticos próximos a região afetada após algumas semanas. Os locais que são expostos diretamente ao trauma, como membros superiores e inferiores são mais acometidos pelas lesões, embora possa ocorrer em qualquer área da pele.^{10,17}

A contar desse cenário com a presença de lesões e história clínica, a partir da anamnese, que evidencie um possível contato com o fungo *Sporothrix*, temos a formação de uma hipótese diagnóstica para a esporotricose, a partir desse momento faz-se necessário a notificação compulsória da suspeita de caso, que ocorre por meio do preenchimento de um instrumento pelas unidades que prestam essa assistência e, posteriormente, esse instrumento preenchido e encaminhado para a vigilância epidemiológica. Convém evidenciar que não existe uma ficha específica para a notificação da esporotricose humana, e isso acarreta dificuldades comunicativas entre os profissionais da saúde e as autoridades competentes dessa modalidade, que podem adotar medidas intervencionistas, afim de melhorar o quadro geral dessa micose negligenciada em nosso país.^{3,15}

Além do diagnóstico da doença basear-se na clínica apresentada pelo paciente e pela história epidemiológica, a confirmação se dá por meio de exame direto onde será observado a presença de corpos asteroides e isolamento por cultura onde são observadas as colônias características do fungo. A cultura pode ser feita em meios como de Ágar Sabouraud-dextrose ou Ágar-dextrose-batata, que são realizados incubados a 25°C e permite a observação do crescimento das colônias por trinta dias. Dentre os procedimentos laboratoriais que são feitos para confirmação diagnóstica da esporotricose, o isolamento em meio de cultura é descrito como padrão ouro.^{12,14,15}

São descritas na literatura diversas modalidades para tratamento da esporotricose humana, a começar da implementação de calor local, utilização de solução saturada de iodeto de potássio até o uso de antifúngicos, todos apresentam taxa de sucesso terapêutico nos estudos médicos.¹⁵ O manejo terapêutico adequado nesse caso vai incluir antifúngicos de ação sistêmica, mas também podemos ofertar medidas de tratamento local como a termoterapia, a escolha da droga, sua posologia e quanto tempo o tratamento vai durar irá depender diretamente da apresentação clínica, da espécie de *Sporothrix* e do estado imunológico do hospedador.

No tipo clínico mais frequente o principal fármaco utilizado é o itraconazol, a terbinafina quando utilizada também mostra resultados favoráveis, mas poucos estudos baseiam essa realidade, sendo assim não são suficientes para que o seu uso seja recomendado, além disso países subdesenvolvidos também utilizam o iodeto de potássio e dispõem de resultados terapêuticos favoráveis, porém com amplos estudos, o fármaco de escolha para o tratamento da esporotricose humana linfocutanea é o itraconazol.^{12,15,17}

Esse fármaco é a primeira escolha para o tratamento dessa micose pois apresenta segurança e eficácia de mais de 90%, além disso sua posologia é favorável para a adesão ao tratamento, uma vez que este é extenso, ele é utilizado na posologia de 100 a 200mg e no paciente imunossuprimido pode chegar à dose de 400mg, o tratamento dura em média três a quatro meses, mas pode variar desde um até dose meses, por mais que autores ainda defendam, não se faz necessário dar continuidade ao tratamento por mais algumas semanas após a resolução das lesões dermatológicas.¹⁰ É importante apontar que, quando há uma contraindicação absoluta para utilização do itraconazol a droga indicada para o tratamento da esporotricose é a terbinafina.

A literatura mostra que durante o tratamento se faz necessário o acompanhamento do paciente, com alguns exames laboratoriais como hemograma completo, dosagem bioquímica e teste de função hepática afim de se manter seus níveis séricos dentro do padrão de normalidade. Esses exames devem ser feitos antes ou até as 4 primeiras semanas do tratamento, após isso eles devem ser realizados novamente ao final do tratamento¹⁷. A identificação da cura clínica é fundamental para a finalização do tratamento e esta pode se apresentar pela presença de reepitelização completa, presença de crostas e descamação, assim, quando este quadro está presente já se pode interromper o tratamento sem qualquer dano ao paciente.¹⁰

CONCLUSÃO

Já existe uma vasta literatura e inúmeros artigos que contribuem diretamente para o maior esclarecimento sobre essa doença negligenciada, porém é evidente que ainda há a necessidade de novos estudos, trabalhos e artigos para que o conhecimento seja de fato mais amplo. A partir de todas as informações expostas, podemos observar que esporotricose humana é uma micose endêmica e prevalente no Brasil.

A ocorrência de inúmeros casos dessa infecção, com destaque para sua transmissão zoonótica, e a forma linfocutanea como principal expressão clínica, mostra a importância da implementação de políticas que aspirem informar e contribuir de forma eficiente para o manejo dessa micose.

Assim, mostra-se relevante o conhecimento desde a propedêutica até o tratamento e notificação dos casos, mesmo suspeitos, de esporotricose humana, afim de que junto com o avanço da medicina, ocorra também a ascensão da eficácia na promoção a saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Moreira DC, Menezes RC, Romeo O, Borba CM, Oliveira MME. Clinical and

- Anatomopathological Evaluation of BALB/c Murine Models Infected with Isolates of Seven Pathogenic *Sporothrix* Species. *Pathogens* [internet]. 2021 [acesso em 23 jun. 2022];10(12); 1647. Disponível em doi: [10.3390/pathogens10121647](https://doi.org/10.3390/pathogens10121647)
2. Coelho RP, Pereira MS, Milan EP. Esporotricose Cutâneo-Linfática. *Medicina Interna* [internet]. 2021 [acesso em 23 jun. 2022]; 28 (4). Disponível em: <https://doi.org/10.24950/rspmi.i.202.4.2021>
 3. Garcia MTP, Lima EDFA, Leite FMC. Elaboration and evaluation of a compulsory notification form for human sporotrichosis. *Esc. Anna. Nery* [internet]. 2022 [acesso em: 23 jun. 2022]; 26. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2021-0361>
 4. Paes RA, Oliveira MMED, Freitas DFS, Valle ACFD, Oliveira RMZ, Galhardo MCG. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* Is Associated with Atypical Clinical Presentations. *PLoS Negl Trop Dis.*[internet]. 2014 [acesso em 23 jun. 2022];8(9): 3094. Disponível em doi: [10.1371/journal.pntd.0003094](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003094)
 5. Rabello VBS, Almeida MA, Engemann ARB, Paes RA, Macedo PMD, Oliveira RMZ. The Historical Burden of Sporotrichosis in Brazil: a Systematic Review of Cases Reported from 1907 to 2020. *Braz J Microbiol* [internet]. 2022 [acesso em: 23 jun. 2022]; 53(1): 231-244. Disponível em doi: [10.1007/s42770-021-00658-1](https://doi.org/10.1007/s42770-021-00658-1).
 6. Herrera EM, Arenas R, Castro RH, Frías-De-León MG, Cerdeira CR. Uncommon Clinical Presentations of Sporotrichosis: A Two-Case Report. *Pathogens* [internet]. 2021 [acesso em 23 jun. 2022]; 10; 1249. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101249>
 7. Oliveira MME, Paes RA, Galhardo MCG, Oliveira RMZ. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol* [internet], 2014 [acesso em 23 jun. 2022]; 31(1): 2-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.09.008>
 8. Costa RO, Macedo PMD, Rodrigues AM, Engemann ARB. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An. Bras. Dermatol.* [internet]. 2017 [acesso em 28 jun. 2022]; 92 (5). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2017279>
 9. Cordeiro FN, Bruno CB, Paula CDRD, Motta JDOCD. Ocorrência familiar de esporotricose zoonótica. *An. Bras. Dermatol.* [internet]. 2011 [acesso em 23 jun. 2022]; 86. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000700032>
 10. Costa RO, Freitas DF, Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz CE, et al. Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. *An. Bras. Dermatol.*[internet]. 2020 [acesso em 03 dez. 2022] 97 (6). Disponível em doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.07.001>
 11. Silva MB, Costa MM, Torres CC, Galhardo MC, Valle AC, Magalhães MA, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [internet]. 2012 [acesso em 03 dez 2022] 28 (10);1867-80. Disponível em doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001000006>
 12. Jaldín JP, Auad JP. Esporotricosis: presentación de un caso inusual. *Gac Med Bol* [internet]. 2020 [acesso em 03 dez 2022];43(1).

13. Silva FC, Morgado FN. Immunopathogenesis of Human Sporotrichosis: What We Already Know. *Journal of fungi* [internet]. 2018 [acesso em 03 dez. 2022] 31;4(3);89. Disponível em doi: [10.3390/jof4030089](https://doi.org/10.3390/jof4030089)
14. Alvarez CM, Oliveira MM, Pires RH. Sporotrichosis: A Review of a Neglected Disease in the Last 50 Years in Brazil. *Microorganisms* [internet]. 2022 [acesso em 03 dez. 2022]10(11):2152. Disponível em doi: [10.3390/microorganisms10112152](https://doi.org/10.3390/microorganisms10112152)
15. Cordeiro FN, Bruno CB, Paula CD, Motta JO. Ocorrência familiar de esporotricose zoonótica. *An. Bras. Dermatol* [internet]. 2011 [acesso em 05 dez. 2022]; 86(4);121-4. Disponível em doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000700032>
16. [Rodrigues](#) AM, [Hoog](#) GS, [Camargo](#) ZP. *Sporothrix* Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal–Animal Transmission. *PLoS Pathog* [Internet]. 2016 [acesso em 05 dez. 2022]; 12(7). Disponível em doi: [10.1371/journal.ppat.1005638](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005638)
17. Costa RO, Macedo PM, Rodrigues AM, Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol* [internet]. 2017 [acesso em 05 dez. 2022];92(5) 606-20. Disponível em doi: [10.1590/abd1806-4841.2017279](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2017279)

A IMPORTÂNCIA DO ENSINO DE LIBRAS NO BACHARELADO EM MEDICINA

THE IMPORTANCE OF INCLUDING LIBRAS IN THE MEDICAL SCHOOL CURRICULUM

Mariana L. Rosa¹; Taise A. Sena³

¹Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Fonoaudióloga; Docente do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A comunidade surda atravessa desde o início de sua história desafios e experiências pautadas na falta de conhecimento e preconceito. Passados séculos de violação dos direitos legais, somente em 2002, a Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS) foi oficializada e regulamentada. No entanto, como os surdos são uma população linguística e culturalmente minoritária, enfrentam diversas barreiras especialmente na acessibilidade à saúde. **Objetivos:** Apresentar a importância do conhecimento de LIBRAS na formação médica e demonstrar os benefícios para a comunidade científica da acessibilidade à saúde para esta população. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo realizado por meio de um formulário estruturado fechado sobre o ensino e uso de LIBRAS. A amostra foi composta por 40 discentes matriculados no curso de graduação em medicina do UNIFESO. **Resultados:** Dos discentes avaliados, apenas uma parte da amostra tinha o conhecimento que o Brasil é um país bilingue, em contrapartida, 100% dos participantes consideraram relevante o conhecimento de LIBRAS e que a disciplina deveria ser obrigatória no currículo do curso. **Conclusão:** Ter o conhecimento em LIBRAS permite um atendimento humanizado de acordo com os princípios da acessibilidade, consultas com segurança sem a barreira linguística e cultural existente entre ouvintes e surdos.

Descritores: Línguas de Sinais; Ensino; Medicina.

ABSTRACT

Introduction: The deaf community has faced many challenges over the course of their history due to lack of knowledge and harmful misconceptions. After many years of violations of their civil rights, only in 2002, was the Brazilian Sign language (LIBRAS) officialized and regulated. However, as the deaf community is linguistically and culturally a minority, they are faced with numerous barriers when it comes to healthcare accessibility. **Objectives:** To showcase the importance of the knowledge of LIBRAS in the medical field and to demonstrate the benefits of accessibility to healthcare for the deaf community. **Methods:** A multidimensional, quantitative, and descriptive study via a structured form about the teaching of LIBRAS. The subject pool was composed of 40 students enrolled in the UNIFESO medical school. **Results:** Of those students evaluated, only a specific amount knew that Brazil is a bilingual country, however, 100% of the

participants consider the teaching of LIBRAS relevant to the healthcare community and that the subject should be mandatory in the school's curriculum. **Conclusion:** Knowing LIBRAS allows for a more humanized care according to accessibility standards, removing the linguistic and cultural barrier between deaf and non-deaf people during consultations.

Keywords: Sign Language; Teaching; Medicine.

INTRODUÇÃO

A comunidade surda atravessa desde o início de sua história desafios e experiências pautadas na falta de conhecimento e preconceito. Realizando um levantamento do contexto histórico, observa-se que as antigas sociedades espartanas puniam as crianças surdas cortando suas gargantas, asfixiando e por fim, as jogando no mar. Tal retaliação era exercida pelo simples fato dessas crianças serem consideradas incapazes, improdutivas e incompetentes de raciocinar e realizar atividades naturais da espécie humana^{1,2}.

Por outro lado, os persas e egípcios encaravam a surdez como algo divino, pois se acreditava que os surdos poderiam se comunicar em silêncio com os deuses. Sendo assim, essa comunidade era adorada e protegida, pois eram vistos com grande importância para a igreja. No entanto, não havia inclusão social, permanecendo ainda uma barreira linguística^{1,2}.

Caminhando um pouco mais na história, na Idade Média, os surdos permanecem incompreendidos sendo considerados estranhos e indignos de respeito. Muitos foram considerados impuros e pecadores devido à incapacidade de confessar e, conseqüentemente, não conseguindo receber a comunhão. Além disso, a grande maioria tinha os seus direitos legais violados, sendo por fim, queimados vivos. Ao entrar na Idade Moderna, esse cenário sombrio começa a mudar de forma devido a monges, padres e filósofos que passaram a encarar como grande transgressão não ensinar os surdos. A partir desse pensamento compreende-se que a surdez não era empecilho para o aprendizado e, por conseguinte, foi utilizada língua de sinais, escrita e a oralização como forma de instruir essa população².

No século XIX começaram as discussões acerca do processo educacional do surdo, pautadas na utilização da língua de sinais ou oralização. A comunidade surda teve, em 1880, como palco de debate o Congresso de Surdo-Mudez realizado em Milão, na Itália, onde mais de 160 educadores e especialistas se reuniram para decidir a melhor forma de ensiná-los. Com o argumento de que os surdos se tornariam “preguiçosos” para falar, optou-se pela oralização dos surdos, ficando estritamente proibido a utilização dos sinais como maneira de comunicação^{1,2}.

Toda a Europa e, posteriormente, outros países do mundo, incluindo o Brasil, abandonaram a língua de sinais, decisão essa que levou a prática de amarrar as mãos dos estudantes surdos para que fossem obrigados a se comunicarem de forma verbal. Contudo, este ato estava fadado ao fracasso, pois diminuiu de forma drástica o rendimento escolar dos alunos, uma vez que, a língua de sinais é o meio de comunicação que pode se dá de forma natural para pessoa com deficiência auditiva profunda³.

Somente depois de 100 anos, na década de 80, as discussões e ações para consolidar um

novo modelo de aprendizado para a população surda foram retomadas⁴. Neste momento no Brasil, os surdos começaram a lutar para que a Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS) fosse oficializada e regulamentada em âmbito federal. Em 2002, houve vitória da comunidade surda, resultando na criação da Lei nº 10.436 que reconheceu a LIBRAS como idioma oficial. Assim, foi garantido por parte do poder público e empresas licenciadas, o apoio em utilizar e difundir a língua de sinais como meio de comunicação das comunidades surdas brasileiras^{5,6}.

Vale ressaltar que a comunidade surda é composta por pessoas que utilizam a LIBRAS, como a primeira língua, e indivíduos que têm deficiência auditiva, mas que utilizam recursos tecnológicos como próteses auditivas e implantes cocleares utilizando a oralização.

Verifica-se que o número de pessoas com deficiência auditiva, segundo o último Censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, é de aproximadamente 9,7 milhões de pessoas, 5% da população brasileira. O grau deste tipo de deficiência varia de “alguma dificuldade em escutar” a “não conseguir escutar de modo algum”⁷.

Ao contrário do que muitos pensam, a LIBRAS apesar de ser considerada uma língua de modalidade espaço-visual, não têm uma construção idêntica no que se refere a estrutura gramatical da língua portuguesa⁸.

Os surdos fazem parte de uma comunidade linguística minoritária, que enfrentam diversas barreiras, especialmente na acessibilidade à saúde. Dentro desse contexto, esses indivíduos buscam o sistema de saúde com menos frequência em relação aos pacientes ouvintes, ficando, por conseguinte, marginalizados no processo de saúde-doença⁹.

Segundo o artigo 196 da constituição federal:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação¹⁰.

Os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) são baseados na universalidade, na equidade e na integralidade do atendimento ao usuário¹¹. Desta forma, o atendimento ao deficiente deve ser prestado com a mesma qualidade do serviço desempenhado a um indivíduo sem necessidade diferenciada.

São inúmeras as adversidades enfrentadas pelos surdos no atendimento médico, desde a marcação da consulta, as orientações na recepção e até no atendimento direto com o profissional. Como há uma barreira linguística na comunicação, não é estabelecido o vínculo entre o paciente e o profissional durante o momento de troca de informação^{12,13}.

Nos estabelecimentos onde não se encontra um intérprete disponível, ou então quando o paciente surdo se dirige ao atendimento médico desacompanhado, alguns profissionais da saúde tentam prestar assistência através da leitura labial, desenho, utilização de imagens, escrita e mímica¹². No entanto, como a LIBRAS não possui as mesmas regras gramaticais e a sintaxe linear da língua portuguesa, há uma dificuldade para a compreensão das recomendações e dados de saúde do doente surdo^{12,14}.

Quando o assunto é medicina preventiva, a comunidade surda ainda se encontra marginalizada,

uma vez que, a barreira comunicacional se estende neste cenário. Logo, tais indivíduos ainda são acometidos com maior índice de internação hospitalar em relação aos ouvintes¹⁵. Sabe-se que a disseminação de medidas preventivas poderia evitar internações desnecessárias, assim como, preservar o paciente das doenças preveníveis.

Devido a baixa inclusão na sociedade, a forma encontrada pelos surdos para adquirir informações sobre educação em saúde advém da própria comunidade surda. Perpetuando a desinformação ou até mesmo conceitos errôneos, tendo em vista os conhecimentos limitados por parte destes indivíduos⁹.

A comunicação clara e efetiva no contexto da saúde para a comunidade surda aumenta a acessibilidade e aprimora a relação médico-paciente, resultando no uso da medicina preventiva, na compreensão das doenças, em uma maior adesão ao tratamento e satisfação do paciente¹⁶.

Com o propósito de diminuir as dificuldades enfrentadas pelos pacientes surdos, em meio a uma sociedade moldada para os indivíduos ouvintes, faz-se fundamental evidenciar a necessidade da inclusão da disciplina de LIBRAS no componente curricular dos cursos de graduação em medicina.

A divulgação da LIBRAS aos estudantes de medicina, pode propiciar um olhar crítico e reflexivo sobre o aprendizado do idioma. O médico ao se deparar com o atendimento de um paciente surdo precisa ter uma noção, ao menos básica, da LIBRAS visto que precisa identificar os sintomas e traçar uma conduta eficiente e eficaz no tratamento para esta população.

OBJETIVO

Primário: Apresentar a importância do conhecimento de LIBRAS na formação médica e demonstrar os benefícios para a comunidade científica da acessibilidade à saúde para esta população.

Secundários:

Aplicar um formulário para verificar o conhecimento sobre a LIBRAS dos acadêmicos de medicina.

Disseminar o conhecimento da LIBRAS e sensibilizar os discentes sobre a acessibilidade.

Estimular a inclusão social e o respeito às diferenças, valorizando o conhecimento sobre LIBRAS na formação médica.

Inferir sobre as mudanças necessárias no currículo para garantir a acessibilidade.

MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) sob protocolo 5.4276834. Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo realizado por meio de um formulário estruturado fechado.

A amostra foi composta por 40 discentes matriculados no curso de graduação em medicina do UNIFESO da Direção Acadêmica de Ciências da Saúde (DACS), de qualquer gênero e idade, que consentiram com a participação deste estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE).

Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

Grupo A: ter participado das aulas de LIBRAS oferecidas como disciplina eletiva na instituição por pelo menos um semestre ou ter realizado algum curso de LIBRAS externo; estar entre o segundo e o décimo segundo período; ter preenchido todas as questões do formulário.

Grupo B: não ter participado das aulas de LIBRAS oferecidas pela instituição ou nenhum curso externo relacionado ao ensino de LIBRAS; estar entre o primeiro e o décimo segundo período; ter preenchido todas as questões do formulário.

Foram excluídos os discentes que não assinaram o TCLE ou deixaram de responder a alguma questão do formulário. Para minimizar o viés de amostragem os discentes não poderiam fazer parte do convívio social das pesquisadoras, evitando algum tipo de influência nos resultados.

Os discentes receberam um *link* com o TCLE, as instruções e o questionário através *Google Forms*. O referido formulário contemplou os dados de identificação e questões fechadas sobre o conhecimento e o uso de LIBRAS no atendimento médico. As perguntas foram adaptadas pelas pesquisadoras tendo como base dois estudos realizados anteriormente por Mendes et al. (2021)¹⁷ e Dias et al. (2017)¹⁸.

Os dados obtidos foram tabulados em uma planilha *Excel*, em seguida, analisados por intermédio de estatística descritiva.

RESULTADOS

Os 40 participantes estavam matriculados do 2º ao 12º período da graduação de medicina, sendo 29 do gênero feminino e 11 do masculino, com média de idade de 23.1 ± 2.9 anos, divididos em dois grupos com a seguinte distribuição por período acadêmico (Tabela 01).

Tabela 01: Estatística descritiva da amostra por período para os dois grupos.

	2º P	3º P	5º P	6º P	7º P	8º P	9º P	10º P	11º P	12º P
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Grupo A	1[5%]	1[5%]	1[5%]	2[10%]	7[35%]	1[5%]	4[20%]	3[25%]	0[0%]	0[0%]
Grupo B	0[0%]	0[0%]	0[0%]	2[10%]	0[0%]	4[20%]	4[20%]	7[35%]	2[10%]	1[5%]

n = número de sujeitos;

P= período;

Fonte: Elaborada pelas autoras.

Nenhum discente do 4º período participou da amostra. Levando em consideração que há no UNIFESO a disciplina optativa de LIBRAS, foi realizado um levantamento a fim de analisar a divulgação da disciplina e a relevância deste conhecimento na formação acadêmica dos estudantes de medicina.

Foram realizadas perguntas de resposta única (binária) para ambos os grupos. As respostas foram analisadas e as estatísticas descritivas apresentadas na Tabela 02.

Tabela 02: Respostas para perguntas binárias considerando os dois grupos.

	Respostas	Grupo A		Grupo B	
		n	%	n	%
Você sabia que existe na instituição a disciplina optativa de LIBRAS	Sim	20	100%	20	100%
	Não	0	0%	0	0%
	Total	20	100%	20	100%
Você sabia que o Brasil é um país bilingue?	Sim	17	85%	10	50%
	Não	3	15%	10	50%
	Total	20	100%	20	100%
Você considera que estudar LIBRAS seja relevante para sociedade?	Sim	20	100%	20	100%
	Não	0	0%	0	0%
	Total	20	100%	20	100%
Você conhece algum médico que sabe LIBRAS?	Sim	1	5%	1	5%
	Não	19	95%	19	95%
	Total	20	100%	20	100%
Você pensa que a LIBRAS deveria ser uma disciplina obrigatória na instituição?	Sim	19	95%	15	75%
	Não	1	5%	5	25%
	Total	20	100%	20	100%
Você já teve contato com algum surdo/deficiente auditivo no seu ambiente de trabalho?	Sim	4	20%	11	55%
	Não	16	80%	9	45%
	Total	20	100%	20	100%
Você acha que a comunidade surda tem acesso à informação de qualidade quanto ao processo de saúde e doença?	Sim	0	0%	4	20%
	Não	20	100%	16	80%
	Total	20	100%	20	100%
Você conseguiria levar informações sobre prevenção para a população surda?	Sim	4	20%	3	15%
	Não	16	80%	17	85%
	Total	20	100%	20	100%

n = número de sujeitos;

% = porcentagem;

Fonte: Elaborada pelas autoras.

Em ambos os grupos 100% dos participantes demonstraram ter ciência sobre a disciplina de LIBRAS oferecida pela instituição. Nota-se que no Grupo A, a maioria dos participantes, 85%, responderam que sabiam sobre o bilinguismo no Brasil. Em contraponto, apenas metade do Grupo B tinha este conhecimento.

É digno de nota que, apesar de 100% dos participantes considerarem relevante o conhecimento de LIBRAS, apenas um discente em cada grupo, 5%, conhecia algum médico com domínio deste idioma. Os resultados encontrados demonstram que para ambos os grupos a maioria dos participantes julga importante ter a disciplina de LIBRAS na grade curricular do curso de graduação em medicina.

De acordo com as respostas encontradas nota-se que a maioria do Grupo B refere já ter dito algum tipo de contato com o paciente surdo em seu ambiente de trabalho. Percebe-se que tanto o Grupo A quanto o B, concordam que a comunidade surda não tem acesso a informação de qualidade no processo de saúde e doença e de prevenção em saúde. Os dois grupos afirmam que

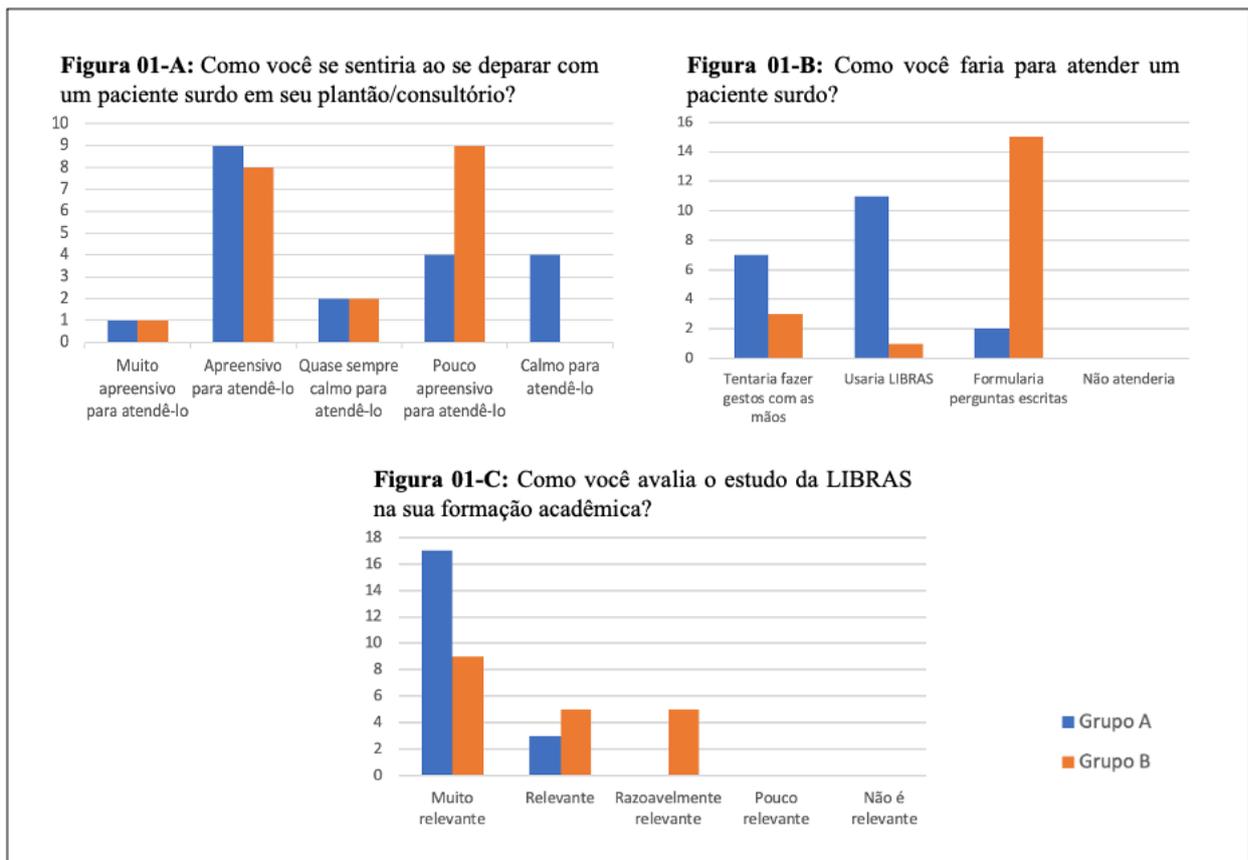
teriam dificuldade em transmitir este conhecimento para a população surda.

Também foram realizadas perguntas com respostas múltiplas apresentadas na Figura 01. Para avaliar como os estudantes se sentiriam frente ao atendimento do paciente surdo, foram apresentadas cinco categorias. Nos dados obtidos, observa-se a tendencia a predomínio de sentimentos de apreensão (Figura 01-A) em ambos os grupos.

Outro questionamento feito, foi como esses estudantes atenderiam um paciente surdo. Nota-se que mais da metade do Grupo A (55%) respondeu que usaria LIBRAS no atendimento e 70% do Grupo B respondeu que formularia perguntas escritas. Além disso, vale ressaltar que todos os estudantes tentariam prestar esse atendimento, visto que nenhum assinalou a alternativa “não atenderia” (Figura 01-B).

Observa-se a maioria dos participantes do grupo A e grupo B acreditam que, ter o conhecimento de LIBRAS, seja algo relevante para a formação médica, conforme apresentado na Figura 01-C.

Figura 01: Respostas para perguntas com respostas múltiplas considerando os dois grupos.



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Ao analisar os aspectos positivos e negativos relacionados ao médico saber LIBRAS para prestar assistência em saúde, observa-se que não houve diferença entre os dois grupos. Para os aspectos positivos, os participantes podiam selecionar as opções que julgavam mais relevantes. Quase a totalidade dos discentes (90%) responderam que saber LIBRAS aumenta a acessibilidade,

permite o atendimento humanizado e promove a equidade na assistência. Dentre os aspectos negativos, a maior categoria de resposta foi a de dificuldade na comunicação seguida pela maior probabilidade de erro médico.

DISCUSSÃO

A comunidade surda enfrenta dificuldades na comunicação com indivíduos ouvintes devido ao diferente canal de comunicação, visto que a maioria das pessoas surdas utilizam a língua de sinais como primeira língua. Essa dificuldade se estende aos atendimentos realizados por médicos e profissionais de saúde¹⁹.

Apesar do Brasil ser um país bilíngue, 50% dos participantes que nunca realizaram algum curso de LIBRAS responderam não conhecer o bilinguismo. Evidenciando que os conhecimentos linguísticos da sociedade são pautados na oralidade⁹ e, além disso, a divulgação desta língua para a população não se dá de maneira efetiva para a maioria dos indivíduos.

Nota-se que 100% da amostra relatou conhecer a disciplina optativa de LIBRAS oferecida pela instituição e entender a relevância de ter esse conhecimento. Contudo, a procura para essa disciplina é baixa demonstrando que a falta de interesse no aprendizado não advém da falta de oportunidade para o aprendizado, mas sim de outros fatores. A falta de tempo, de informação, problemas financeiros e não sentir necessidade são, alguns dos fatores, apontados por funcionários de uma unidade básica de saúde quanto ao interesse na LIBRAS¹⁹.

Apesar de ser um assunto muito discutido na atualidade, a inclusão social do surdo ainda não é realidade no atendimento médico⁹. Apenas 2 participantes (5%) da amostra relataram conhecer algum médico com conhecimento na língua de sinais, dado que corrobora com os resultados de uma pesquisa, que entrevistou 101 médicos e apenas um declarou ter conhecimento básico de LIBRAS. Vale ressaltar que neste estudo, 92,1% dos entrevistados, afirmou já ter atendido pacientes surdos demonstrando que esse tipo de atendimento faz parte da rotina clínica dos médicos¹³.

Frente ao desafio, para a realização do atendimento médico, tanto para os profissionais - que necessitam colher e passar informações, quanto para o próprio surdo - que necessita de cuidados em saúde, nota-se a importância dos profissionais conhecerem as estratégias de comunicação com essa população²⁰. Levando em consideração que uma minoria dos médicos possui algum conhecimento de LIBRAS, somado a relevância expressa pelos entrevistados quanto ao aprendizado da língua, uma elevada porcentagem da amostra, 85%, considera que a disciplina deveria ser obrigatória nos cursos de medicina.

O conhecimento da LIBRAS pelos profissionais de saúde facilita a interação médico-paciente, ajudando o ouvinte a entender os aspectos sociais e culturais desta comunidade²¹. Outro aspecto importante para o aprendizado desta língua é proporcionar uma formação médica mais integral, inclusiva e humanizada, acarretando em uma comunicação mais efetiva e um olhar crítico.

O baixo índice encontrado sobre o contato com algum surdo no ambiente de trabalho no Grupo A, pode ser justificado pelo fato de 65% dos participantes estarem no ciclo básico e clínico, sem realizar atendimentos ao público em geral. Ao contrário do que se observa no Grupo B, visto

que 70% da amostra está no regime de internato com contato direto com os pacientes (Tabela 02).

O maior desafio no atendimento à população surda é, justamente, a dificuldade de interlocução entre o profissional e o paciente, levando a troca de informações deficientes. Um dos fatores limitantes nessa comunicação pode ser o desconhecimento sobre a LIBRAS por parte dos profissionais¹³. Em teoria, o uso de intérpretes nos hospitais e unidades de atendimento resolveria os problemas de comunicação entre a equipe de saúde e o paciente surdo, mas não é o que se observa na prática²⁰.

Uma boa comunicação é essencial para a realização da anamnese, e como na maioria das vezes o diálogo e a transmissão de informações médicas se dá de forma terceirizada, através dos familiares ou intérpretes, a comunicação pode se tornar falha, aumentando as chances de um equívoco no tratamento médico. Nestes casos também há quebra de confidencialidade, tal situação pode ser motivo de constrangimento para o paciente, visto que em algumas consultas há a necessidade da exposição de informações íntimas e particulares do indivíduo^{12,13}.

O sentimento de apreensão foi prevalente em ambos os grupos, ao hipotetizar como se sentiriam ao realizar um atendimento de um paciente surdo (Figura 01-A). Este dado demonstra que os acadêmicos, de forma geral, não se sentem seguros ao realizar o atendimento. Isso ocorre, pois muitos dos estudantes nunca tiveram contato com a LIBRAS²². Dessa forma, o atendimento médico não se dá de maneira eficiente, podendo gerar maior probabilidade de erros médicos e menor adesão ao tratamento devido a barreira na comunicação.

Em relação a como realizariam o atendimento, 75% (15 alunos) do Grupo B apontaram que formulariam perguntas escritas para “solucionar” a questão da barreira linguística. No entanto, alguns destes indivíduos não sabem ler, se expressando apenas através da linguagem gestual, tornando ineficiente a intercomunicação. Isso, mais uma vez, demonstra que vivemos em uma sociedade moldada para os indivíduos ouvintes. Quando comparada a Língua Portuguesa, a LIBRAS não tem o mesmo espaço de ensino⁹.

Vale ressaltar que a opção “não atenderia” não foi assinalada pelos estudantes, demonstrando empatia por todos os pacientes. Tal fato, pode estar relacionado com o método de ensino durante o curso de medicina da faculdade em questão, a qual preconiza a importância dos atendimentos serem pautados nos princípios do SUS: universalidade, integralidade e equidade.

Os 12 participantes que assinalaram “usaria LIBRAS” como forma de atendimento nos serviços de saúde, cursam ou cursaram a disciplina LIBRAS, seja na instituição ou fora dela. Ofertar a disciplina institucionalmente, aumenta a acessibilidade, promove um atendimento humanizado e empático, além de contribuir com a desmarginalização no atendimento a pessoa surda e permitir a melhoria do cuidado.

Ao analisar a relevância do estudo de LIBRAS em categorias, obteve-se 67,5% das avaliações para a opção “muito relevante”. Diante dos aspectos positivos apontados pela amostra para o conhecimento da LIBRAS, é possível inferir alguns dos benefícios e atributos que um médico pode ter quando tem alguma experiência, ao menos básica, da LIBRAS, visto que é preciso identificar os sintomas e traçar uma conduta eficiente e eficaz de tratamento para esta população.

Dentre os aspectos negativos apontados pela amostra, a dificuldade de comunicação e a

maior probabilidade de erro médico chamaram a atenção, dados que corroboram com os achados de outro estudo¹⁷. Sabe-se que a barreira comunicativa pode interferir na relação médico-paciente, no acesso a informação de qualidade ressaltando a marginalização desse grupo perante a sociedade especialmente na acessibilidade à saúde.

Desta forma, apresentar dados pode estimular os estudantes de medicina a explorarem novos conhecimentos acerca dos impasses que a comunidade surda enfrenta na assistência à saúde e, conseqüentemente, buscarem diminuir a barreira linguística provocada pela falta de informação.

CONCLUSÃO

A inclusão da LIBRAS no componente curricular pode diminuir a falta de informação provocada pela barreira linguística e cultural existente entre ouvintes e surdos. Diante disso, ter o conhecimento da LIBRAS é de extrema relevância no atendimento médico permitindo acessibilidade para comunidade surda. Dessa forma, o paciente se sente mais confiante e seguro em seu tratamento, permite melhorias nas relações médico-paciente e proporciona uma maior procura a assistência desta população garantindo de forma mais efetiva, a redução de riscos de doenças preveníveis e de outros agravos.

O profissional da saúde que tem o conhecimento e experiência com a LIBRAS, possibilita a realização do atendimento com segurança, assim como, oferta um serviço humanizado, empático, acessível e eficiente para esta população, muitas vezes, vista como “difícil” pelos funcionários dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nascimento LCR. Um pouco mais da história da educação dos surdos, segundo Ferdinand Berthier. ETD - Educação Temática Digital. 2006 jun;7(2):255.
2. Strobel KL. A visão histórica da in(ex)clusão dos surdos nas escolas. ETD - Educação Temática Digital. 2008 Nov;7(2):245.
3. di Benedetto LS, Schlünzen ETM, Santos DAN. Disciplina de libras na graduação: o ensino de libras e sobre a libras. Colloquium humanarum. 2016 Dec;13(Especial):249–54.
4. Carregã LAB, Barja PR. Estudo da viabilidade de implantação de aulas de língua brasileira de sinais (libras) para colaboradores de um hospital. Brazilian Journal of Development. 2021mar;7(3):22591–606.
5. INES [Internet]. Instituto Nacional de Educação de Surdos - INES. Disponível em: <https://www.gov.br/ines/pt-br>
6. Brasil. Lei nº 10.436, de 24 de abril de 2002. Dispõe sobre a Língua Brasileira de Sinais - Libras e dá outras providências. Diário Oficial da União [Internet]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/110436.ht
7. IBGE | Censo 2010 [Internet]. www.ibge.gov.br. Disponível em : <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=9749&t=destaques>
8. Quadros RM, Karnopp L. Língua de sinais brasileira: estudos lingüísticos. Porto Alegre:

- ArtMed; 2004.
9. Souza MFNS, Araújo AMB, Sandes LFF, Freitas DA, Soares WD, Vianna RSM, et al. Principais Dificuldades e Obstáculos Enfrentados pela Comunidade Surda no Acesso à Saúde: Uma Revisão Integrativa de Literatura. *Revista CEFAC*, 2017; 19:395-405.
 10. BRASIL. Constituição de 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília (DF): Senado; 1988
 11. SUS – Sistema Único de Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>
 12. Aragão JS, Magalhães IMO, Coura AS, Silva AFR, Cruz GKP, Franca ISX. Access and Communication of Deaf Adults: a Voice Silenced in Health Services. *J Res Fundam Care*. 2014 jan; 6(1):1-7.
 13. Gomes LF, Machado FC, Lopes MM, Oliveira RS, Medeiros-Holanda B, Silva LB, et al. Conhecimento de Libras pelos Médicos do Distrito Federal e Atendimento ao Paciente Surdo. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2017 Dec;41(4):551–6.
 14. Levino D de A, Souza EB de, Cardoso PC, Silva AC da, Carvalho AETM. Libras na Graduação Médica: o Despertar para uma Nova Língua. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2013 Jun;37(2):291–7.
 15. Bentes IMS, Vidal ECF, Maia ER. Deaf person’s Perception on Health Care in a Midsize City: an Descriptive-exploratory Study. *Braz J Nurs*. 2011 mai;10(1):1-1.
 16. Brown HL, Hughes-Bell A, McDuffie AW. Caring for patients who are deaf or hard of hearing. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2015 Dec;28(12):50–5.
 17. Mendes VC, Lima GBP de QR, Lins MAT, Bomfim AMA, Barros MLN de L. A Importância Da Libras Na Formação Médica. *Pensar Acadêmico*. 2021 Apr 13;19(2):329-345.
 18. Dias AR, Coutinho CR, Gaspar DR, Moeller L, Mamede M. Libras na formação médica: possibilidade de quebra da barreira comunicativa e melhora na relação médico-paciente surdo. *Revista de Medicina*. 2017 Dec; 96(4):209-214.
 19. Magrini AM; Santos TMM. Comunicação entre funcionários de uma unidade de saúde e pacientes surdos: um problema? *Distúrb Comum*. 2014 set; 26(3): 550-8.
 20. Chaveiro N, Barbosa MA, Porto CC, Munari DB, Medeiros M, Duarte SBR. Atendimento à Pessoa Surda que Utiliza a Língua De Sinais, na Perspectiva do Profissional da Saúde. *Cogitare Enfermagem*. 2010 Dec;15(4):639-45.
 21. Iachinski LT, Berberian AP, Pereira A de S, Guarinello AC. A Inclusão da Disciplina de Libras nos Cursos de Licenciatura: Visão do Futuro Docente. *Audiology - Communication Research*. 2019 Ago; 24:e2070.
 22. Guarinello AC, Berberian AP, Eyng DB, Festa PSV, Marques JM, Bortolozzi KB. A disciplina de Libras no contexto de formação acadêmica em fonoaudiologia. *Revista CEFAC*. 2012 Jun;15(2):334–40.

TRAQUEOSTOMIA NA ATUALIDADE: QUAL O MOMENTO IDEAL?

TRACHEOSTOMY IN THE CURRENT TIME: WHICH IDEAL MOMENT?

Maria Clara P. Rebello^{1*}; Carlos P. Nunes²

¹Discente do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO.

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

RESUMO

Introdução: O vírus SARS-CoV-2, gerou um aumento acentuado de infecções, sobrecarregando o sistema de saúde e principalmente as unidades de terapia intensiva. Nesse contexto, decidir quais pacientes são candidatos à traqueostomia precoce é essencial para evitar as complicações da intubação orotraqueal prolongada. **Objetivos:** Avaliar as vantagens da traqueostomia precoce comparando com a intubação orotraqueal prolongada no contexto da pandemia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, na qual artigos foram selecionados na plataforma PubMed publicados nos últimos 11 anos. **Resultados:** A traqueostomia precoce sendo realizada em média dentro de 10 dias está associada a um maior número de dias livres de ventilação, menor tempo de permanência na UTI, menor duração da sedação, mecânica pulmonar melhorada, higiene oral mais fácil, estímulos nociceptivos reduzidos na laringe ou na traquéia, menores taxas de mortalidade a longo prazo do que na forma tardia. Pode ser realizada na forma clássica padrão em uma sala cirúrgica ou pelo método percutâneo realizado à beira do leito do paciente. **Considerações finais:** Diante dos benefícios clínicos evidentes, a traqueostomia precoce se mostrou eficaz e segura, sendo associada a menor estadia na UTI e mecânica pulmonar melhorada. Ademais, a técnica percutânea é tão segura quanto a traqueostomia cirúrgica e está associada à diminuição do tempo e custo do procedimento. Foi também demonstrado uma correlação entre aumento da duração da IOT e o tempo de permanência na UTI como sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfagia.

Descritores: Intubação; Traqueostomia; Manuseio da Via Aérea.

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV-2 virus has generated a sharp increase in infections, overloading the health system and especially intensive care units. In this context, deciding which patients are candidates for early tracheostomy is essential to avoid complications of prolonged orotracheal intubation. **Aims:** To assess the advantages of early tracheostomy compared to prolonged orotracheal intubation in the context of the pandemic. **Methods:** This is a literature review, in which articles were selected on the PubMed platform published in the last 11 years. **Results:** Early tracheostomy being performed within 10 days on average is associated with a greater number of ventilator-free days, shorter ICU stay, shorter duration of sedation, improved lung mechanics, easier oral hygiene, reduced nociceptive stimuli in the larynx or trachea, lower

long-term mortality rates than in the late form. It can be performed in the standard classic way in an operating room or by the percutaneous method performed at the patient's bedside. **Conclusions:** Given the obvious clinical benefits, early tracheostomy proved to be effective and safe, being associated with a shorter ICU stay and improved lung mechanics. Furthermore, the percutaneous technique is as safe as surgical tracheostomy and is associated with reduced procedure time and cost. A correlation between increased duration of OTI and length of stay in the ICU has also been shown to be an important risk factor for the development of dysphagia.

Keywords: Intubation; tracheostomy; Airway Management.

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2, comumente conhecido como coronavírus, se espalhou demasiadamente por todo o mundo em um curto período de tempo. Ocorreu um aumento acentuado de infecções, sobrecarregando o sistema de saúde e principalmente as unidades de terapia intensiva. Dentre os procedimentos realizados nos hospitais, a intubação orotraqueal (IOT), colocação de um tubo dentro da traqueia através da via oral, se destacou visando estabelecer o controle definitivo da via aérea. Nesse contexto, identificar populações em risco na pandemia com um curso mais grave da doença é fundamental para evitar as consequências das intubações prolongadas e decidir quais pacientes são candidatos à traqueostomia precoce.¹

Por sua prevalência crescente e impacto, a pandemia do COVID-19 caracteriza um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Ocorreu desde então uma mudança no cenário da medicina, gerando uma demanda sem precedentes nos serviços para manutenção artificial da ventilação dos pulmões através do uso de ventiladores mecânicos (geralmente em ambiente de terapia intensiva, UTI). Diante disso, começou-se a estudar o papel da traqueostomia no desmame de pacientes ventilados e a sua relação com a intubação translaríngea prolongada. Analisa-se então vários fatores, incluindo prognóstico, utilização ideal de recursos de saúde e segurança dos profissionais de saúde ao realizar um procedimento de geração de aerossol de alto risco.²

A traqueostomia é um procedimento cirúrgico no qual é feita uma incisão na parede da traqueia comunicando-a com o meio externo por meio de uma cânula de metal ou de plástico, tornando a via aérea pérvia. Desde a antiguidade, têm-se relatos históricos da sua realização e a mais antiga referência é um hieróglifo encontrado em uma pirâmide egípcia. Contudo, somente no ano 100 a.C., é que este procedimento foi mencionado pela primeira vez, por Asclepiades, na Grécia e a primeira bem-sucedida foi relatada em 1546, atribuída a Brasavola. Apesar desse sucesso foi raramente realizada nos séculos seguintes, uma vez que qualquer procedimento na traqueia era julgado como sentença de morte. Somente em 1923, Chevalier Jackson padronizou a técnica cirúrgica com refinamentos, diminuindo a mortalidade de 25% para 2%. Atualmente, com os avanços tecnológicos, está grandemente veiculada como um procedimento médico simples e eficaz, com indicações precisas e com técnica bem estabelecida.³ Pode ser realizada na forma clássica padrão em uma sala cirúrgica ou pelo método percutâneo realizado à beira do leito do paciente.⁴

De um modo didático, a traqueostomia pode ser classificada de acordo com o intuito em que ela se propõe: quanto à finalidade, quanto ao tempo apropriado para realizá-la e quanto ao tempo de permanência. Em relação à finalidade, pode ser classificada em preventiva, no qual seria complementar a outros procedimentos cirúrgicos e endoscópicos que podem gerar obstrução de via aérea ou dificuldade respiratória. Como exemplo, as laringectomias parciais ou cirurgias para ressecção de tumores de cavidade oral ou de orofaringe que geram edemas obstrutivos; curativa: situações em que assegura a manutenção da via aérea, como nas obstruções laríngeas por neoplasias, estenoses laringotraqueais ou processos infecciosos que causam edema de glote; paliativa: utilizada em paciente terminal, sem possibilidade de tratamento, com o intuito de promover conforto respiratório.⁵

Ao abordar as consequências da intubação orotraqueal prolongada, a traqueostomia precoce parece ser promissora. A traqueostomia precoce é definida como sendo um procedimento realizado dentro de 10 dias da intubação translaríngea e tem uma série de vantagens em pacientes que necessitam de ventilação mecânica prolongada. Está associada a um maior número de dias livres de ventilação, menor tempo de permanência na UTI, menor duração da sedação, mecânica pulmonar melhorada, higiene oral mais fácil, estímulos nociceptivos reduzidos na laringe ou na traquéia, menores taxas de mortalidade a longo prazo do que na forma tardia. No entanto, também tem efeitos adversos, incluindo complicações relacionadas ao procedimento e preocupações estéticas posteriores. Visando uma estadia mais curta na unidade de terapia intensiva e a economia de recursos da sala cirúrgica, a traqueostomia percutânea precoce pode ser uma forma eficaz de manejo de pacientes ventilados mecanicamente nesse cenário de recursos limitados da pandemia. As UTIs se encontravam com lotação máxima, leitos insuficientes e as salas de cirurgia foram ocupadas como estações adicionais de UTI.^{6,7}

A intubação translaríngea e a traqueostomia apresentam a mesma função, uma via aérea artificial patente para ventilação, acesso para remoção de secreções e um sistema parcialmente vedado para limitar a aspiração pulmonar. As principais complicações da intubação translaríngea prolongada são lesão da via aérea superior, pneumonia associada à ventilação mecânica e efeitos adversos associados à sedação necessária para tolerância ao tubo. Complicações graves das vias aéreas, incluindo estenose subglótica, são mais prováveis se a intubação traqueal for continuada por mais de 2 semanas.⁸

Ao abordar a mudança do cenário da ventilação mecânica na pandemia, a traqueostomia precoce parece ser promissora para um melhor prognóstico do paciente. Tal discussão expandiu-se com objetivo de reduzir complicações associadas à intubação orotraqueal prolongada. Assim, surgem questionamentos quanto ao momento ideal de ser realizado a traqueostomia, efeitos adversos e nível de superioridade relacionados à sua antecipação.

OBJETIVOS

Primário:

Avaliar as vantagens da traqueostomia precoce em comparação à intubação orotraqueal

prolongada no contexto da pandemia.

Secundários:

Analisar as principais indicações para realização da traqueostomia e suas complicações;

Observar a diferença das técnicas operatórias, suas vantagens e desvantagens no prognóstico do paciente.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, referente aos benefícios da traqueostomia precoce. As pesquisas foram realizadas na plataforma MEDLINE/PubMed, em que foram empregados os seguintes termos previamente consultados na plataforma DECS como forma de pesquisa: “*Intubation/intubação*”, “*Tracheostomy/Traqueostomia*” e “*Airway Management/Manuseio da Via Aérea*”. Na busca, foram incluídos artigos condizentes com os objetivos do trabalho em inglês e português publicados no período que compreende os anos entre 2011 e 2022. Na busca por artigos na plataforma MEDLINE/PubMed, utilizando os três termos adotados e os mesmos critérios citados acima, houve um total de 695 resultados, sendo selecionados 15 artigos para a confecção da revisão, sendo excluídos aqueles que não apresentaram dados a serem extraídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a traqueostomia tenha sido tradicionalmente reservada para pacientes que estavam intubados por muito tempo, em virtude da relativa complexidade do procedimento, se tornou recentemente uma área de investigação significativa e evidências apontam sobre as vantagens atribuídas à traqueostomia precoce. A sua eficácia, especialmente com o intuito de melhorar o prognóstico do paciente, destacou que a realização precoce está associada a melhores resultados, incluindo mais dias sem ventilador, menor tempo de permanência na UTI, menos sedação e redução da mortalidade a longo prazo, em comparação com a traqueostomia tardia.⁷

Momento da traqueostomia

Os dados disponíveis demonstram que a traqueostomia precoce está associada a menor mortalidade geral e menor incidência de complicações da ventilação mecânica prolongada. Em estudo de coorte retrospectivo, Huang *et al.*, incluíram dados de 1.256 pacientes com lesões infratentoriais submetidos à intubação eletiva para craniotomia na UTI neurocirúrgica, destes pacientes com traqueostomia foram incluídos 143 no estudo e foram divididos em dois grupos com base no momento da traqueostomia. Os pacientes nos quais foram submetidos ao procedimento em até 10 dias se encontravam no grupo da traqueostomia precoce, ao passo que no grupo no qual foi realizada mais de 10 dias nomeou-se como traqueostomia tardia. Concluiu-se que ao comparar os grupos encontramos que a traqueostomia precoce foi associada à diminuição da ocorrência de pneumonia, outras patologias respiratórias e obteve melhores resultados nos pacientes com fator de risco.⁹

Foi analisado também que o tempo de permanência na UTI foi significativamente menor

no grupo de traqueostomia precoce, uma média de 9 dias, em comparação com o grupo tardio que obteve uma média de 18 dias. Em relação ao efeito do tempo da traqueostomia no tempo da decanulação, ocorreu mais cedo, com uma média de 38 dias, no grupo precoce do que no grupo da traqueostomia tardia e não foram observadas diferenças significativas na mortalidade hospitalar entre os dois grupos de traqueostomia.⁹

Kwaket *al.*, através de um estudo retrospectivo através de prontuários médicos, realizado em um centro médico terciário na cidade de Nova York entre 1º de março a 7 de maio de 2020, analisaram 148 pacientes com COVID-19 submetidos à traqueostomia precoce buscando melhores resultados para pacientes que requerem ventilação mecânica. Tal estudo de coorte buscou uma reconsideração das diretrizes impostas até então para traqueostomia em pacientes com COVID-19, uma vez que era realizada assim que fosse identificada a necessidade de intubação prolongada (mais de 14 dias) A mediana do tempo de internação foi de 40 dias naqueles submetidos à traqueostomia precoce e de 49 dias naqueles submetidos à traqueostomia tardia (diferença mediana [DM] -8; IC 95%, -15 a -1) e o tempo médio para decanulação foi de 27,5 dias para o grupo precoce e 24 dias para o grupo tardio (DM 3; IC 95%, -2 a 8), concluiu-se portanto que pacientes com COVID-19, a traqueostomia precoce não foi inferior à traqueostomia tardia e pode estar associada à melhora em alguns desfechos, além de não ter contribuído para o aumento de infecções de médicos.¹⁰

Cirúrgica aberta versus percutânea

Atualmente, a traqueostomia pode ser realizada pelos métodos de cirurgia aberta ou pela forma percutânea. É importante avaliar todos os possíveis problemas para determinar se a traqueostomia cirúrgica aberta versus percutânea deve ser executada, avaliando as indicações e contraindicações de cada em qualquer paciente que necessite de traqueostomia. Embasados nestes, postula-se que há uma tendência a menos complicações nas técnicas percutâneas. São mais econômicas, oferecem maior viabilidade em termos de capacidade à beira do leito e operação não cirúrgica. Isso é demonstrado por uma meta-análise que revisou 15 ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.000 indivíduos, comparando a técnica cirúrgica aberta versus percutânea, evidenciando que houve significativamente menos complicações no grupo percutâneo para infecção de ferida e cicatrização desfavorável e nenhuma diferença significativa para complicações de passagem falsa, hemorragia menor ou maior, morte e complicações gerais. É importante ressaltar que a traqueostomia percutânea foi associada a uma maior taxa de decanulação/obstrução (OR 2,79, IC95% 1,29–6,03). A duração do caso de traqueostomia percutânea foi menor e associada a custos reduzidos (USD 456 a menos) em comparação com a traqueostomia cirúrgica aberta. A preponderância das evidências confirma que a traqueostomia percutânea é tão segura quanto a traqueostomia cirúrgica e está associada à diminuição do tempo e custo do procedimento.¹¹

Devido ao grande volume de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica na pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19), a traqueostomia ofereceu uma oportunidade para aliviar recursos e facilitar o desmame do ventilador. Visando economizar recursos da sala cirúrgica e oferecer maior viabilidade em termos de capacidade à beira do leito, a traqueostomia percutânea ganhou mais visibilidade. Muito dos conhecimentos atuais sobre a técnica percutânea precoce no contexto do COVID-19 vem do estudo de Rosano *et al.*, iniciado de 20 de fevereiro

de 2020 a 30 de abril de 2020, três dias após a admissão na UTI, 164 pacientes estavam presentes na UTI e incluídos na análise. Cento e vinte e um pacientes (74%) foram traqueostomizados, enquanto os outros 43 (26%) foram tratados apenas com intubação translaríngea.⁶ Nesse estudo, como resultado, a traqueostomia percutânea precoce foi associada à menor mortalidade hospitalar (sessenta e seis dos pacientes traqueostomizados (55%) receberam alta do hospital com vida). A idade e o sexo masculino foram as únicas características independentemente associadas à mortalidade nos pacientes traqueostomizados (45,5% e 62,8% nos pacientes traqueostomizados e não traqueostomizados, respectivamente; $p = 0,009$). O tubo de traqueostomia foi removido em 47 dos pacientes traqueostomizados (71%). Portanto, conclui-se que traqueostomia percutânea precoce em pacientes com COVID-19 foi uma estratégia de manejo eficiente quando considerada após os primeiros 3 dias de ventilação mecânica: a maioria dos pacientes traqueostomizados sobreviveu e a maioria dos sobreviventes recebeu alta da UTI após a remoção do tubo de traqueostomia.⁶

Segurança da traqueostomia na COVID-19

O surto inicial de SARS-CoV-2 foi marcado por muitas perguntas sem respostas e a partir disso iniciaram-se muitas pesquisas em relação ao manejo de pacientes com insuficiência respiratória relacionada ao COVID-19, no qual pode ser desafiador em virtude da dependência prolongada do ventilador. Profissionais da área de saúde precisam realizar e participar de procedimentos e exames na região da cabeça e pescoço além das vias aéreas, sendo assim apresentam um risco particularmente alto de exposição e infecção devido à contaminação por aerossóis e gotículas, sendo um desses procedimentos em demanda naquele momento inicial a traqueostomia devido ao aumento das internações em UTI.¹²

Um estudo analisando as diretrizes internacionais para traqueostomia em pacientes infectados por COVID-19. Sendo incluídas 17 diretrizes e recomendações publicadas entre março e abril de 2020, visando unir de forma sistemática as recomendações disponíveis naquele momento, no qual era marcado por muitas divergências e questões ao redor do mundo. De acordo com a análise das diretrizes é exigido, em caso de traqueostomia de emergência ou acidente, proceder independentemente do status de COVID-19, usando todos os equipamentos de proteção individual (EPI) completos. Durante o surto da pandemia, para pacientes positivos para SARS-CoV-2, não é recomendado a realização de traqueostomia em pacientes infecciosos e com alta carga viral, sendo as precauções de barreira de suma importância para proteger os profissionais de saúde contra contaminação ou infecção. Sendo assim EPI completo devido ao elevado risco de infecção, incluindo máscara N95 ou N99 (EUA), FFP2 ou FFP3 (Europa), o uso de luvas duplas, óculos ou proteção para os olhos, protetor facial, avental ou bata, além da higiene cuidadosa das mãos com solução hidroalcoólica. Após o procedimento, a retirada cautelosa do EPI seguindo o protocolo sequencial dos centros de controle e prevenção de doenças (CDC) é crucial para evitar contaminação, além de ser obrigatório um indivíduo designado para supervisionar de perto essa etapa.¹²

O estudo encontrou recomendações contra e a favor de ambas as técnicas, seja ela aberta ou percutânea, dentre as diretrizes analisadas seis não deixaram suas conclusões, três sugerem a traqueostomia aberta, uma recomendou traqueostomia percutânea e 6 recomendaram ambas as

técnicas. No contexto da pandemia, os fatores contra a traqueostomia percutânea (TP) sugerem que o procedimento aumenta os riscos de aerossolização quando comparado ao ambiente do centro cirúrgico, um local onde não há contato com a via aérea do paciente durante a dissecação do pescoço e a abertura traqueal é realizada rapidamente com uma incisão. Já a traqueostomia percutânea (TP) requer uma manipulação mais extensa das vias aéreas, em razão da necessidade de broncoscopia e/ou dilatações seriadas durante a entrada na traqueia e colocar a via aérea do paciente em contato direto com os cirurgiões desde o início. Foi postulado pelos autores considerar a traqueostomia aberta ou a traqueostomia percutânea a critério do profissional que executa o procedimento e de acordo com a experiência do serviço.¹²

O estudo de Rosano *et al.*, coletou dados da equipe multidisciplinar das 121 traqueostomias percutâneas precoces realizadas, envolvendo médicos, enfermeiros e a associação com a infecção por SARS-CoV-2. Diante das diretrizes no início da pandemia de COVID-19 recomendando evitar ou atrasar as traqueostomias em pacientes positivos, na ausência de evidências e tendo apenas como alegação de que seja um procedimento gerador de aerossol prejudicial aos profissionais envolvidos no procedimento, iniciou-se o estudo. Sete dos 91 médicos e enfermeiros (7,7%) que realizam as traqueostomias estavam infectados versus 6/52 profissionais de saúde (11,5%) não envolvidos em nenhum procedimento de traqueostomia ($p = 0,55$) (dados submetidos para publicação). Constatou-se, portanto, que a traqueostomia percutânea realizada nesses pacientes não foi uma abordagem preocupante para a saúde da equipe envolvida.⁶

Eficácia da traqueostomia em comparação à intubação orotraqueal prolongada

A intubação orotraqueal (IOT) é considerada o tratamento precoce preconizado para os pacientes infectados SARS-CoV-2 que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), forma grave da doença levando à necessidade de suporte ventilatório e ventilação mecânica invasiva. Este procedimento tem o potencial de desencadear sintomas agudos e crônicos decorrentes de lesão do tubo endotraqueal (TET) em virtude do tempo de intubação, tamanho do tubo e pressão do balonete. Dentre as complicações destacam-se: edema, úlcera, laceração, traumatismo cartilaginoso, disфонia, disfagia, paresia e paralisia de prega vocal, pólipos, granulomas e estenose laríngea. Embora ocorra com menos frequência, a estenose traqueal é considerada grave e é determinada quando há uma diminuição do seu lúmen em 10% ou mais. Tal patologia corresponde ao estreitamento das vias aéreas logo abaixo das cordas vocais, geralmente formada por cicatrizes fibróticas.¹³

Com relação às consequências mais comumente observadas após ventilação mecânica prolongada, pode-se citar o desenvolvimento de disfagia entre elas. A disfagia é uma coordenação disfuncional entre a deglutição e a respiração, o que torna o paciente suscetível à aspiração de saliva e outras secreções, sendo a IOT um fator de risco para seu desenvolvimento. Almeida *et al.*, em seu estudo de coorte prospectivo, avaliou 421 pacientes diagnosticados com COVID-19 submetidos à intubação orotraqueal e o desenvolvimento de disfagia neste grupo. A pesquisa ocorreu em 112 pacientes (26,6%) extubados e que receberam alta hospitalar, o seguimento ocorreu por meio de acompanhamento ambulatorial para preencher o questionário *Eating Assessment Tool-10 (EAT-10)*, exame endoscópico (videorinofaringolaringoscopia flexível e videolaringoscopia)

para diagnóstico de lesões laringotraqueais e avaliação endoscópica de fibra óptica da deglutição (FEES). A duração média da IOT para pacientes disfágicos foi de $12,6 \pm 7,9$ dias (intervalo 3-36 dias) e $10,4 \pm 8,4$ dias (intervalo 3-39 dias) para pacientes não disfágicos. Foi observada uma correlação entre aumento da duração da IOT e o tempo de permanência na UTI e que a duração da IOT (dias) foi um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfagia.¹³

No âmbito do surto da COVID-19, ocorreu uma tendência de retardo da traqueostomia devido ao maior risco de contaminação dos profissionais de saúde durante o procedimento e no pós-operatório, de acordo com o que era preconizado pelas diretrizes. Rouhani *et al.*, analisaram 41 pacientes com COVID-19 submetidos à traqueostomia devido a IOT prolongada e relataram escores alterados do questionário *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10), uma ferramenta de avaliação alimentar específica para sintomas de disfagia, em 30% dos pacientes após 2 meses de acompanhamento. Já Almeida *et al.*, observaram que 100% dos pacientes com COVID-19 submetidos à traqueostomia por IOT prolongada, com avaliação funcional da deglutição à beira do leito, em média 2,6 dias após a extubação, apresentaram disfagia, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,019$). Os resultados observados tanto no estudo de Rouhani *et al.*, e no de Almeida *et al.*, nos mostram que tais divergências podem ser justificadas pelos métodos distintos utilizados para avaliar a disfagia e o tempo de avaliação após a extubação.¹³

Já no estudo de Lenon Cardoso *et al.*, foi iniciado uma pesquisa com o intuito de analisar os resultados da implantação de um protocolo para realização da traqueostomia precoce, uma vez que a IOT prolongada pode gerar lesões secundárias na mucosa. Foi usado uma comparação com 33 pacientes em 2010, destes nenhum foi realizada a traqueostomia precoce, entre o 5º e o 7º dia e em apenas três (14%) pacientes foi realizada a traqueostomia tardia. Em 2014, iniciou-se a comparação após iniciar o protocolo determinando uma avaliação no quinto dia de intubação e havendo a necessidade de manter a ventilação mecânica por mais de dois dias, realiza-se a traqueostomia. Dos 67 pacientes seguidos no novo estudo, 28 pacientes intubados por mais de 5 dias, oito (29%) evoluíram para óbito e 20 (71%) receberam alta. Em oito (29%) desses pacientes foi realizada a traqueostomia precoce e em seis (21%) dos pacientes foi realizada a traqueostomia tardia. A partir disso, foi observado que inserção do protocolo obteve uma contribuição significativa na indicação da traqueostomia (14% no primeiro grupo e 50% no segundo) e o procedimento pode ser associado com a redução da mortalidade nesse grupo de pacientes, incentivando a realização da precoce com o viés de evitar complicações laríngeas relacionadas com o tempo de intubação prolongada.^{14,15}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência do COVID-19 é crescente nos últimos anos, atingindo taxas alarmantes em todo o mundo. Como consequência direta, há significativo aumento na necessidade de ventilação mecânica invasiva, havendo destaque para o aumento dos estudos sobre a traqueostomia. O presente estudo analisou, em resumo, aspectos importantes sobre os benefícios da traqueostomia precoce em comparação à intubação orotraqueal prolongada no contexto da pandemia.

Diante disso, a traqueostomia precoce se mostrou eficaz e segura, sendo associada a menor estadia na UTI, mecânica pulmonar melhorada, higiene oral mais fácil, menores taxas de mortalidade a longo prazo, à diminuição da ocorrência de pneumonia. Ademais, foi demonstrado que a técnica percutânea é tão segura quanto a traqueostomia cirúrgica e está associada à diminuição do tempo e custo do procedimento, sendo o limitante da técnica o material para sua realização. Foi também demonstrado uma correlação entre aumento da duração da IOT e o tempo de permanência na UTI como sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfagia.

As diretrizes iniciais na pandemia não recomendaram a realização de traqueostomia em pacientes com alta carga viral, estabelecendo assim protocolos de segurança para os profissionais da área. Contudo, novas evidências indicam que a traqueostomia não foi considerada uma abordagem preocupante para a equipe envolvida. Ao analisar a realização da traqueostomia precoce, algumas lacunas permanecem pouco elucidadas, sendo considerado um tema ainda controverso no qual merece maiores estudos com o passar dos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar-Garduño CO, Aguilar-Garduño JC, Barreto-Rodríguez AK, Ortiz-Higareda V, Ferat-Osorio E, Martínez-Ordaz JL. Surgical initial experience in patients with COVID-19. *Cir Cir*. 2021;89(2):183-188. doi: 10.24875/CIRU.20000972.
2. Takhar A, Walker A, Tricklebank S, Wyncoll D, Hart N, Jacob T, et al. Recommendation of a practical guideline for safe tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2173-2184. doi: 10.1007/s00405-020-05993-x.
3. Durbin CG Jr. Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care*. 2010;55(8):1056-68.
4. Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah ÁN, Valente O. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD007271. doi: 10.1002/14651858.CD007271.pub3.
5. Ricz HMA, Mello Filho FV, Conti de Freitas LC, Mamede RCM. Traqueostomia. *Revista Medicina (Ribeirão Preto)*. 2011;44(1): 63-9. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47337/51073>
6. Rosano A, Martinelli E, Fusina F, Albani F, Caserta R, Morandi A, et al. Early Percutaneous Tracheostomy in Coronavirus Disease 2019: Association With Hospital Mortality and Factors Associated With Removal of Tracheostomy Tube at ICU Discharge. A Cohort Study on 121 Patients. *Crit Care Med*. 2021;49(2):261-270. doi: 10.1097/CCM.0000000000004752.
7. Hosokawa K, Nishimura M, Egi M, Vincent JL. Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2015;19:424. doi: 10.1186/s13054-015-1138-8
8. Mallick A, Bodenham AR. Tracheostomy in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):676-82. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833b1ba0.
9. Huang HW, Zhang GB, Xu M, Chen GQ, Zhang XK, Zhang JT, et al. The impact of tracheostomy timing on clinical outcomes and adverse events in intubated patients with infratentorial lesions:

- early versus late tracheostomy. *Neurosurg Rev.* 2021;44(3):1513-22. doi: 10.1007/s10143-020-01339-7.
10. Kwak PE, Connors JR, Benedict PA, Timen MR, Wang B, Zhang Y, et al. Early Outcomes From Early Tracheostomy for Patients With COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(3):239-44. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4837.
 11. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. *Respiratory care*, 2014;59(6), 895–919. doi: 10.4187/respcare.02971.
 12. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Fakhry N, Karkos PD, Peer S, et al. Systematic review of international guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis in Head & Neck Surgery. A YO-IFOS Head & Neck Study Group Position Paper. *Head Neck.* 2019;41(9):3434-56. doi: 10.1002/hed.25856.
 13. Almeida VPB, Félix L, Tavares TL, da Silva Castro MM, Tiago RSL. Dysphagia in patients with coronavirus disease undergoing orotracheal intubation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(5):1474–80. doi: 10.1002/lio2.886.
 14. Cardoso L, Simoneti FS, Camacho EC, Lucena RV, Guerra AF, Rodrigues JMS. Intubação oro-traqueal prolongada e a indicação de traqueostomia. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.* 2014; 16(4):170-3. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/18202>.
 15. Lüsebrink E, Krogmann A, Tietz F, Riebisch M, Okrojek R, Peltz F, et al. Investigator Group. Percutaneous dilatational tracheotomy in high-risk ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):116. doi: 10.1186/s13613-021-00906-5.

IMPORTÂNCIA DO MANEJO E PREVENÇÃO DA LITÍASE URINÁRIA

IMPORTANCE OF MANAGEMENT AND PREVENTION OF URINARY LITHIASIS

Fernanda M. Louzada¹; Renato G. Barbosa²; Isabela da C. Monnerat³

¹Acadêmica de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; femedtere@gmail.com;

²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; gbrenato50@gmail.com

³Professora do curso de medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A nefrolitíase é uma condição frequentemente encontrada nos serviços de emergência, apresentando taxas de recorrência de aproximadamente 50% nos 10 anos subsequentes ao primeiro episódio. A cólica renal é a apresentação clínica mais comum, correspondendo a uma dor aguda e intermitente no flanco que se irradia para região inguinal. **Objetivos:** Analisar o manejo da litíase urinária no ambiente hospitalar e formas de prevenção associadas a cada tipo de cálculo. **Métodos:** Revisão bibliográfica realizada entre março e junho de 2022, incluindo artigos publicados entre 2018 e 2022, sem restrições de idioma, na base de dados PubMed. **Resultados:** Após a revisão dos artigos foi evidenciado o manejo mais adequado da litíase urinária. A melhor forma de tratamento engloba utilização de AINEs para alívio da dor, Tamsulosina como terapia farmacológica expulsiva, litotripsia extracorpórea por ondas de choque, ureteroscopia e nefrolitotomia percutânea como terapias intervencionistas e mudanças no estilo de vida associadas a fármacos específicos para prevenção de cálculos recorrentes. **Conclusões:** faz-se necessário estabelecer protocolos mais sólidos sobre às diferentes abordagens em cada tipo de cálculo, tanto no âmbito hospitalar quanto á nível de prevenção ambulatorial.

Descritores: litíase; urinária; manejo

ABSTRACT

Introduction: Nephrolithiasis is a condition frequently encountered in emergency services, with recurrence rates of approximately 50% in the 10 years following the first episode. Renal colic is the most common clinical presentation, corresponding to an acute and intermittent pain in the flank that radiates to the inguinal region. **Objectives:** To analyze the management of urolithiasis in the hospital environment and forms of prevention associated with each type of stone. **Methods:** Bibliographic review carried out between March and June 2022, including articles published between 2018 and 2022, without language restrictions, in the PubMed database. **Results:** After reviewing the articles, the most appropriate management of urolithiasis was evidenced. The best form of treatment includes the use of NSAIDs for pain relief, Tamsulosin as expulsive pharmacological therapy, extracorporeal shock wave lithotripsy, ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy as interventional therapies and changes in lifestyle associated with

specific drugs to prevent recurrent stones. **Conclusions:** it is necessary to establish more solid protocols on the different approaches in each type of calculation, both in the hospital environment and at the level of outpatient prevention.

Keywords: lithiasis; urinary; management

INTRODUÇÃO

A nefrolitíase é uma condição frequentemente encontrada nos serviços de emergência. Devido à epidemias simultâneas de obesidade, síndrome metabólica e diabetes (comorbidades associadas a riscos aumentados de formação de cálculos), a incidência dos cálculos renais vêm aumentando nas últimas décadas, acometendo 7% das mulheres e 11% dos homens, se mostrando atualmente como uma das condições urológicas mais caras pros serviços de saúde^{1,2}. Além dos custos associados ao primeiro episódio de cólica renal aguda, existem as despesas associadas aos episódios recorrentes, sendo a nefrolitíase uma doença de alta recorrência caso não manejada da forma correta. A taxa de recorrência ao longo da vida em pacientes com urolitíase conhecida se aproxima de 50% nos 10 anos subsequentes ao primeiro episódio³.

Há uma série de fatores de risco que favorecem a formação de cálculos, tais como aumento da ingestão de sódio, oxalato e proteína animal, diminuição do consumo hídrico e presença de doenças crônicas, como obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão⁴. Os fatores de risco relacionados à recorrência dos cálculos são urolitíase de início precoce (<25 anos), nefrocalcinose e história familiar (início precoce em parente de primeiro grau)⁵.

A maior parte dos cálculos é composta por oxalato de cálcio (40-70%). O restante engloba cálculos de estruvita (10-20%), ácido úrico (5-10%), Hidroxiapatita (6%) e Cistina (3%). Atualmente, vem sendo discutido também a litíase induzida por drogas, sendo os inibidores de protease, principalmente o indinavir e atazanavir, e seus metabólitos, importantes constituintes desse tipo de cálculo^{2,6}. Independentemente do tipo, a formação de cálculo tem como alicerce a supersaturação da urina em relação aos sais específicos, permitindo a formação de cristais e o crescimento do cálculo². Há determinadas substâncias que inibem a cristalização dos sais formadores de cálculo, tais como citrato, glicoproteínas e magnésio, enquanto outras, como células epiteliais, cilindros urinários e hemácias, atuam como centros de nucleação na urina, favorecendo a cristalização dos mesmos. O pH também pode afetar a solubilidade das substâncias bases do cálculo na urina¹.

A apresentação clássica da cólica renal corresponde a uma dor aguda e intermitente no flanco irradiando para região inguinal ou escroto/grandes lábios e face interna da coxa. O tratamento deve envolver o manejo dos sintomas, consideração da necessidade de internação hospitalar imediata, terapia médica expulsiva, intervenção cirúrgica e terapia preventiva. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser utilizados como primeira linha na maioria dos casos, visto que além de atenuarem a dor, agem também diminuindo o peristaltismo ureteral e favorecendo a expulsão do cálculo⁷. Para terapia expulsiva, os alfa-adrenérgico agonistas (tamsulosina por exemplo) são as drogas de escolha, principalmente para os cálculos menores que 5mm localizados no ureter

distal, demonstrando taxas de eliminação mais altas assim como menor necessidade de analgésicos e de internações. Quando há indicações pro manejo cirúrgico, este pode ser feito através de três opções principais, a litotripsia extracorpórea por ondas de choque, nefrolitotomia percutânea ou ureteroscopia. A opção de escolha vai depender do tamanho do cálculo, duração dos sintomas e fatores modificadores (por exemplo, rim único, transplante renal, disfunção, pielonefrite associada ou dor refratária)⁸.

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento preventivo da recorrência de cálculos pode ser com base em intervenções no estilo de vida e terapias farmacêuticas, variando conforme a composição de cada cálculo. De forma geral, medidas como aumento da ingestão hídrica, diminuição do consumo de sódio, lipídeos e proteínas e manutenção do consumo de cálcio na dieta, são medidas dietéticas que reduzem a formação de cálculos. Terapias como uso de citrato de potássio, diuréticos tiazídicos e alopurinol podem ser usadas a depender do tipo de cálculo de cada paciente⁹.

Frente aos dados supracitados é notório que uma parte importante dos pacientes portadores de litíase urinária podem ser considerados doentes crônicos, devendo ser consideradas várias linhas de atuação a fim de diminuir a morbidade e riscos associados da doença. É de suma importância conhecer e entender o mecanismo de formação dos diferentes tipos de cálculos assim como os mecanismos de formação dos mesmos, a fim de chegar a um correto diagnóstico e elaborar a melhor forma de tratamento e prevenção para cada paciente.

OBJETIVOS

Primários:

Analisar o manejo da litíase urinária no ambiente hospitalar e sua prevenção

Secundários:

Entender os fatores de risco associados a litíase urinária

Elucidar as formas de prevenção segundo cada tipo de cálculo

Reconhecer a melhor abordagem para tratamento da cólica renal

Analisar as terapias expulsivas e suas aplicações

Apresentar o diagnóstico clínico da nefrolitíase

MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, através da base de dados MEDLINE/PUBMED. A pesquisa foi iniciada em março e finalizada em junho do ano de 2022 e restringiu-se a artigos publicados nos últimos 5 anos, sem restrição de idioma, associando os descritores: litíase, urinária e manejo. Um total de 1745 artigos foram encontrados e 315 foram analisados. Durante a seleção, foram descartados 256 que não apresentavam os descritores em seu título e não se associavam aos objetivos do trabalho. Dentre os 59 restantes, com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 18 artigos que apresentaram maior correlação com o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Clínica

Antes do manejo propriamente dito, é de suma importância saber diagnosticar clinicamente os casos de nefrolitíase. Os sintomas mais tradicionais são dor súbita em cólica localizada em flancos que irradia para a virilha, hematúria, náusea e vômito. A dor é explicada pelo aumento da pressão intraluminal causada pelo cálculo, causando estimulação das terminações nervosas do urotélio e conseqüente liberação de prostaglandinas. Os nervos aferentes ureterais adentram a medula à nível de T11-L2, que são compartilhados com órgãos gastrointestinais, outros órgãos urinários e genitália, explicando assim a presença frequente de náuseas e vômitos e o padrão clássico de dor irradiada para região inguinal. A hematúria é causada pela lesão ocasionada pelo cálculo durante a passagem pelo ureter, ferindo a parede ureteral e os vasos sanguíneos associados. Quando o cálculo está localizado próximo da junção vesicoureteral, o paciente pode apresentar disúria, estrangúria e urgência miccional. De todos os pacientes, 50% apresentam náuseas e vômitos, fato este explicado pela inervação compartilhada da cápsula renal e dos intestinos. Uma gama ainda maior (90% dos pacientes) apresentam hematúria micro ou macroscópica. Febre não é comum, sendo indicativo de infecção concomitante^{10,3}

Manejo da cólica renal:

Definido o quadro de litíase, o primeiro passo no atendimento hospitalar é a analgesia. Pode ser feita com anti-inflamatórios não esteroidais (de preferência IV) ou opioides. Os AINEs, devido à inibição da cascata de prostaglandinas, além de diminuir a dor diminuem também o espasmo do musculo liso ureteral, devendo ser usados como primeira linha em todos os casos, exceto naqueles com contraindicação específica (insuficiência renal conhecida ou suspeita, história de ulceração péptica ou asma)^{10,7}. O mecanismo de ação dos AINEs envolve a inibição da cascata de formação de importantes mediadores inflamatórios que são liberados por células durante a lesão tecidual e que aumentam a sensibilidade dos nociceptores e potencializam a percepção da dor. Entre esses e mediadores estão a bradicinina, H⁺, 5-HT, ATP, neurotrofinas e prostaglandinas. A PGE2 e a PGI2 reduzem o limiar para a estimulação dos nociceptores, causando sensibilização periférica. Acredita-se que a reversão da sensibilização periférica representa a base mecânica para o componente periférico da atividade analgésica dos AINE¹³.

A segunda classe de fármacos, os opioides, devem ser reservados pros pacientes com dor refratária ou contraindicação ao uso de AINEs^{10,7}.

O diclofenaco se mostrou superior a outros AINEs no manejo da cólica renal aguda. Um dos estudos apresentou que o paracetamol foi superior ao placebo e a morfina no alívio da dor inicial. Este é um importante achado visto que o paracetamol não está associado ao aumento de náusea, vômito e depressão respiratória como ocorre com os opioides ou disfunção plaquetária, gastrite e toxicidade renal como ocorre com os AINEs¹¹.

Terapia farmacológica expulsiva:

Estabelecida a analgesia, é preciso saber se é necessário o encaminhamento do paciente pro serviço de urgência ou não. O encaminhamento deve ser realizado quando estamos diante de uma obstrução associada a infecção, dor ou vômitos que não melhoram com uso das medicações,

obstrução em rim único ou obstrução bilateral. Excluído a necessidade do serviço de urgência, o próximo passo é determinar o tamanho do cálculo, para que se possa seguir com uma conduta conservadora (terapia medicamentosa) ou intervencionista (cirurgia). De forma geral, a terapia conservadora é indicada em cálculos localizados em ureter distal, menores que 10mm e não complicados (excluído a possibilidade de infecção associada, obstrução em rim único ou obstrução bilateral)^{7,15}.

A probabilidade de eliminação do cálculo está associada à localização, tamanho, forma e grau de obstrução ureteral. À medida que os cálculos descem pelo ureter, há três áreas de constrição onde estes podem impactar: a junção pieloureteral, o local onde o ureter cruza os vasos ilíacos, e a área de junção ureterovesical. Um dos estudos encontrou que a taxa de eliminação para cálculos de 1 mm foi de 87%, cálculos de 2 a 4 mm foram de 76%, cálculos de até 7 mm foi de 60%, cálculos de 7 a 9 mm foram de 48% e maiores que 9 mm foi de 25%. A localização do cálculo também está associada a diferenças nas taxas de passagem. Cálculos localizados no ureter proximal tiveram uma taxa de 48% de passagem espontânea, ureter médio uma taxa de 60%, ureter distal taxa de 75%, e os cálculos na junção ureterovesical tiveram 79% de taxa de passagem¹².

Os dois agentes mais eficazes, baseados na fisiopatologia do tratamento expulsivo do cálculo renal, são a tansulosina (alfa-bloqueador) e o nifedipino (Bloqueador do canal de cálcio). A tansulosina é um antagonista do receptor alfa-1 adrenérgico com alguma seletividade para os receptores alfa-1a em detrimento dos receptores alfa-1b, sendo a droga de escolha na terapia médica expulsiva. Como o sistema nervoso simpático é responsável pelo aumento do peristaltismo ureteral, o bloqueio do receptor alfa-adrenérgico diminui a peristalse e facilita assim a expulsão do cálculo. A terapia medicamentosa com tansulosina é mais eficaz para cálculos ureterais distais e proximais de 5 a 10 mm de tamanho, havendo risco de danos no tratamento de cálculos ureterais médios ou com tamanho menor que 5 mm. A maior eficácia da tansulosina nos cálculos de ureter distal acontece primeiramente pelo menor percurso de expulsão do cálculo em comparação ao ureter proximal e em segundo lugar devido a maior concentração de receptores adrenérgicos alfa-1 neste local, que são os receptores alvo da tansulosina^{13,14,15}.

O nifedipino compõe a classe dos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, e, ao bloquear a entrada de cálcio na célula muscular, impede a contração da musculatura lisa ureteral, diminuindo o peristaltismo e facilitando a expulsão do cálculo. O efeito desejado para a passagem de cálculos é semelhante aos bloqueadores alfa, embora por meio de um mecanismo diferente. Este agente tem sido menos estudado e apresenta resultados conflitantes no que diz respeito a passagem das pedras, sendo menos eficaz do que a tansulosina^{13,15}.

Manejo cirúrgico:

O manejo cirúrgico do cálculo depende muito do tamanho e da localização do mesmo. Para um determinado cálculo, muitas vezes existem várias modalidades de tratamento adequadas, e a seleção depende da preferência e do conforto do cirurgião. As 3 principais modalidades de tratamento são litotripsia extracorpórea por ondas de choque (SWL), ureteroscopia (URS) e nefrolitotomia percutânea (PCNL)¹⁶.

Muitos fatores afetam a escolha da modalidade de tratamento do cálculo ureteral. Para

cálculos ureterais > 6 mm, tanto o URS quanto o SWL têm maior taxa livre de cálculos em comparação com a terapia médica expulsiva. Ambas as modalidades deixarão o paciente livre de cálculos mais rapidamente sem o uso prolongado de vários medicamentos e minimizarão as idas ao pronto-socorro para controle da dor¹⁸.

A litotripsia extracorpórea por ondas de choque é responsável por 41,3% de todas as cirurgias para litíase, sendo o tratamento de escolha em pacientes com cálculos renais (excluindo cálculos polares inferiores) entre 10 e 20 mm¹⁷. Apesar do papel bem estabelecido da SWL como ferramenta minimamente invasiva para o manejo de cálculos ureterais, não há consenso sobre seu papel no cenário de emergência, especialmente naqueles com cólica renal refratária. Estudos mostram que o SWL de emergência é uma modalidade eficaz que combina tanto o alívio da dor quanto o tratamento definitivo de cálculos ureterais. Os pacientes que apresentam durante o primeiro episódio de cólica alterações leves de contrapressão e baixa densidade de cálculos de Unidades de Hounsfield (HU) são os mais propensos a se beneficiar dessa abordagem¹⁸.

A ureteroscopia é uma abordagem endoscópica para o manejo da urolitíase, geralmente envolvendo fragmentação de cálculos a laser e extração de cesta. A URS é a modalidade de tratamento de escolha para indivíduos com diátese hemorrágica ou incapazes de interromper a terapia anticoagulante/antiplaquetária, visto que há baixo risco de sangramento ou formação de hematoma neste procedimento. Com uma taxa global de eliminação de cálculos de 90%, a URS pode exemplificar um tratamento excessivo, considerando que o paciente será submetido a um procedimento cirúrgico sob anestesia com as possíveis complicações de ambos¹⁸.

As indicações para nefrolitotomia percutânea (PCNL) são determinadas por fatores do cálculo (tamanho, composição e localização do cálculo), fatores do paciente (hábito e anomalias renais) e falha de outras modalidades de tratamento (litotripsia extracorpórea por ondas de choque e ureteroscopia flexível). As indicações usuais para PCNL são pedras maiores que 20mm², cálculos coraliformes e cálculos em pacientes com doença renal crônica. As contraindicações incluem gravidez, distúrbios hemorrágicos e infecções do trato urinário não controladas. Um estudo retrospectivo com 200 pacientes mostrou que a deterioração renal ocorre em até 28% dos pacientes com cálculos staghorn tratados de forma conservadora¹⁷.

A composição da pedra é fator essencial na determinação da modalidade de tratamento a ser escolhida. Ademais, essa composição é um fator importante para prever as taxas de sucesso da fragmentação do cálculo renal. As composições específicas de pedras têm diferentes taxas de depuração devido à fragilidade variável das pedras. Os cálculos de cistina são mais difíceis de fragmentar e, portanto, os cálculos de cistina maiores que 15 mm já são indicativos de abordagem por nefrolitotomia percutânea¹⁷.

Prevenção da litíase urinária:

Como anteriormente citado neste trabalho, 50% dos pacientes com urolitíase, terão uma reincidência em dez anos, dado este muito importante para a concretização da terapia de prevenção no manejo desses pacientes. Existem diversos cuidados a serem tomados para evitar a formação de cálculos, incluindo mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica de acordo com cada tipo de cálculo³.

As mudanças no estilo de vida se mostram como um importante pilar na prevenção da nefrolitíase. Dentre as principais, está incluído a diminuição do consumo de sal e proteínas, manutenção do consumo de cálcio, diminuição do consumo de gorduras e aumento da ingestão hídrica³. Independente do tipo de cálculo, a sua formação requer uma urina supersaturada para viabilizar a formação de cristais e o crescimento do cálculo. O determinante mais significativo da supersaturação é o volume urinário. A taxa de recorrência de cálculos pode diminuir para até 12% naqueles com adequada ingestão hídrica. A recomendação das diretrizes atuais, indicam ingestão de líquidos para facilitar pelo menos 2,5 L de volume urinário².

A dieta estilo Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) comumente utilizada no tratamento de hipertensão, se mostrou como uma boa opção para os pacientes com nefrolitíase. Rica em frutas, vegetais, laticínios com baixo teor de gordura, baixa em sódio e carnes processadas, essa dieta pode promover uma redução de 40% a 45% no risco de formação de cálculos. Em relação ao consumo de sódio, notou-se um aumento de 82% na excreção urinária de cálcio quando a ingestão de sódio aumentou de 19 para 419 mEq/d. O sódio e o cálcio competem no túbulo distal pela reabsorção. Assim, com maior aporte de sódio chegando ao túbulo distal, a excreção de cálcio também aumenta, favorecendo assim a formação de cálculos de oxalato de cálcio. A ingestão de proteínas corresponde a uma carga ácida, o que reduz a excreção urinária de citrato e aumenta a excreção de ácidos. Como a excreção líquida de ácido urinário está associada à excreção urinária de cálcio, não é surpreendente que o aumento da ingestão de proteína na dieta esteja associado ao risco de formação de cálculo^{2,9}.

A dieta rica em colesterol é bem difundida como fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, entretanto, pouco discutida no quesito de prevenção da nefrolitíase. A ingestão de colesterol causa a ligação do ácido biliar intestinal ao colesterol, liberando ácido oxálico e aumentando sua absorção do intestino, o que resulta em um aumento na excreção urinária desse ácido. Um aumento nos níveis de ácido oxálico favorece uma urina ácida e conseqüentemente com maior risco de formação de cálculos renais¹⁹.

Ao contrário do que muitos pensam, a ingestão normal-alta de cálcio têm menor risco de formação de cálculos do que a menor ingestão de cálcio. Estudos mostram que, houve uma redução de 51% no risco de recorrência entre pessoas atribuídas à dieta normal de cálcio em comparação com aqueles atribuídos à dieta pobre em cálcio. Esse efeito provavelmente é atribuído ao fato de que uma maior ingestão dietética de cálcio resulta em redução da absorção intestinal de oxalato e, conseqüentemente, redução da excreção urinária desta substância⁹.

Parece haver consenso de que os diuréticos tiazídicos e os citratos beneficiam os formadores de cálculos de cálcio recorrentes. As tiazidas são diuréticos que agem no túbulo contorcido distal, inibindo o transporte de cloreto de sódio. Geralmente resultam em hipocalcemia, o que pode levar a uma acidose intracelular e hipocitraturia devido à reabsorção da taxa de citrato no túbulo renal proximal. Isso pode ser compensado pela administração oral de potássio na forma de citrato de potássio e cloreto de potássio, ressaltando assim a importância de associar esse fármaco à administração de potássio. O citrato é outro fator que ajuda na prevenção de novos cálculos. O papel protetor desta substância está relacionado a vários mecanismos dentre eles a queda da

saturação urinária de sais de cálcio devido à formação de complexos solúveis com íons de cálcio e inibição da agregação de cristais⁹.

Os principais fatores de risco para a formação de cálculos de ácido úrico são baixo pH urinário, hiperuricosúria e baixo volume urinário. A correção farmacológica da hiperuricosúria pode ser alcançada com a administração de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase que previne a conversão da hipoxantina à xantina e, finalmente, ao ácido úrico. Este fármaco é reservado para pacientes com hiperuricosúria persistente apesar das medidas dietéticas para reduzir a ingestão de proteínas animais⁹.

A cistinúria é um distúrbio hereditário raro que acomete o transporte tubular renal de cistina e aminoácidos, como lisina, arginina e ornitina. A principal medida terapêutica nesses casos é o volume urinário adequado associado à alcalinização urinária para um alvo de pH > 7, pois isso aumenta a solubilidade da cistina. Se essas medidas não forem suficientes para diminuir o risco de litíase recorrente, pode ser necessário o início de terapia com um medicamento que se liga à cisteína. As opções terapêuticas incluem D-penicilamina e tiopronina².

Os cálculos de estruvita requerem a presença de bactérias produtoras de urease, sendo necessário um pH excessivamente para que eles consigam se desenvolver. São difíceis de tratar e geralmente requerem intervenção urológica especializada, devido ao seu potencial de crescimento rápido e formação de cálculos coraliformes. Se a remoção completa do cálculo não for viável, a terapia com inibidores de urease pode ser usada para reduzir as taxas de crescimento do cálculo. O ácido acetohidroxâmico é a terapia de escolha neste cenário².

CONCLUSÃO

Ficou evidenciado neste estudo que o manejo da nefrolitíase engloba várias esferas, desde o tratamento da cólica renal aguda até terapias expulsivas, intervencionistas e preventivas. No manejo da cólica renal aguda, os AINEs são a melhor escolha, devido à dupla ação de controle da dor e estimulação do peristaltismo ureteral para expulsão do cálculo. Dentre as terapias farmacológicas expulsivas, a droga de escolha é a tansulosina, um antagonista do receptor alfa-1 adrenérgico, que atinge sua maior eficácia em cálculos ureterais distais e proximais de 5 a 10 mm de tamanho.

No âmbito das terapias intervencionistas, temos à disposição a litotripsia extracorpórea por ondas de choque, ureteroscopia e nefrolitotomia percutânea. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque é o tratamento de escolha em pacientes com cálculos renais (excluindo cálculos polares inferiores) entre 10 e 20 mm. A ureteroscopia, devido ao menor risco de sangramento, é um procedimento interessante para indivíduos com diátese hemorrágica ou incapazes de interromper a terapia anticoagulante/antiplaquetária. A nefrolitotomia percutânea tem como indicações usuais pedras maiores que 20mm², cálculos coraliformes e cálculos em pacientes com doença renal crônica.

Na terapia preventiva, é de suma importância a análise do tipo de cálculo e uma abordagem multidisciplinar, devendo envolver mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas quando

necessário. As mudanças no estilo de vida incluem a diminuição do consumo de sal e proteínas, manutenção do consumo de cálcio, diminuição do consumo de gorduras e aumento da ingestão hídrica. As terapias farmacológicas variam conforme o tipo de cálculo. Para cálculos de cálcio os fármacos de escolha são os diuréticos tiazídicos e o citrato, para os pacientes com cálculo de ácido úrico e hiperuricosúria, indica-se o alopurinol. As D-penicilamina e tiopronina² podem ser utilizadas para os pacientes com cálculos de cistina. Os pacientes com cálculos de estruvita requerem abordagem mais invasiva, restando como terapia preventiva apenas mudanças no estilo de vida.

REFERÊNCIAS

1. Ingimarsson JP, Krambeck AE, Pais VM. Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *Surgical Clinics of North America*. 2016 Jun;96(3):517–32
2. Zisman AL. Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Aug 22 [cited 2019 Nov 14];12(10):1699–708.
3. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(4):699–706.
4. Rezaee ME, Ward CE, Pollock M, Shetty SD. Association between multiple chronic conditions and urolithiasis. *International Urology and Nephrology*. 2017 May 5;49(8):1361–7.
5. Wilcox CR, Whitehurst LA, Cook P, Somani BK. Kidney stone disease: an update on its management in primary care. *British Journal of General Practice*. 2020 Mar 26;70(693):205–6
6. Laditi F, Khan AI, Ghiraldi EM, Jones T, Choksi A, Singh D. Endourological management of a rare radiopaque ritonavir-composed urinary calculus. *Urology Case Reports*. 2021 Nov; 39:101763.
7. Gandhi A, Hashemzahi T, Batura D. The management of acute renal colic. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019 Jan 2;80(1):C2–6.
8. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(4):699–706
9. Jung H, Andonian S, Assimos D, Averch T, Geavlete P, Kohjimoto Y, et al. Urolithiasis: evaluation, dietary factors, and medical management: an update of the 2014 SIU-ICUD international consultation on stone disease. *World Journal of Urology*. 2017 Feb 3;35(9):1331–40
10. Mayans L. Nephrolithiasis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2019 Jun;46(2):203–12
11. García-Perdomo HA, Echeverría-García F, López H, Fernández N, Manzano-Nunez R. Pharmacologic interventions to treat renal colic pain in acute stone episodes: Systematic review and meta-analysis. *Progrès en Urologie*. 2017 Oct;27(12):654–65.
12. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *The American journal of emergency medicine* [Internet]. 2018;36(4):699–706.
13. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de goodman

- e Gilman. 13^a ed. Porto Alegre: AMGH; 2019
14. Skolarikos A. Medical treatment of urinary stones. *Current Opinion in Urology*. 2018 Sep;28(5):403–7.
 15. Krocak T, Pace KT, Lee JY. Medical Expulsive Therapy: Worthwhile or Wishful Thinking. *Current Urology Reports*. 2017 Mar 1;18(4)
 16. Ludwig WW, Matlaga BR. Urinary Stone Disease. *Medical Clinics of North America*. 2018 Mar;102(2):265–77.
 17. Desai M, Sun Y, Buchholz N, Fuller A, Matsuda T, Matlaga B, et al. Treatment selection for urolithiasis: percutaneous nephrolithomy, ureteroscopy, shock wave lithotripsy, and active monitoring. *World Journal of Urology* 2017 Mar 16 [cited 2019 Oct 16];35(9):1395–9
 18. Kurkar A, Elderwy AA, Osman MM, Abdelkawi IF, Shalaby MM, Abdelhafez MF. Predictors of successful emergency shock wave lithotripsy for acute renal colic. *Urolithiasis*. 2022 Jun 3
 19. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *International Journal of Urology*. 2016 Aug 18;24(1):32–8.

ALTERAÇÕES E RISCOS CARDIOVASCULARES EM ATLETAS DE ALTA PERFORMANCE

CHANGES AND CARDIOVASCULAR RISKS IN HIGH PERFORMANCE ATHLETES

Miguel S. Duarte¹; José Roberto. B. Costa²

¹Acadêmico do Curso de Graduação do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Apesar dos benefícios citados pela atividade física regular favorecer à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas, atletas de alta performance sofrem alterações fisiológicas, especialmente no sistema cardiovascular, podendo estes apresentarem alguma doença cardiovascular. **Objetivos:** Verificar até que ponto a prática de atividade física pode ser considerada saudável. **Métodos:** Foi utilizada a metodologia de revisão bibliográfica narrativa, abrangendo estudos encontrados entre os anos de 2015 a 2022. **Resultados:** Tem sido observado que níveis muito elevados de exercício podem promover o aparecimento de anomalias cardíacas. **Conclusões:** Atletas de alta performance devem ter constante monitoramento e acompanhamento para verificação de sua adaptação cardiovascular mediante a atividade física de alta intensidade, a fim de verificar quaisquer efeitos adversos que possam se desenvolver, uma vez que atividade de altas intensidade provocam um considerável aumento na frequência cardíaca que pode ser nociva ao sistema cardiovascular. Também não há consenso de maior número ou propensão de ataque cardíaco em atletas de alta performance, todavia, há o consenso que indivíduos que praticam atividades físicas possuem menor risco de serem acometidos por um ataque cardíaco. Embora se possa ter registros de atletas de alta performance na literatura que desenvolveram alguma implicação cardíaca, não foi encontrado um padrão para tal.

Descritores: Alta performance; Risco Cardiovascular; Exercício de alta intensidade, Anomalias cardíacas.

ABSTRACT

Introduction: Despite the benefits cited by regular physical activity bringing benefits to health, both in primary prevention and in the treatment of chronic cardiovascular diseases, high-performance athletes undergo physiological changes, especially in the cardiovascular system, and they may be diagnosed with some cardiovascular disease. **Aims:** Check to what extent the practice of physical activity can be considered healthy. **Methods:** The narrative bibliographic review methodology was used, covering studies found between the years 2015 to 2022. **Results:** It has been observed that very high levels of exercise can promote the appearance of cardiac anomalies. **Conclusions:** High-performance athletes must have constant monitoring and follow-up to verify

their cardiovascular adaptation through high-intensity physical activity, which can monitor any side effects that develop through practice, since high-intensity activity causes a considerable increase in heart rate. There is also no consensus on a greater number or propensity for heart attacks in high-performance athletes, however, there is consensus that individuals who practice physical activities have a lower risk of being affected by a heart attack. Although there may be records of high-performance athletes in the literature who developed some cardiac implication, no pattern was found for this.

Keywords: High performance; Cardiovascular risk; High intensity exercise; Cardiac anomalies.

INTRODUÇÃO

A atividade física regular traz benefícios à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas. Embora quase todos os estudos epidemiológicos tenham demonstrado os benefícios cardiovasculares da atividade física regular, a sua prática de alta intensidade causa alterações cardíacas agudas e remodelação crônica do coração do atleta, cujo significado clínico permanece incerto.¹⁻³

O coração do atleta é uma adaptação fisiológica ao treinamento físico de longo prazo e consiste em alterações morfológicas cardíacas, incluindo aumento do diâmetro diastólico dos ventrículos, aumento da espessura da parede e da massa do ventrículo esquerdo com função sistólica e diastólica preservadas, e aumento do volume do átrio esquerdo. Além disso, adaptação à atividade física regular também inclui alterações no sistema autônomo da função cardiovascular.^{1,2}

Por outro lado, algumas alterações, como a remodelação cardíaca gerada no atleta por seu treinamento intenso sistemático é frequentemente associada a alterações eletrocardiográficas.⁴

Algumas dessas alterações eletrocardiográficas são comuns em atletas de alta intensidade ou alto rendimento—e com características semelhantes às observadas em idosos ou pacientes com doenças cardiovasculares. Dentre essas é incluída a bradicardia sinusal e o bloqueio AV. Normalmente, essas alterações, desde que sejam assintomáticas ou não produzam pausas superiores a 4 segundos, não necessitam de cuidados ou atenção especial.^{2,5,6}

Por fim verifica-se que a exacerbação sustentada da sobrecarga hemodinâmica causada pelo treinamento prolongado leva à hipertrofia cardíaca que é reversível com a interrupção do treinamento físico.¹

A escolha desse tema se deu pelo fato de que apesar dos benefícios citados pela atividade física regular trazer benefícios à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas, atletas de alta performance sofrem alterações fisiológicas, especialmente no sistema cardiovascular, podendo evoluir com mau prognóstico, apesar dos crescentes avanços no diagnóstico.

Neste sentido, esta pesquisa buscará responder até que intensidade pode-se realizar atividades físicas de modo a não causar danos ao sistema cardiovascular.

OBJETIVOS

Primário:

Verificar até que ponto a prática de atividade física pode ser considerada saudável.

Secundários:

Identificar as modificações e ameaças que o exercício intenso provoca na saúde de um atleta de alta performance analisando em que condição este se torna nocivo à saúde.

MÉTODOS

A metodologia que foi adotada na formulação do trabalho foi baseada em pesquisas de literaturas, através de consultas a artigos publicados na internet nos bancos PubMed, Lilacs e Scielo. Foram utilizadas referências entre os anos de 2015 e 2022, onde utilizou-se as seguintes palavras-chave: “Alta performance”; “Risco Cardiovascular”; “Exercício de alta intensidade”; “Anomalias cardíacas”.

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, averiguando se a obra em questão possui relação e contribuições à abordagem da pesquisa. Também foi realizada leitura seletiva, objetivando realizar uma análise aprofundada da consistência do conteúdo a ser explorado e utilizado nesse estudo. Por fim, foram feitos registros dos dados utilizados a partir do nome do autor e ano da publicação da obra em questão para sua citação.

Também, foi realizada uma leitura analítica de todo o material, tendo por elevado a ciência de ordená-lo e sumarizar as informações pesquisadas e elaboradas. Neste processo, foram analisadas as informações que possibilitassem obter a resposta do problema de pesquisa, citadas nos objetivos gerais e específicos.

RESULTADOS

Assim como o exercício fortalece outros músculos do corpo, ele ajuda o músculo cardíaco a se tornar mais eficiente e mais capaz para bombear sangue por todo o corpo. Isso significa que o coração empurra mais sangue a cada batimento, permitindo que ele bata mais devagar e mantenha sua pressão sanguínea sob controle.⁷

Quando o indivíduo se exercita regularmente, o tecido do corpo, incluindo o coração, faz um trabalho melhor ao extrair oxigênio do sangue. Isso permite que o coração trabalhe melhor sob estresse e evita dificuldade durante atividades de alta intensidade.⁷

A atividade física também permite um melhor fluxo sanguíneo nos pequenos vasos sanguíneos ao redor do coração. Entupimentos nessas artérias podem levar a ataques cardíacos. Também há evidências de que o exercício ajuda o corpo a criar mais ramos e conexões entre esses vasos sanguíneos; portanto, existem outras rotas para o seu sangue viajar se o caminho usual for bloqueado por artérias estreitas ou depósitos de gordura.⁸

O exercício também aumenta os níveis de colesterol HDL, o colesterol “bom” que reduz o risco de doença cardíaca, eliminando o LDL que obstrui as artérias ou o colesterol “ruim” do

sistema.⁹ Além de diminuir o risco de doenças cardíacas, exercitar-se⁷:

- Mantém o peso baixo;
- Melhora o humor;
- Reduz o risco de alguns tipos de câncer;
- Melhora o equilíbrio;
- Reduz o risco de osteoporose aumentando a massa óssea;
- Proporciona mais energia;
- Ajuda a dormir melhor.

A aceleração do ritmo cardíaco é geralmente proporcional à intensidade do esforço. O débito cardíaco em repouso situa-se entre 4 e 6 litros/minuto. Pode ser multiplicado por 6 e até mais, com esforço. A consequência desse aumento necessário leva o coração a reagir de duas maneiras:⁸

- Aumento ou adaptação do volume sistólico: esse volume é representado pelo sangue ejetado pelo coração a cada contração (sístole);
- O coração deve, portanto, responder às demandas de treinamento aumentando sua frequência.

No primeiro caso, são as câmaras cardíacas que permitem essa circulação do sangue. Há duas possibilidades de adaptação: ou tornam-se cada vez mais volumosos, ou contraem-se melhor. Outros mecanismos entram em jogo a partir de adaptações mais complexas que serão estimuladas pela prática regular de treinamento. Essa adaptação à necessidade de aumentar o volume de ejeção sistólica leva à hipertrofia cardíaca ou, mais geralmente, à cardiomegalia em atletas.⁷

Já no segundo caso, é chamado de taquicardia de estresse. No entanto, a frequência cardíaca também responde a uma segunda adaptação de origem simpática e lentamente faz com que o coração diminua seu ritmo básico. Isso é chamado de bradicardia do esportista. Em resumo, o coração de um atleta é mais lento (< 60 batimentos por minuto) e maior que o normal.⁸

Tem sido observado que níveis muito elevados de exercício podem promover o aparecimento de três anomalias cardíacas principais, nomeadamente fibrilação auricular, calcificação das artérias coronárias e fibrose do miocárdio. O aumento do risco de fibrilação atrial em atletas seniores é um fenômeno muito bem documentado, mas este distúrbio elétrico não parece desempenhar um papel importante no fenômeno da morte súbita em pessoas saudáveis.⁷

A calcificação das artérias coronárias e a fibrose miocárdica, entretanto, merecem atenção especial devido à potencial contribuição dessas anormalidades para as duas principais causas de morte súbita cardíaca, ou seja, isquemia cardíaca (bloqueio do suprimento sanguíneo) e arritmias ventriculares (desregulação dos sinais que permitem a contração ordenada do coração).⁹

DISCUSSÃO

O sistema cardiovascular

Em repouso, o coração bombeia 7.000 litros de sangue por dia, boa parte dos quais é destinada à irrigação do próprio coração: as artérias coronárias fornecem ao músculo cardíaco (miocárdio) sangue rico em oxigênio e nutrientes.¹⁰ Em repouso, esse músculo utiliza até 70% do oxigênio transportado pelo sangue. Durante um esforço, as necessidades de oxigênio do coração aumentam, mas proporcionalmente muito menos que as dos músculos responsáveis pelos movimentos.¹¹

Os vasos sanguíneos são divididos em artérias e arteríolas (que levam o sangue aos órgãos) e veias e vênulas (que o trazem de volta ao coração). Dentro dos órgãos, os vasos se ramificam em capilares, todos pequenos vasos com o diâmetro de um fio de cabelo.¹¹

O coração tem a capacidade de se contrair por conta própria, sem a intervenção do cérebro, pois contém um centro nervoso autônomo, o nodo sinusal, que lhe impõe um ritmo (a frequência cardíaca). No entanto, sofre a influência de fatores externos que irão modular a sua atividade. O sistema nervoso pode acelerá-lo ou desacelerá-lo dependendo das necessidades, por exemplo, durante um esforço. Também é sensível a certas substâncias químicas produzidas pelo corpo (por exemplo, adrenalina) ou ingeridas (por exemplo, cafeína).¹¹

A frequência cardíaca em repouso é geralmente entre 60 e 80 batimentos por minuto. Esse valor é determinado pela herança genética (hereditariedade) e pela condição física: o treinamento esportivo bem conduzido tende a reduzir a frequência cardíaca em repouso.¹¹

O diâmetro das artérias, arteríolas e capilares muda de acordo com as necessidades do corpo. Por exemplo, quando as necessidades de oxigênio de um órgão aumentam, os vasos se dilatam para permitir um melhor suprimento de sangue. Da mesma forma, esta adaptação do diâmetro dos vasos sanguíneos permite limitar o aumento da temperatura corporal: durante o exercício, os vasos da pele dilatam-se, permitindo a evacuação do calor produzido pelos músculos. Por outro lado, no tempo frio, esses vasos se contraem para limitar a perda de calor da pele.^{10, 12}

Exercício físico e sua importância

O exercício físico é a realização de alguma atividade para desenvolver ou manter a aptidão física e a saúde geral. Muitas vezes, é direcionado também para o aprimoramento da habilidade ou habilidade atlética. O exercício físico frequente e regular é um componente importante na prevenção de algumas doenças, como doenças cardíacas, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade.¹³

Os exercícios são geralmente agrupados em três tipos, dependendo do efeito geral que exercem sobre o corpo humano: exercícios de flexibilidade, como alongamento, melhoram a amplitude de movimento dos músculos e articulações; exercícios aeróbicos, como caminhada e corrida, têm como objetivo aumentar a resistência cardiovascular; e exercícios anaeróbicos, como musculação, treinamento funcional ou corrida, aumentam a força muscular de curto prazo.¹²

Os efeitos dos exercícios sobre a saúde, tanto na prevenção primária quanto na secundária, estão se tornando cada vez mais conhecidos. Grande parte da sociedade atual não tem sido capaz de incorporar amplamente a prática de exercícios à rotina diária, com uma diminuição progressiva

da quantidade de tempo dedicada ao exercício. Também há uma tendência ao abuso de alimentos hipercalóricos, enquanto a quantidade de tempo dedicado a atividades sedentárias, como assistir TV ou usar computadores pessoais, está aumentando.¹⁴

O exercício físico regular causa, a médio ou longo prazo, uma série de adaptações em diversos sistemas (musculoesquelético, cardiovascular, respiratório e metabólico).. O exercício tem um impacto favorável na prevenção do desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiência respiratória crônica, doença renal crônica, deficiência cognitiva e alguns tipos de câncer, entre outros.^{12,13}

Existe uma distinção entre exercício e atividade física. A atividade física é o movimento que necessita de energia e é realizado pelos músculos esqueléticos. Em outras palavras, qualquer movimento possível é atividade física.¹⁴

No entanto, o exercício é uma atividade planejada, sistemática, repetida e intencional que visa melhorar ou manter a aptidão física. A subcategoria de atividade física que consiste em exercício. Há evidências substanciais na literatura científica de que todo exercício físico contribui favoravelmente para a saúde e a felicidade em geral. O exercício também melhora a aptidão física, que é composta por cinco componentes distintos:¹³

- Composição do corpo.
- Aptidão cardiorrespiratória;
- Aptidão de resistência muscular;
- Aptidão de força muscular;
- Flexibilidade.

A amplitude de movimento é um componente essencial do exercício para melhorar ou preservar a função articular. O exercício não apenas promove a saúde física, mas também melhora o bem-estar mental.¹²

Adaptação do coração ao exercício

A prática de um esporte ou exercício muscular, seja ele qual for, envolve uma adaptação cardiovascular ao esforço. O coração é um músculo como os demais, reage de acordo com a solicitação do treinamento modificando sua morfologia e seu ritmo, podendo aumentar de volume e diminuir sua frequência cardíaca. Essa hipertrofia do músculo cardíaco há muito é reconhecida em atletas.¹⁰

Trata-se, portanto, em um atleta saudável, de um aumento do tamanho do coração decorrente de adaptações fisiológicas ao esforço. Quando uma pessoa começa a se exercitar, seu sistema cardiovascular se adapta no curto prazo (o esforço resulta em reações imediatas) e no longo prazo (as mudanças duradouras aparecem gradualmente).¹⁵

Adaptação de curto prazo do coração durante o exercício

Mesmo antes do início do exercício físico, a frequência cardíaca pode aumentar ligeiramente. Essa aceleração antecipada se deve à tensão nervosa do atleta. Após o início do exercício, a frequência cardíaca aumenta rapidamente e depois se estabiliza no nível exigido pelo exercício. Essa aceleração do coração é causada pela estimulação nervosa e por hormônios como a adrenalina, secretados pelas glândulas acima dos rins (as supra renais).¹⁶

O aumento da frequência cardíaca aumenta o fluxo sanguíneo para os músculos e, assim, permite um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes. Este fenômeno é acompanhado por um aumento na potência de cada contração cardíaca. O débito cardíaco pode assim ser multiplicado por um fator de quatro a seis, de 5 a 22 litros por minuto em uma pessoa mal treinada.¹⁰

No final do exercício, a frequência cardíaca diminui em duas etapas: rapidamente (em alguns segundos ou minutos) e depois mais lentamente (em uma ou duas horas) para retornar ao valor de repouso.¹⁵

Adaptação a longo prazo do coração com o esporte

Esta adaptação diz respeito principalmente a atletas de bom nível. Com a prática regular, o músculo cardíaco se desenvolve (o tamanho do coração aumenta), suas contrações são mais poderosas e ele usa a energia com mais eficiência. Essas adaptações têm duas consequências. Em repouso, a frequência cardíaca diminui: é de 50 a 60 batimentos por minuto, ou mesmo abaixo de 40 batimentos por minuto para alguns ciclistas ou maratonistas de alto nível.¹⁵

Durante o exercício, o fluxo sanguíneo máximo aumenta muito mais do que em uma pessoa com nível inferior, permitindo um desempenho muito superior. Em frequências cardíacas máximas próximas, o coração de um atleta de ponta bombeará muito mais sangue: até 36 litros por minuto, em comparação com 22 litros por minuto para uma pessoa mal treinada. Este alto fluxo permite um trabalho muscular mais intenso.^{10,15}

Adaptação de curto prazo dos vasos sanguíneos durante os esportes

Assim que o atleta aquece, o aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes dos músculos faz com que as arteríolas e capilares que os irrigam se dilatam. Para garantir a redistribuição do sangue para os músculos, os vasos dos órgãos em repouso (intestinais, rins, etc.) se contraem e o fluxo sanguíneo nesses órgãos pode diminuir pela metade ou mais.^{15,16}

Depois de alguns minutos, ocorrem adaptações: a pele, que regula a temperatura do corpo por meio da transpiração, vê suas arteríolas se dilatarem. As arteríolas dos músculos que não participam, ou pouco, do esforço se contraem. Tudo contribui para otimizar a oxigenação das partes do corpo que mais precisam. O fluxo sanguíneo no músculo cardíaco é multiplicado por quatro, o dos músculos dos braços e pernas por 32.¹⁰

O sangue também tem a capacidade de se adaptar ao estresse. Em repouso, a hemoglobina (o pigmento vermelho do sangue) libera apenas um terço do oxigênio que carrega. Durante o exercício, essa liberação de oxigênio é bastante aumentada.¹¹

Graças à adaptação do coração, vasos e sangue, a quantidade de oxigênio disponível para os músculos durante o exercício pode chegar a 60 vezes seu valor em repouso.¹⁵

Adaptação a longo prazo dos vasos sanguíneos durante os esportes

Com atividade física regular, os músculos tornam-se ricos em capilares, tanto porque os músculos estão crescendo, mas também porque muitos capilares até então não utilizados são mobilizados para melhorar a capacidade de suprimento de sangue. As arteríolas também podem crescer e se ramificar. O desenvolvimento da rede sanguínea também é observado nos pulmões, no coração e na pele.¹⁰

Esses novos vasos aumentam o volume total do sistema circulatório. Como resultado, o

corpo deve compensar esse maior volume aumentando o volume de sangue que os preenche. Em atletas de alto nível, o volume de sangue pode aumentar de um a dois litros.¹⁶

Testes a serem realizados para o coração de um atleta de alta performance

Alguns testes podem ser realizados periodicamente para acompanhar a adaptação cardiovascular do atleta à atividade em questão, sendo eles: Monitoramento clínico, Eletrocardiograma em repouso, Ecocardiografia e VO2Max.^{17,18,19}

No caso do monitoramento clínico, a ausculta permite ao médico “ouvir” os sons cardíacos e descartar quaisquer sopros cardíacos. Ele aproveitará para verificar a presença de pulsos periféricos e verificar a pressão arterial de repouso em ambos os braços.¹⁷

O eletrocardiograma em repouso não é sistematicamente solicitado para emissão de nenhuma contraindicação à prática esportiva.¹⁸ No entanto, é fortemente recomendado na prática de um esporte intensivo em crianças e adultos. Este eletrocardiograma de repouso permitirá controlar a frequência cardíaca como a bradicardia em atletas, mas também verificar a boa contratilidade e excitabilidade do coração.¹⁹

Já a ecocardiografia é obrigatória nos atletas da lista. No entanto, são recomendados em caso de dúvida ou prática desportiva intensiva. Este é um exame de eleição na cardiologia desportiva, de forma a ver melhor o tamanho das cavidades, a espessura destas e analisar com maior precisão o fluxo ou refluxo. Este exame pode ser sensibilizado por técnicas de esforço ou baseado em imagens em caso de problemas particulares. Outras explorações podem ser realizadas, mas enquadram-se no âmbito de uma área da cardiologia intervencionista.^{17,18}

Por fim, o VO2Max trata-se de um teste específico que visa mais a adaptação ao esforço para controlar ou aconselhar o treino.^{18,19}

Recuperação ativa após o esporte

Ao final do treino ou do evento, o melhor é parar gradativamente. Para uma melhor recuperação das funções vitais solicitadas pela atividade física (circulação, respiração, locomoção, etc.), é necessário realizar exercícios físicos de baixa intensidade: isso é chamado de recuperação ativa.²⁰

Consiste em fazer, depois do treino ou da prova, uma série de exercícios como jogging, natação, ciclismo, etc. em ritmo moderado.²¹ Por exemplo, para um nadador de 1500 metros que acabou de terminar sua prova, essa recuperação pode consistir em percorrer outros 500 metros em ritmo lento. A eliminação do ácido láctico é assim feita mais rapidamente.²¹

Idealmente, a recuperação ativa deve ser seguida de exercícios de alongamento. Sua duração deve ser longa o suficiente para relaxar os músculos e lavá-los das substâncias tóxicas produzidas pelo exercício, mas não muito para não retardar a reconstituição das reservas energéticas.

^{20,21,22}

Após o esforço, é necessário reconstituir as suas reservas energéticas e hídricas, e reparar as fibras musculares lesadas. Beber bebidas hipo ou isotônicas contendo açúcares e minerais, ou mesmo um pouco de proteína, dentro de duas horas é uma maneira eficaz de fazer isso. Depois disso, alimentos sólidos ricos em carboidratos (frutas secas, biscoitos, barras de granola etc.) podem ser consumidos a cada meia hora por duas a seis horas, enquanto continua a hidratar. O sono também

é fator fundamental para a recuperação física e mental e não deve ser negligenciado.²⁰

Efeito deletério em um coração de atleta saudável

Os efeitos deletérios da prática esportiva muito intensa em caso de cardiopatia subjacente são conhecidos há muito tempo. Mas recentemente, vários estudos levantaram o medo de que uma atividade esportiva muito intensa pudesse ser a causa de um efeito deletério mesmo em um indivíduo com coração saudável.^{22,23}

De fato, muitos estudos mostraram que o exercício prolongado leva a um aumento de biomarcadores cardíacos (troponina e peptídeos natriuréticos) e disfunção miocárdica transitória ultrassonográfica. Além disso, o risco de FA, calcificações coronárias e fibrose miocárdica parece ser maior em atletas veteranos.^{24,25}

Todos esses estudos sugerem que a prática esportiva de alta intensidade com grandes volumes pode criar um substrato para doenças cardiovasculares e potencialmente reduzir ou mesmo anular os efeitos benéficos da prática esportiva menos intensa.^{22,23,24,25}

As alterações do ECG são mais comuns em atletas de resistência. Arritmias sinusais e bradicardia sinusal são muito comuns e podem ser de até 30 batimentos por minuto no ECG de longa duração, e raramente menos (geralmente à noite).^{23,25} Em contraste com o bloqueio atrioventricular de primeiro grau assintomático ou bloqueio atrioventricular de segundo grau, tipo Mobitz I, que desaparece com esforço, bloqueio atrioventricular de segundo grau, tipo Mobitz II ou bloqueio atrioventricular de terceiro grau não são típicos de atletas e precisam para ser melhor esclarecidos.^{23,25}

Extrassístoles ventriculares e supraventriculares isoladas também ocorrem em atletas e não são significativas em atletas assintomáticos. As arritmias que aumentam sob estresse também precisam ser esclarecidas, enquanto as extrassístoles em atletas muito bradicárdicos geralmente desaparecem sob estresse com o aumento da atividade simpática. Em caso de dúvida, um ECG de longo prazo (se possível incluindo exercícios) deve ser realizado para descartar arritmias relevantes.²⁴

A fibrilação atrial é mais comum em atletas de resistência de meia-idade e mais velhos com um longo histórico de treinamento do que em pessoas inativas da mesma idade (23% versus 12,5% em pessoas mais velhas).²² Os mecanismos fisiopatológicos discutidos são regulação autônoma alterada relacionada ao treinamento, com aumento da reação vagal noturna, estimulação simpática reduzida e remodelamento atrial. A fibrilação atrial não ocorre com frequência em atletas de resistência mais jovens de 20 a 30 anos.²⁵ Por outro lado, o treinamento moderado de resistência, realizado como parte da atividade física preventiva, pode reduzir o risco de fibrilação atrial mesmo na velhice.^{22,23}

Alterações nos complexos ventriculares ou a regressão da excitação também ocorrem frequentemente em atletas e são principalmente fisiológicas. O bloqueio incompleto do ramo direito está presente em cerca de 35 a 50% dos atletas, novamente com mais frequência em atletas de resistência. Um bloqueio completo de ramo direito ou esquerdo, por outro lado, não é relacionado ao esporte e, portanto, precisa ser esclarecido. Tensões de QRS elevadas isoladas não podem ser usadas para diagnóstico como um índice de hipertrofia em atletas.²⁴

A intensidade envolvida

A intensidade do esforço parece estar mais envolvida do que sua duração no aparecimento da fadiga cardíaca. Alterações hemodinâmicas e biológicas, com características e cinética de recuperação variáveis, já foram relatadas após uma meia maratona, uma hora de corrida sustentada em esteira e mesmo após uma partida de basquete.²²

Durante um esforço prolongado de intensidade constante, a frequência cardíaca aumenta gradualmente. Esse drift se deve a uma queda no volume de ejeção sistólica, explicada pela desidratação e por uma menor resposta do miocárdio à estimulação catecolérgica. Essa taquicardia aumenta o trabalho cardíaco e, portanto, o consumo de oxigênio pelo miocárdio.⁸

Durante exercícios prolongados, o volume sistólico e as resistências periféricas totais, portanto, as pressões arteriais sistólica e diastólica, são reduzidos, enquanto a frequência cardíaca permanece elevada em relação ao valor pré-exercício por várias horas. Uma menor resposta do miocárdio e dos vasos à estimulação catecolérgica explica em grande parte essas observações.⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Está comprovado que a prática regular de uma atividade física e moderada é sempre benéfica para a saúde. Nenhum estudo mostrou que a prática da competição traz um benefício adicional. Por outro lado, nenhum dado científico comprovou formalmente que a prática esportiva muito intensa é prejudicial para um sujeito saudável em qualquer idade.

Além disso, é de consenso na literatura que atletas de alta performance devem ter constante monitoramento e acompanhamento para verificação de sua adaptação cardiovascular mediante a atividade física de alta intensidade, o que poderá monitorar quaisquer efeitos colaterais que se desenvolva mediante a prática, uma vez que atividade de altas intensidade provocam um considerável aumento na frequência cardíaca.

Também não há consenso de maior número ou propensão de ataque cardíaco em atletas de alta performance, todavia, há o consenso que indivíduos que praticam atividades físicas possuem menor risco de serem acometidos por um ataque cardíaco. Embora possa se ter registros de atletas de alta performance na literatura que desenvolveram alguma implicação cardíaca, não foi encontrado um padrão para tal.

Por fim, visto que este estudo não esgota o tema em questão, sugere-se a realização de um novo estudo, futuramente, onde seja possível realizar um estudo de caso, onde um grupo de atletas de alta performance possam ser avaliados e monitorados, a fim de avaliar sua adaptação cardíaca e possíveis efeitos adversos advindos, principalmente na prática de seu esporte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia TG, Nabil G. Exercícios físicos de alta intensidade: risco cardiovascular/ High intensity exercise: cardiovascular risk. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):61-65.
2. Carlos CH Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):78-79.
3. José JF , Lucas MN Rev Bras Med Esporte – Vol. 28, No 6 – Nov/Dec, 2022.

4. ROBERTO M. PEIDRO , GRACIELA B. BRIÓN ensayos (Essais, 1580,1588, 1595, póstumos). De los embusteros. Libro I, IX, p 27.Traducción de Juan G. de Luaces. Buenos Aires: Hyspamérica, 1984.
5. Dartagnan PD Rev Bras Med Esporte – Vol. 24, No 4 – Jul/Ago, 2018.
6. Carlos CH Rev Bras Med Esporte – Vol. 27, No 8, 2021.
7. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. Compr Physiol. 2015 Dec 15;6(1):1-32.
8. Nunes GF. Morte súbita em atletas: como evitá-la? / Sudden death in athletes: how to avoid it? Journal of Cardiac Arrhythmias, 2017;30(3):97.
9. Farah BQ. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. Arq. Bras. Cardiol. 2020;115(1).
10. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. Cell Metab. 2017 May 2;25(5):1012-26.
11. Zgierski-Johnston CM, Dean D. Mechanobiology of the cardiovascular system. Prog Biophys Mol Biol. 2021 Jan;159:1-2.
12. Gomes MJ; Pagan LU; Okoshi, MP. Tratamento Não Medicamentoso das Doenças Cardiovasculares. Importância do Exercício Físico. Arq. Bras. Cardiol. 2019;113(1).
13. Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, Wasfy MM, et al. Exercise-Induced Cardiovascular Adaptations and Approach to Exercise and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021 Oct 5;78(14):1453-70.
14. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. Nutrients. 2019 Jul 19;11(7):1652.
15. Conti V, Migliorini F, Pilone M, Barriopedro MI, Ramos-Álvarez JJ, Montero FJC, Maffulli N. Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. Sci Rep. 2021 Nov 18;11(1):22532.
16. Perrone MA, Volterrani M, Manzi V, Barchiesi F, Iellamo F. Heart rate variability modifications in response to different types of exercise training in athletes. J Sports Med Phys Fitness. 2021 Oct;61(10):1411-5.
17. Meireles R. Coração do atleta: especificidades e problemas relacionados. Revista Resgates, p. 173.
18. Nakamura F. Monitoramento do treinamento em atletas: cargas internas e variabilidade da frequência cardíaca. In: Boullosa D, Lara L, Athayde P. Treinamento esportivo: um olhar multidisciplinar. Edufrn. Natal, 2020, p.11.
19. Almeida SLAC, Barroso AC, Ferreira FMR, Ireno GM, Alves GMTL, Rodrigues IO, et al. Fibrilação atrial em atletas Atrial fibrillation in athletes. Brazilian Journal of Development. 2021;7(7):66285-301.
20. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. J Appl Physiol (1985). 2017 Apr 1;122(4):925-32.
21. Melo ES, Simim MAM, CoutoMT. Métodos Utilizados como Recuperação para Manutenção da Saúde e Desempenho em Atletas Profissionais de Futebol. Rev Bras Cienc

- Saúde. 2016;1(1):39-44.
22. 22.Canevazzi GJ, Almeida FS, Carmo AB, Badessa MPSG, Braga PGS, Sobral MLP. Calcificação na artéria coronária em atletas de endurance: uma revisão narrativa. Revista De Medicina. 2022;101(3): e-191536.
23. 23.Malhotra A, Sharma S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. Eur Cardiol. 2017 Dec;12(2):80-82.
24. 24.Lie ØH, Klaboe LG, Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Grimsmo J, Bosse G, et al. Cardiac Phenotypes and Markers of Adverse Outcome in Elite Athletes With Ventricular Arrhythmias. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Jan;14(1):148-58.
25. 25.Li P, Zhang Y, Li L, Chen Y, Li Z, Liu S, Hua S. Assessment of left ventricular systolic function by non-invasive pressure-strain loop area in young male strength athletes. Cardiovasc Ultrasound. 2020 Nov 13;18(1):45.

ALTERAÇÕES E RISCOS CARDIOVASCULARES EM ATLETAS DE ALTA PERFORMANCE

CHANGES AND CARDIOVASCULAR RISKS IN HIGH PERFORMANCE ATHLETES

Miguel S. Duarte¹; José Roberto. B. Costa²

¹Acadêmico do Curso de Graduação do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Apesar dos benefícios citados pela atividade física regular favorecer à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas, atletas de alta performance sofrem alterações fisiológicas, especialmente no sistema cardiovascular, podendo estes apresentarem alguma doença cardiovascular. **Objetivos:** Verificar até que ponto a prática de atividade física pode ser considerada saudável. **Métodos:** Foi utilizada a metodologia de revisão bibliográfica narrativa, abrangendo estudos encontrados entre os anos de 2015 a 2022. **Resultados:** Tem sido observado que níveis muito elevados de exercício podem promover o aparecimento de anomalias cardíacas. **Conclusões:** Atletas de alta performance devem ter constante monitoramento e acompanhamento para verificação de sua adaptação cardiovascular mediante a atividade física de alta intensidade, a fim de verificar quaisquer efeitos adversos que possam se desenvolver, uma vez que atividade de altas intensidade provocam um considerável aumento na frequência cardíaca que pode ser nociva ao sistema cardiovascular. Também não há consenso de maior número ou propensão de ataque cardíaco em atletas de alta performance, todavia, há o consenso que indivíduos que praticam atividades físicas possuem menor risco de serem acometidos por um ataque cardíaco. Embora se possa ter registros de atletas de alta performance na literatura que desenvolveram alguma implicação cardíaca, não foi encontrado um padrão para tal.

Descritores: Alta performance; Risco Cardiovascular; Exercício de alta intensidade, Anomalias cardíacas.

ABSTRACT

Introduction: Despite the benefits cited by regular physical activity bringing benefits to health, both in primary prevention and in the treatment of chronic cardiovascular diseases, high-performance athletes undergo physiological changes, especially in the cardiovascular system, and they may be diagnosed with some cardiovascular disease. **Aims:** Check to what extent the practice of physical activity can be considered healthy. **Methods:** The narrative bibliographic review methodology was used, covering studies found between the years 2015 to 2022. **Results:** It has been observed that very high levels of exercise can promote the appearance of cardiac anomalies. **Conclusions:** High-performance athletes must have constant monitoring and follow-up to verify

their cardiovascular adaptation through high-intensity physical activity, which can monitor any side effects that develop through practice, since high-intensity activity causes a considerable increase in heart rate. There is also no consensus on a greater number or propensity for heart attacks in high-performance athletes, however, there is consensus that individuals who practice physical activities have a lower risk of being affected by a heart attack. Although there may be records of high-performance athletes in the literature who developed some cardiac implication, no pattern was found for this.

Keywords: High performance; Cardiovascular risk; High intensity exercise; Cardiac anomalies.

INTRODUÇÃO

A atividade física regular traz benefícios à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas. Embora quase todos os estudos epidemiológicos tenham demonstrado os benefícios cardiovasculares da atividade física regular, a sua prática de alta intensidade causa alterações cardíacas agudas e remodelação crônica do coração do atleta, cujo significado clínico permanece incerto.¹⁻³

O coração do atleta é uma adaptação fisiológica ao treinamento físico de longo prazo e consiste em alterações morfológicas cardíacas, incluindo aumento do diâmetro diastólico dos ventrículos, aumento da espessura da parede e da massa do ventrículo esquerdo com função sistólica e diastólica preservadas, e aumento do volume do átrio esquerdo. Além disso, adaptação à atividade física regular também inclui alterações no sistema autônomo da função cardiovascular.^{1,2}

Por outro lado, algumas alterações, como a remodelação cardíaca gerada no atleta por seu treinamento intenso sistemático é frequentemente associada a alterações eletrocardiográficas.⁴

Algumas dessas alterações eletrocardiográficas são comuns em atletas de alta intensidade ou alto rendimento—e com características semelhantes às observadas em idosos ou pacientes com doenças cardiovasculares. Dentre essas é incluída a bradicardia sinusal e o bloqueio AV. Normalmente, essas alterações, desde que sejam assintomáticas ou não produzam pausas superiores a 4 segundos, não necessitam de cuidados ou atenção especial.^{2,5,6}

Por fim verifica-se que a exacerbação sustentada da sobrecarga hemodinâmica causada pelo treinamento prolongado leva à hipertrofia cardíaca que é reversível com a interrupção do treinamento físico.¹

A escolha desse tema se deu pelo fato de que apesar dos benefícios citados pela atividade física regular trazer benefícios à saúde, tanto na prevenção primária quanto no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas, atletas de alta performance sofrem alterações fisiológicas, especialmente no sistema cardiovascular, podendo evoluir com mau prognóstico, apesar dos crescentes avanços no diagnóstico.

Neste sentido, esta pesquisa buscará responder até que intensidade pode-se realizar atividades físicas de modo a não causar danos ao sistema cardiovascular.

OBJETIVOS

Primário:

Verificar até que ponto a prática de atividade física pode ser considerada saudável.

Secundários:

Identificar as modificações e ameaças que o exercício intenso provoca na saúde de um atleta de alta performance analisando em que condição este se torna nocivo à saúde.

MÉTODOS

A metodologia que foi adotada na formulação do trabalho foi baseada em pesquisas de literaturas, através de consultas a artigos publicados na internet nos bancos PubMed, Lilacs e Scielo. Foram utilizadas referências entre os anos de 2015 e 2022, onde utilizou-se as seguintes palavras-chave: “Alta performance”; “Risco Cardiovascular”; “Exercício de alta intensidade”; “Anomalias cardíacas”.

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, averiguando se a obra em questão possui relação e contribuições à abordagem da pesquisa. Também foi realizada leitura seletiva, objetivando realizar uma análise aprofundada da consistência do conteúdo a ser explorado e utilizado nesse estudo. Por fim, foram feitos registros dos dados utilizados a partir do nome do autor e ano da publicação da obra em questão para sua citação.

Também, foi realizada uma leitura analítica de todo o material, tendo por elevado a ciência de ordená-lo e sumarizar as informações pesquisadas e elaboradas. Neste processo, foram analisadas as informações que possibilitassem obter a resposta do problema de pesquisa, citadas nos objetivos gerais e específicos.

RESULTADOS

Assim como o exercício fortalece outros músculos do corpo, ele ajuda o músculo cardíaco a se tornar mais eficiente e mais capaz para bombear sangue por todo o corpo. Isso significa que o coração empurra mais sangue a cada batimento, permitindo que ele bata mais devagar e mantenha sua pressão sanguínea sob controle.⁷

Quando o indivíduo se exercita regularmente, o tecido do corpo, incluindo o coração, faz um trabalho melhor ao extrair oxigênio do sangue. Isso permite que o coração trabalhe melhor sob estresse e evita dificuldade durante atividades de alta intensidade.⁷

A atividade física também permite um melhor fluxo sanguíneo nos pequenos vasos sanguíneos ao redor do coração. Entupimentos nessas artérias podem levar a ataques cardíacos. Também há evidências de que o exercício ajuda o corpo a criar mais ramos e conexões entre esses vasos sanguíneos; portanto, existem outras rotas para o seu sangue viajar se o caminho usual for bloqueado por artérias estreitas ou depósitos de gordura.⁸

O exercício também aumenta os níveis de colesterol HDL, o colesterol “bom” que reduz o risco de doença cardíaca, eliminando o LDL que obstrui as artérias ou o colesterol “ruim” do

sistema.⁹ Além de diminuir o risco de doenças cardíacas, exercitar-se⁷:

- Mantém o peso baixo;
- Melhora o humor;
- Reduz o risco de alguns tipos de câncer;
- Melhora o equilíbrio;
- Reduz o risco de osteoporose aumentando a massa óssea;
- Proporciona mais energia;
- Ajuda a dormir melhor.

A aceleração do ritmo cardíaco é geralmente proporcional à intensidade do esforço. O débito cardíaco em repouso situa-se entre 4 e 6 litros/minuto. Pode ser multiplicado por 6 e até mais, com esforço. A consequência desse aumento necessário leva o coração a reagir de duas maneiras:⁸

- Aumento ou adaptação do volume sistólico: esse volume é representado pelo sangue ejetado pelo coração a cada contração (sístole);
- O coração deve, portanto, responder às demandas de treinamento aumentando sua frequência.

No primeiro caso, são as câmaras cardíacas que permitem essa circulação do sangue. Há duas possibilidades de adaptação: ou tornam-se cada vez mais volumosos, ou contraem-se melhor. Outros mecanismos entram em jogo a partir de adaptações mais complexas que serão estimuladas pela prática regular de treinamento. Essa adaptação à necessidade de aumentar o volume de ejeção sistólica leva à hipertrofia cardíaca ou, mais geralmente, à cardiomegalia em atletas.⁷

Já no segundo caso, é chamado de taquicardia de estresse. No entanto, a frequência cardíaca também responde a uma segunda adaptação de origem simpática e lentamente faz com que o coração diminua seu ritmo básico. Isso é chamado de bradicardia do esportista. Em resumo, o coração de um atleta é mais lento (< 60 batimentos por minuto) e maior que o normal.⁸

Tem sido observado que níveis muito elevados de exercício podem promover o aparecimento de três anomalias cardíacas principais, nomeadamente fibrilação auricular, calcificação das artérias coronárias e fibrose do miocárdio. O aumento do risco de fibrilação atrial em atletas seniores é um fenômeno muito bem documentado, mas este distúrbio elétrico não parece desempenhar um papel importante no fenômeno da morte súbita em pessoas saudáveis.⁷

A calcificação das artérias coronárias e a fibrose miocárdica, entretanto, merecem atenção especial devido à potencial contribuição dessas anormalidades para as duas principais causas de morte súbita cardíaca, ou seja, isquemia cardíaca (bloqueio do suprimento sanguíneo) e arritmias ventriculares (desregulação dos sinais que permitem a contração ordenada do coração).⁹

DISCUSSÃO

O sistema cardiovascular

Em repouso, o coração bombeia 7.000 litros de sangue por dia, boa parte dos quais é destinada à irrigação do próprio coração: as artérias coronárias fornecem ao músculo cardíaco

(miocárdio) sangue rico em oxigênio e nutrientes.¹⁰ Em repouso, esse músculo utiliza até 70% do oxigênio transportado pelo sangue. Durante um esforço, as necessidades de oxigênio do coração aumentam, mas proporcionalmente muito menos que as dos músculos responsáveis pelos movimentos.¹¹

Os vasos sanguíneos são divididos em artérias e arteríolas (que levam o sangue aos órgãos) e veias e vênulas (que o trazem de volta ao coração). Dentro dos órgãos, os vasos se ramificam em capilares, todos pequenos vasos com o diâmetro de um fio de cabelo.¹¹

O coração tem a capacidade de se contrair por conta própria, sem a intervenção do cérebro, pois contém um centro nervoso autônomo, o nodo sinusal, que lhe impõe um ritmo (a frequência cardíaca). No entanto, sofre a influência de fatores externos que irão modular a sua atividade. O sistema nervoso pode acelerá-lo ou desacelerá-lo dependendo das necessidades, por exemplo, durante um esforço. Também é sensível a certas substâncias químicas produzidas pelo corpo (por exemplo, adrenalina) ou ingeridas (por exemplo, cafeína).¹¹

A frequência cardíaca em repouso é geralmente entre 60 e 80 batimentos por minuto. Esse valor é determinado pela herança genética (hereditariedade) e pela condição física: o treinamento esportivo bem conduzido tende a reduzir a frequência cardíaca em repouso.¹¹

O diâmetro das artérias, arteríolas e capilares muda de acordo com as necessidades do corpo. Por exemplo, quando as necessidades de oxigênio de um órgão aumentam, os vasos se dilatam para permitir um melhor suprimento de sangue. Da mesma forma, esta adaptação do diâmetro dos vasos sanguíneos permite limitar o aumento da temperatura corporal: durante o exercício, os vasos da pele dilatam-se, permitindo a evacuação do calor produzido pelos músculos. Por outro lado, no tempo frio, esses vasos se contraem para limitar a perda de calor da pele.^{10, 12}

Exercício físico e sua importância

O exercício físico é a realização de alguma atividade para desenvolver ou manter a aptidão física e a saúde geral. Muitas vezes, é direcionado também para o aprimoramento da habilidade ou habilidade atlética. O exercício físico frequente e regular é um componente importante na prevenção de algumas doenças, como doenças cardíacas, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade.¹³

Os exercícios são geralmente agrupados em três tipos, dependendo do efeito geral que exercem sobre o corpo humano: exercícios de flexibilidade, como alongamento, melhoram a amplitude de movimento dos músculos e articulações; exercícios aeróbicos, como caminhada e corrida, têm como objetivo aumentar a resistência cardiovascular; e exercícios anaeróbicos, como musculação, treinamento funcional ou corrida, aumentam a força muscular de curto prazo.¹²

Os efeitos dos exercícios sobre a saúde, tanto na prevenção primária quanto na secundária, estão se tornando cada vez mais conhecidos. Grande parte da sociedade atual não tem sido capaz de incorporar amplamente a prática de exercícios à rotina diária, com uma diminuição progressiva da quantidade de tempo dedicada ao exercício. Também há uma tendência ao abuso de alimentos hipercalóricos, enquanto a quantidade de tempo dedicado a atividades sedentárias, como assistir TV ou usar computadores pessoais, está aumentando.¹⁴

O exercício físico regular causa, a médio ou longo prazo, uma série de adaptações em

diversos sistemas (musculoesquelético, cardiovascular, respiratório e metabólico).. O exercício tem um impacto favorável na prevenção do desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiência respiratória crônica, doença renal crônica, deficiência cognitiva e alguns tipos de câncer, entre outros.^{12,13}

Existe uma distinção entre exercício e atividade física. A atividade física é o movimento que necessita de energia e é realizado pelos músculos esqueléticos. Em outras palavras, qualquer movimento possível é atividade física.¹⁴

No entanto, o exercício é uma atividade planejada, sistemática, repetida e intencional que visa melhorar ou manter a aptidão física. A subcategoria de atividade física que consiste em exercício. Há evidências substanciais na literatura científica de que todo exercício físico contribui favoravelmente para a saúde e a felicidade em geral. O exercício também melhora a aptidão física, que é composta por cinco componentes distintos:¹³

- Composição do corpo.
- Aptidão cardiorrespiratória;
- Aptidão de resistência muscular;
- Aptidão de força muscular;
- Flexibilidade.

A amplitude de movimento é um componente essencial do exercício para melhorar ou preservar a função articular. O exercício não apenas promove a saúde física, mas também melhora o bem-estar mental.¹²

Adaptação do coração ao exercício

A prática de um esporte ou exercício muscular, seja ele qual for, envolve uma adaptação cardiovascular ao esforço. O coração é um músculo como os demais, reage de acordo com a solicitação do treinamento modificando sua morfologia e seu ritmo, podendo aumentar de volume e diminuir sua frequência cardíaca. Essa hipertrofia do músculo cardíaco há muito é reconhecida em atletas.¹⁰

Trata-se, portanto, em um atleta saudável, de um aumento do tamanho do coração decorrente de adaptações fisiológicas ao esforço. Quando uma pessoa começa a se exercitar, seu sistema cardiovascular se adapta no curto prazo (o esforço resulta em reações imediatas) e no longo prazo (as mudanças duradouras aparecem gradualmente).¹⁵

Adaptação de curto prazo do coração durante o exercício

Mesmo antes do início do exercício físico, a frequência cardíaca pode aumentar ligeiramente. Essa aceleração antecipada se deve à tensão nervosa do atleta. Após o início do exercício, a frequência cardíaca aumenta rapidamente e depois se estabiliza no nível exigido pelo exercício. Essa aceleração do coração é causada pela estimulação nervosa e por hormônios como a adrenalina, secretados pelas glândulas acima dos rins (as supra renais).¹⁶

O aumento da frequência cardíaca aumenta o fluxo sanguíneo para os músculos e, assim, permite um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes. Este fenômeno é acompanhado por um aumento na potência de cada contração cardíaca. O débito cardíaco pode assim ser multiplicado por um fator de quatro a seis, de 5 a 22 litros por minuto em uma pessoa mal treinada.¹⁰

No final do exercício, a frequência cardíaca diminui em duas etapas: rapidamente (em alguns segundos ou minutos) e depois mais lentamente (em uma ou duas horas) para retornar ao valor de repouso.¹⁵

Adaptação a longo prazo do coração com o esporte

Esta adaptação diz respeito principalmente a atletas de bom nível. Com a prática regular, o músculo cardíaco se desenvolve (o tamanho do coração aumenta), suas contrações são mais poderosas e ele usa a energia com mais eficiência. Essas adaptações têm duas consequências. Em repouso, a frequência cardíaca diminui: é de 50 a 60 batimentos por minuto, ou mesmo abaixo de 40 batimentos por minuto para alguns ciclistas ou maratonistas de alto nível.¹⁵

Durante o exercício, o fluxo sanguíneo máximo aumenta muito mais do que em uma pessoa com nível inferior, permitindo um desempenho muito superior. Em frequências cardíacas máximas próximas, o coração de um atleta de ponta bombeará muito mais sangue: até 36 litros por minuto, em comparação com 22 litros por minuto para uma pessoa mal treinada. Este alto fluxo permite um trabalho muscular mais intenso.^{10,15}

Adaptação de curto prazo dos vasos sanguíneos durante os esportes

Assim que o atleta aquece, o aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes dos músculos faz com que as arteríolas e capilares que os irrigam se dilatam. Para garantir a redistribuição do sangue para os músculos, os vasos dos órgãos em repouso (intestinais, rins, etc.) se contraem e o fluxo sanguíneo nesses órgãos pode diminuir pela metade ou mais.^{15,16}

Depois de alguns minutos, ocorrem adaptações: a pele, que regula a temperatura do corpo por meio da transpiração, vê suas arteríolas se dilatarem. As arteríolas dos músculos que não participam, ou pouco, do esforço se contraem. Tudo contribui para otimizar a oxigenação das partes do corpo que mais precisam. O fluxo sanguíneo no músculo cardíaco é multiplicado por quatro, o dos músculos dos braços e pernas por 32.¹⁰

O sangue também tem a capacidade de se adaptar ao estresse. Em repouso, a hemoglobina (o pigmento vermelho do sangue) libera apenas um terço do oxigênio que carrega. Durante o exercício, essa liberação de oxigênio é bastante aumentada.¹¹

Graças à adaptação do coração, vasos e sangue, a quantidade de oxigênio disponível para os músculos durante o exercício pode chegar a 60 vezes seu valor em repouso.¹⁵

Adaptação a longo prazo dos vasos sanguíneos durante os esportes

Com atividade física regular, os músculos tornam-se ricos em capilares, tanto porque os músculos estão crescendo, mas também porque muitos capilares até então não utilizados são mobilizados para melhorar a capacidade de suprimento de sangue. As arteríolas também podem crescer e se ramificar. O desenvolvimento da rede sanguínea também é observado nos pulmões, no coração e na pele.¹⁰

Esses novos vasos aumentam o volume total do sistema circulatório. Como resultado, o corpo deve compensar esse maior volume aumentando o volume de sangue que os preenche. Em atletas de alto nível, o volume de sangue pode aumentar de um a dois litros.¹⁶

Testes a serem realizados para o coração de um atleta de alta performance

Alguns testes podem ser realizados periodicamente para acompanhar a adaptação

cardiovascular do atleta à atividade em questão, sendo eles: Monitoramento clínico, Eletrocardiograma em repouso, Ecocardiografia e VO₂Max.^{17,18,19}

No caso do monitoramento clínico, a ausculta permite ao médico “ouvir” os sons cardíacos e descartar quaisquer sopros cardíacos. Ele aproveitará para verificar a presença de pulsos periféricos e verificar a pressão arterial de repouso em ambos os braços.¹⁷

O eletrocardiograma em repouso não é sistematicamente solicitado para emissão de nenhuma contraindicação à prática esportiva.¹⁸ No entanto, é fortemente recomendado na prática de um esporte intensivo em crianças e adultos. Este eletrocardiograma de repouso permitirá controlar a frequência cardíaca como a bradicardia em atletas, mas também verificar a boa contratilidade e excitabilidade do coração.¹⁹

Já a ecocardiografia é obrigatória nos atletas da lista. No entanto, são recomendados em caso de dúvida ou prática desportiva intensiva. Este é um exame de eleição na cardiologia desportiva, de forma a ver melhor o tamanho das cavidades, a espessura destas e analisar com maior precisão o fluxo ou refluxo. Este exame pode ser sensibilizado por técnicas de esforço ou baseado em imagens em caso de problemas particulares. Outras explorações podem ser realizadas, mas enquadram-se no âmbito de uma área da cardiologia intervencionista.^{17,18}

Por fim, o VO₂Max trata-se de um teste específico que visa mais a adaptação ao esforço para controlar ou aconselhar o treino.^{18,19}

Recuperação ativa após o esporte

Ao final do treino ou do evento, o melhor é parar gradativamente. Para uma melhor recuperação das funções vitais solicitadas pela atividade física (circulação, respiração, locomoção, etc.), é necessário realizar exercícios físicos de baixa intensidade: isso é chamado de recuperação ativa.²⁰

Consiste em fazer, depois do treino ou da prova, uma série de exercícios como jogging, natação, ciclismo, etc. em ritmo moderado.²¹ Por exemplo, para um nadador de 1500 metros que acabou de terminar sua prova, essa recuperação pode consistir em percorrer outros 500 metros em ritmo lento. A eliminação do ácido láctico é assim feita mais rapidamente.²¹

Idealmente, a recuperação ativa deve ser seguida de exercícios de alongamento. Sua duração deve ser longa o suficiente para relaxar os músculos e lavá-los das substâncias tóxicas produzidas pelo exercício, mas não muito para não retardar a reconstituição das reservas energéticas.

^{20,21,22}

Após o esforço, é necessário reconstituir as suas reservas energéticas e hídricas, e reparar as fibras musculares lesadas. Beber bebidas hipo ou isotônicas contendo açúcares e minerais, ou mesmo um pouco de proteína, dentro de duas horas é uma maneira eficaz de fazer isso. Depois disso, alimentos sólidos ricos em carboidratos (frutas secas, biscoitos, barras de granola etc.) podem ser consumidos a cada meia hora por duas a seis horas, enquanto continua a hidratar. O sono também é fator fundamental para a recuperação física e mental e não deve ser negligenciado.²⁰

Efeito deletério em um coração de atleta saudável

Os efeitos deletérios da prática esportiva muito intensa em caso de cardiopatia subjacente são conhecidos há muito tempo. Mas recentemente, vários estudos levantaram o medo de que

uma atividade esportiva muito intensa pudesse ser a causa de um efeito deletério mesmo em um indivíduo com coração saudável.^{22,23}

De fato, muitos estudos mostraram que o exercício prolongado leva a um aumento de biomarcadores cardíacos (troponina e peptídeos natriuréticos) e disfunção miocárdica transitória ultrassonográfica. Além disso, o risco de FA, calcificações coronárias e fibrose miocárdica parece ser maior em atletas veteranos.^{24,25}

Todos esses estudos sugerem que a prática esportiva de alta intensidade com grandes volumes pode criar um substrato para doenças cardiovasculares e potencialmente reduzir ou mesmo anular os efeitos benéficos da prática esportiva menos intensa.^{22,23,24,25}

As alterações do ECG são mais comuns em atletas de resistência. Arritmias sinusais e bradicardia sinusal são muito comuns e podem ser de até 30 batimentos por minuto no ECG de longa duração, e raramente menos (geralmente à noite).^{23,25} Em contraste com o bloqueio atrioventricular de primeiro grau assintomático ou bloqueio atrioventricular de segundo grau, tipo Mobitz I, que desaparece com esforço, bloqueio atrioventricular de segundo grau, tipo Mobitz II ou bloqueio atrioventricular de terceiro grau não são típicos de atletas e precisam para ser melhor esclarecidos.^{23,25}

Extrassístoles ventriculares e supraventriculares isoladas também ocorrem em atletas e não são significativas em atletas assintomáticos. As arritmias que aumentam sob estresse também precisam ser esclarecidas, enquanto as extrassístoles em atletas muito bradicárdicos geralmente desaparecem sob estresse com o aumento da atividade simpática. Em caso de dúvida, um ECG de longo prazo (se possível incluindo exercícios) deve ser realizado para descartar arritmias relevantes.²⁴

A fibrilação atrial é mais comum em atletas de resistência de meia-idade e mais velhos com um longo histórico de treinamento do que em pessoas inativas da mesma idade (23% versus 12,5% em pessoas mais velhas).²² Os mecanismos fisiopatológicos discutidos são regulação autonômica alterada relacionada ao treinamento, com aumento da reação vagal noturna, estimulação simpática reduzida e remodelamento atrial. A fibrilação atrial não ocorre com frequência em atletas de resistência mais jovens de 20 a 30 anos.²⁵ Por outro lado, o treinamento moderado de resistência, realizado como parte da atividade física preventiva, pode reduzir o risco de fibrilação atrial mesmo na velhice.^{22,23}

Alterações nos complexos ventriculares ou a regressão da excitação também ocorrem frequentemente em atletas e são principalmente fisiológicas. O bloqueio incompleto do ramo direito está presente em cerca de 35 a 50% dos atletas, novamente com mais frequência em atletas de resistência. Um bloqueio completo de ramo direito ou esquerdo, por outro lado, não é relacionado ao esporte e, portanto, precisa ser esclarecido. Tensões de QRS elevadas isoladas não podem ser usadas para diagnóstico como um índice de hipertrofia em atletas.²⁴

A intensidade envolvida

A intensidade do esforço parece estar mais envolvida do que sua duração no aparecimento da fadiga cardíaca. Alterações hemodinâmicas e biológicas, com características e cinética de recuperação variáveis, já foram relatadas após uma meia maratona, uma hora de corrida sustentada

em esteira e mesmo após uma partida de basquete.²²

Durante um esforço prolongado de intensidade constante, a frequência cardíaca aumenta gradualmente. Esse drift se deve a uma queda no volume de ejeção sistólica, explicada pela desidratação e por uma menor resposta do miocárdio à estimulação catecolérgica. Essa taquicardia aumenta o trabalho cardíaco e, portanto, o consumo de oxigênio pelo miocárdio.⁸

Durante exercícios prolongados, o volume sistólico e as resistências periféricas totais, portanto, as pressões arteriais sistólica e diastólica, são reduzidos, enquanto a frequência cardíaca permanece elevada em relação ao valor pré-exercício por várias horas. Uma menor resposta do miocárdio e dos vasos à estimulação catecolérgica explica em grande parte essas observações.⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Está comprovado que a prática regular de uma atividade física e moderada é sempre benéfica para a saúde. Nenhum estudo mostrou que a prática da competição traz um benefício adicional. Por outro lado, nenhum dado científico comprovou formalmente que a prática esportiva muito intensa é prejudicial para um sujeito saudável em qualquer idade.

Além disso, é de consenso na literatura que atletas de alta performance devem ter constante monitoramento e acompanhamento para verificação de sua adaptação cardiovascular mediante a atividade física de alta intensidade, o que poderá monitorar quaisquer efeitos colaterais que se desenvolva mediante a prática, uma vez que atividade de altas intensidade provocam um considerável aumento na frequência cardíaca.

Também não há consenso de maior número ou propensão de ataque cardíaco em atletas de alta performance, todavia, há o consenso que indivíduos que praticam atividades físicas possuem menor risco de serem acometidos por um ataque cardíaco. Embora possa se ter registros de atletas de alta performance na literatura que desenvolveram alguma implicação cardíaca, não foi encontrado um padrão para tal.

Por fim, visto que este estudo não esgota o tema em questão, sugere-se a realização de um novo estudo, futuramente, onde seja possível realizar um estudo de caso, onde um grupo de atletas de alta performance possam ser avaliados e monitorados, a fim de avaliar sua adaptação cardíaca e possíveis efeitos adversos advindos, principalmente na prática de seu esporte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia TG, Nabil G. Exercícios físicos de alta intensidade: risco cardiovascular/ High intensity exercise: cardiovascular risk. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(1):61-65.
2. Carlos CH Arq Bras Cardiol. 2020; 115(1):78-79.
3. José JF , Lucas MN Rev Bras Med Esporte – Vol. 28, No 6 – Nov/Dec, 2022
4. Peidro RM, GRACIELA B. BRIÓN ensayos (Essais, 1580,1588, 1595, póstumos). De los embusteros. Libro I, IX, p 27.Traducción de Juan G. de Luaces. Buenos Aires: Hyspamérica, 1984
5. Dartagnan PD Rev Bras Med Esporte – Vol. 24, No 4 – Jul/Ago, 2018

6. Carlos CH Rev Bras Med Esporte – Vol. 27, No 8, 2021.
7. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 2015 Dec 15;6(1):1-32.
8. Nunes GF. Morte súbita em atletas: como evitá-la? / Sudden death in athletes: how to avoid it? *Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2017;30(3):97.
9. Farah BQ. Variabilidade da Frequência Cardíaca como Indicador de Risco Cardiovascular em Jovens. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020;115(1).
10. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2017 May 2;25(5):1012-26.
11. Zgierski-Johnston CM, Dean D. Mechanobiology of the cardiovascular system. *Prog Biophys Mol Biol*. 2021 Jan;159:1-2.
12. Gomes MJ; Pagan LU; Okoshi, MP. Tratamento Não Medicamentoso das Doenças Cardiovasculares. Importância do Exercício Físico. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019;113(1).
13. Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, Wasfy MM, et al. Exercise-Induced Cardiovascular Adaptations and Approach to Exercise and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 5;78(14):1453-70.
14. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019 Jul 19;11(7):1652.
15. Conti V, Migliorini F, Pilone M, Barriopedro MI, Ramos-Álvarez JJ, Montero FJC, Maffulli N. Right heart exercise-training-adaptation and remodelling in endurance athletes. *Sci Rep*. 2021 Nov 18;11(1):22532.
16. Perrone MA, Volterrani M, Manzi V, Barchiesi F, Iellamo F. Heart rate variability modifications in response to different types of exercise training in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021 Oct;61(10):1411-5.
17. Meireles R. Coração do atleta: especificidades e problemas relacionados. *Revista Resgates*, p. 173.
18. Nakamura F. Monitoramento do treinamento em atletas: cargas internas e variabilidade da frequência cardíaca. In: Boullosa D, Lara L, Athayde P. *Treinamento esportivo: um olhar multidisciplinar*. Edufrn. Natal, 2020, p.11.
19. Almeida SLAC, Barroso AC, Ferreira FMR, Ireno GM, Alves GMTL, Rodrigues IO, et al. Fibrilação atrial em atletas Atrial fibrillation in athletes. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(7):66285-301.
20. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Apr 1;122(4):925-32.
21. Melo ES, Simim MAM, CoutoMT. Métodos Utilizados como Recuperação para Manutenção da Saúde e Desempenho em Atletas Profissionais de Futebol. *Rev Bras Cienc Saúde*. 2016;1(1):39-44.
22. Canevazzi GJ, Almeida FS, Carmo AB, Badessa MPSG, Braga PGS, Sobral MLP. Calcificação na artéria coronária em atletas de endurance: uma revisão narrativa. *Revista De Medicina*. 2022;101(3): e-191536.

23. Malhotra A, Sharma S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. *Eur Cardiol*. 2017 Dec;12(2):80-82.
24. Lie ØH, Klaboø LG, Dejgaard LA, Skjøelvik ET, Grimsmo J, Bosse G, et al. Cardiac Phenotypes and Markers of Adverse Outcome in Elite Athletes With Ventricular Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):148-58.
25. Li P, Zhang Y, Li L, Chen Y, Li Z, Liu S, Hua S. Assessment of left ventricular systolic function by non-invasive pressure-strain loop area in young male strength athletes. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020 Nov 13;18(1):45.

A IMPORTÂNCIA DO CUIDADO PALIATIVO NA EDUCAÇÃO MÉDICA

THE IMPORTANCE OF PALLIATIVE CARE IN MEDICAL EDUCATION

Laura B. A. Lopes¹; Márcio N. Guimarães²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

²Professor Adjunto do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Cuidados Paliativos (CP) correspondem à promoção de qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares por meio da prevenção do alívio e da dor. A importância dos CP está crescendo associada ao aumento da expectativa de vida mundial. **Objetivo:** Abordar a importância do Cuidado Paliativo na Educação Médica. **Métodos:** O presente estudo é uma revisão bibliográfica, onde foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde e Google acadêmico, além de pesquisas em sites, jornais e revistas. Foram lidos e analisados 27 artigos, sendo incluídos 17 artigos e excluídos 10 que não tinham relação direta com o tema proposto pelo trabalho. Os descritores utilizados foram: “cuidado paliativo, medicina paliativa, doente terminal, educação médica”. **Discussão:** Há uma demanda crescente por ensino de cuidados paliativos de qualidade na educação médica. Estudos sugerem que muitos médicos recém-formados se sentem despreparados para realizar cuidados no final da vida. Os desafios continuam a correlacionar as práticas atuais na educação médica com as recomendações profissionais e a clara necessidade entre os jovens médicos de praticar cuidados paliativos competentes. **Conclusão:** Existe uma lacuna na educação médica em CP, essencial para a prestação de cuidados adequados, devido à falta de ensino qualificado e de programas de especialização de qualidade.

Descritores: Cuidado Paliativo. Medicina Paliativa. Doente Terminal. Educação Médica.

ABSTRACT

Introduction: Palliative Care (PC) corresponds to the promotion of quality of life for patients and their families by preventing relief and pain. The importance of PC is growing associated with the increase in life expectancy worldwide. **Objective:** To address the importance of Palliative Care in Medical Education. **Methods:** The present study is a bibliographic review, where a search was carried out in the PubMed, Virtual Health Library and Google academic databases, in addition to searches on websites, newspapers and magazines. 27 articles were read and analyzed, 17 of which were included and 10 that were not directly related to the theme proposed by the work were excluded. The descriptors used were: “palliative care, palliative medicine, terminally ill, medical education”. **Discussion:** There is a growing demand for teaching quality palliative care in medical education. Studies suggest that many newly trained physicians feel unprepared to provide end-of-

life care. Challenges continue to correlate current practices in medical education with professional recommendations and the clear need among young physicians to practice competent palliative care. **Conclusion:** There is a gap in medical education in PC, essential for providing adequate care, due to the lack of qualified teaching and quality specialization programs.

Keywords: Palliative Care. Palliative Medicine. Terminally ill. Medical Education.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (2002), conceitua Cuidados Paliativos (CP) como uma abordagem que promove a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares diante de situações que ameaçam a continuidade da vida, através do alívio do sofrimento e de sua prevenção. Isso se dá por intermédio de uma identificação antecipada, avaliação sem falhas e tratamento da dor e de outras situações angustiantes de natureza física, espiritual, social e/ou psicossocial. ^{1,2}

Alguns dos princípios do CP são: proporcionar alívio de dor e de outros sintomas; reiterar a vida e perceber a morte como processo natural; não prorrogar e nem adiar o óbito; integrar aspectos sociais, psicológicos e espirituais no cuidado ao paciente; oferecer assistência para que a família consiga enfrentar o processo de adoecimento e o luto. ³

A importância do CP está se ampliando paulatinamente com o aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, aumento também da prevalência de doenças crônicas que necessitam de um cuidado estendido. Em contrapartida, há carência de temáticas para apoiar os profissionais de saúde no cuidado aos pacientes elegíveis para CP durante a graduação em termos de formação, educação continuada, capacitação e qualificação. ⁴

OBJETIVO

Abordar a importância do Cuidado Paliativo na Educação Médica.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica, onde foi realizada uma busca por artigos, livros, dissertações e teses com seleções de publicações nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde e Google acadêmico. Além da busca nas bases de dados, também foram realizadas pesquisas em sites, jornais e revistas. Para o estudo foram utilizados os descritores: “cuidado paliativo, medicina paliativa, doente terminal, educação médica”.

Como critério de inclusão dos materiais literários neste estudo, definiu-se o período de publicação de dez anos pela possibilidade de poder ser encontrado um maior número de artigos científicos sobre o tema. Além disso, incluíram-se artigos de revisão sistemática, pesquisas qualitativas e estudos descritivos em língua portuguesa e inglesa.

Foram lidos e analisados 25 artigos, sendo incluídos 15 artigos e excluídos 10 que não tinham relação direta com o tema proposto pelo trabalho.

Após ser realizada a busca, os materiais que atenderam aos critérios de inclusão foram

analisados e resumidos em uma tabela. O resumo foi organizado de forma a apresentar a estrutura dos trabalhos e tópicos, compostos por: nome do autor, ano de publicação, formato do material e principais resultados obtidos.

Tabela 01: Organização dos artigos incluídos.

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	FORMATO DO MATERIAL	PRINCIPAIS RESULTADOS
Alves e colaboradores	2019	Revisão de literatura	Necessidade e a urgência de maiores debates e construções teóricas sobre os CP
WHO Guide for Effective Programmes	2012	Diretriz divulgada na OMS	Padrões baseados em evidências de serviços de cuidados paliativos, com foco na melhoria o conhecimento clínico e organizacional e a prática são necessários em todos os ambientes.
Silva	2019	Revisão sistemática	Faz-se necessária a implantação de uma modalidade de cuidado que promova um processo de fim de vida adequado, evitando-se a antecipação ou a postergação desse evento.
Hoffmann, Santos, Carvalho	2021	Pesquisa qualitativa	Encontrar um sentido para a vida, qualquer que seja, promove melhor aceitação e adaptação ao contexto de terminalidade.
Silva e colaboradores	2021	Pesquisa qualitativa	O conhecimento em cuidado paliativo ainda é fragilizado e superficial, demonstrando defasagem no ensino médico quando tomamos como referência esse tema.
Costa, Poles, Silva	2016	Estudo exploratório, descritivo	A importância das atividades práticas no aprendizado em cuidados paliativos, a valorização do trabalho multidisciplinar.
Sleeman KE e colaboradores	2019	Estudo descritivo	Prevê-se que a carga global de sofrimento grave relacionado à saúde que requer cuidados paliativos aumente entre 2016 e 2060, tanto em termos absolutos quanto relativos.

Lipman	2012	Estudo descritivo	Necessidade de maior ensino de CP na educação médica.
Fitzpatrick D, Heah R, Patten S, Ward H	2017	Revisão sistemática	Há maior consistência no conteúdo ministrado como parte da educação em cuidados de fim de vida nas escolas médicas.
Castro e colaboradores	2022	Estudo qualitativo	O ensino de CP é importante na formação médica para além do aprendizado sobre o tema, mas fortalece a empatia e a compaixão no cuidado integral.
Araújo e colaboradores	2022	Estudo descritivo	Embora os estudantes reconheçam a importância do estudo dos cuidados paliativos para suas carreiras, eles ainda se sentem despreparados quanto ao modo de encarar pacientes em estágios terminais.
Castro, Taquette, Marques	2021	Estudo descritivo e exploratório	O ensino de CP no Brasil é escasso, o que representa uma barreira à formação de médicos em consonância com as recomendações das entidades internacionais, das Diretrizes Curriculares Nacionais e de marcos legais no âmbito do SUS.
Carroll e colaboradores	2019	Artigo	Existe falta de padronização quanto aos objetivos de aprendizagem e o que deve ser ensinado em CP, bem como fragmentação do ensino e/ou ausência formal do currículo.
MacPherson, Lawrie, Collins e Forman	2014	Jornal	O ensino em medicina paliativa deve ser integrado ao longo do currículo de graduação médica.
Shaheen	2014	Jornal	Foram relatados dificuldades com as estratégias de ensino.

Carvalho, Correa	2022	Artigo	A inclusão de Capacitação em CP na formação de futuros profissionais de saúde, bem como o desenvolvimento de Políticas Nacionais de Saúde com acesso universal à CP são desafios de vital importância para os próximos anos.
Conselho Nacional de Educação	2022	Site	Alunos de graduação em medicina devem receber formação e treinamento sobre competências específicas sobre cuidados paliativos.

DISCUSSÃO

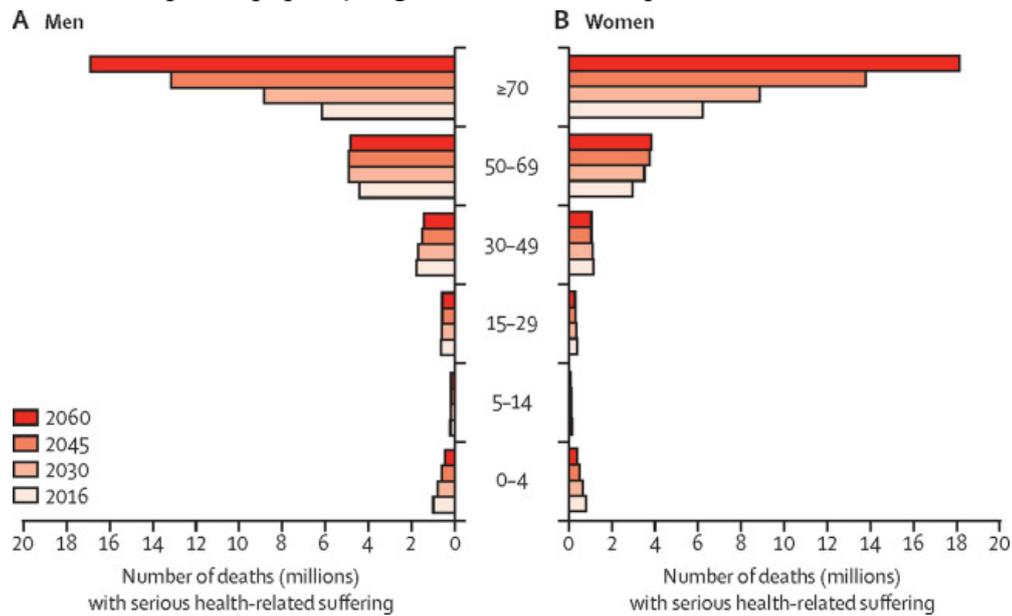
O conceito de saúde torna-se completo quando tem seu sentido ampliado para além da questão biológica e abrange toda a esfera biopsicossocial e espiritual à qual o indivíduo se insere e se define. Essa complexidade deve ser sempre considerada quando se presta atendimento em saúde, seja este curativo ou paliativo.⁵

Devido a esta importância, surge a atual tendência de transformação das linhas curriculares formadoras de profissionais da saúde com a inserção de nuances de humanização. Transformação que se reflete na busca pela ampliação do ensino em CP, sendo um passo importante a recente regulamentação da Medicina Paliativa. Desta forma, observa-se a necessidade de formação de um profissional capaz de lidar com a subjetividade.⁶

A educação médica destaca a formação técnica e científica, ignorando as abordagens pessoais emocionais, sociais e espirituais. Assim, na maioria dos casos, os médicos não estão preparados para lidar com situações comuns em CP, como o manejo dos sintomas não físicos do paciente, a vivência da morte e do luto e o apoio aos familiares na fase final da vida. Dessa maneira, diante de uma situação de luto, esses profissionais preferem manter certa distância do doente para evitar a frustração e a impotência que acompanham o morrer, o que pode comprometer o cuidado e reforçar a deficiência na educação de profissionais de saúde quanto à temática.⁷

A Comissão Lancet sobre Cuidados Paliativos e Alívio da Dor, combinando as projeções de mortalidade da OMS (2016–60) faz estimativas globais de que, graves problemas de saúde irão aumentar mais rapidamente entre as pessoas com 70 anos ou mais. O fardo do sofrimento grave relacionado à saúde quase dobrará até 2060, com os aumentos mais rápidos ocorrendo em países de baixa renda, entre idosos e pessoas com demência. A estimativa é que 48 milhões de pessoas morrerão passando por sérios sofrimentos relacionados à saúde até 2060, em comparação com 26 milhões de pessoas em 2016 (figura 01). Este aumento significa que o número absoluto de cidadãos do mundo em necessidade de cuidados paliativos quase dobrará nas próximas quatro décadas.⁸

Figura 01: Mudanças no número de pessoas que morrem com sofrimento grave relacionado à saúde para a população global estratificada por faixa etária e sexo.



Legenda: A - Homem: Número de mortes (milhões) com sofrimento grave relacionado à saúde. B - Mulher: Número de mortes (milhões) com sofrimento grave relacionado à saúde.

Fonte: The Lancet Global Health⁸.

Dessa forma, à necessidade de mais pesquisas neste campo, integração de serviços, treinamento adequado da equipe de saúde, maior familiaridade dos profissionais no atendimento de doenças de longa evolução e maior ensino desta temática na educação médica.^{8,9}

Há uma demanda crescente por ensino de cuidados paliativos de qualidade na educação médica de graduação. Estudos sugerem que muitos médicos recém-formados se sentem despreparados para realizar cuidados no final da vida.¹⁰

Revisões sistemáticas anteriores sobre o ensino de cuidados paliativos na educação médica identificaram variabilidade significativa e falta de consistência no ensino. Os tópicos mais frequentemente ensinados incluem atitudes em relação à morte e ao morrer, habilidades de comunicação e controle da dor. Os desafios contínuos estão relacionados à correlação da prática atual em educação médica com recomendações profissionais e as necessidades expressas de médicos jovens para praticar cuidados competentes no final da vida.¹¹

A aproximação do graduando com situações que envolvem a finitude da vida e o cuidado de pessoas com doenças avançadas e a discussão sobre esse tema no processo de ensino-aprendizagem de CP são bastante oportunas e produtivas no sentido de trabalhar o desenvolvimento de competências emocionais e comunicativas, cuidado integral e reflexões sobre o sentido da vida. Estudos corroboram que o ensino de CP é um momento de transformações para ambos, cuidador e quem é cuidado.¹²

Das 315 escolas de Medicina cadastradas no Ministério da Educação, apenas 44 cursos de Medicina (14%) dispõem de disciplina de CP. A modalidade predominante deste tipo de disciplina foi obrigatória em 61% das escolas. A disciplina ocorreu no terceiro e quarto ano do curso, na maioria das instituições, e a carga horária mediana foi 46,9 horas. O cenário predominantemente

é a sala de aula, e algumas instituições proporcionam a integração ensino-serviço-comunidade e prática médica. Os conteúdos programáticos são variados, incluindo tanatologia, geriatria, senescência e finitude, humanização, bioética, dor, oncologia e doenças crônicas.¹³

Segundo Carroll et al, há falta de padronização quanto aos objetivos de aprendizagem e o que deve ser ensinado em CP, bem como fragmentação do ensino e/ou ausência formal do currículo. Diferentes estratégias de aprendizagem podem ser inseridas durante a formação de médicos em CPs gerais, não apenas como especialidades.¹⁴

MacPherson e colaboradores argumentam que o ensino deve ser integrado ao currículo da graduação, sugerindo que áreas de conhecimento como controle de sintomas, trabalho em equipe e cuidado com as pessoas sejam incluídas desde os estágios básicos da doença.¹⁵

Segundo Shaheen e colaboradores, nos Estados Unidos, os temas abordados são ministrados por médicos de diversas especialidades, como geriatras, médicos de família em atendimento domiciliar e clínicos em enfermarias. No entanto, foram relatadas dificuldades com as estratégias de ensino, ainda predominando as estratégias de leitura e discussão em grupo.¹⁶

Embora ainda seja escasso o ensino de CP no Brasil, dados apontam que estão ocorrendo transformações no país. O Conselho Nacional de Educação (CNE), por meio de alteração da Resolução CNE/CES nº 3, de 20 de junho de 2014, reconheceu que alunos de graduação em medicina devem receber formação e treinamento sobre competências específicas sobre cuidados paliativos. A Academia Nacional de Cuidados Paliativos apoia a alteração da resolução que resultou nas novas Diretrizes Nacionais Curriculares. Homologado no dia 03/11/2022, o documento prevê que estudantes de medicina devem ter acesso à comunicação compassiva e efetiva com pacientes, gerenciamento de dor e outros sintomas, princípios e boas práticas de cuidados paliativos, bem como critérios de indicação para cuidados paliativos precoces e indicação e manejo de cuidados de fim de vida.¹⁷

CONCLUSÃO

O presente trabalho fornece uma visão sobre o Cuidado Paliativo na Educação Médica. Por fim, nota-se que pouco tem sido escrito sobre educação de graduação em cuidados paliativos nas faculdades brasileiras. Existe uma falha na formação de médicos e profissionais de saúde em cuidados paliativos, fundamental para a prestação de cuidados adequados, devido à falta de ensino qualificado e de programas de especialização e pós-graduação de qualidade. Ainda hoje, no Brasil, a graduação médica não ensina os médicos a lidar com pacientes terminais, a reconhecer os sintomas e a lidar com a situação de forma humana e positiva.

Porém, é notável um avanço nesse sentido, visto que, neste ano de 2022 foi aprovado a implementação de Cuidados Paliativos nas novas Diretrizes Nacionais Curriculares. Cuidados Paliativos são uma necessidade de saúde pública, são uma necessidade humanitária. Dessa forma, fica evidenciada a urgência de investimentos das entidades médicas e dos organismos governamentais para a ampliação do ensino de CP e consequente qualificação da formação médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves RSF, Cunha ECN, Santos GC, Melo MO. Cuidados Paliativos: Alternativa para o Cuidado Essencial no Fim da Vida. *Psicologia: Ciência e Profissão* [Internet]. 2019. 39. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/NSScM87z94MQRGL8RPtBGzJ/?format=pdf&lang=pt>
2. World Health Organization (WHO). Knowledge into Action Palliative Care. *Cancer Control*. 2007. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44024/9241547345_eng.pdf;jsessionid=C3E11870D89E18DAED6CE04DC7C0D0FF?sequence=1. Acesso em: 02 jun 2022.
3. Silva MHF. Cuidados paliativos e envelhecimento: Abordagem de serviços no sistema único de saúde (SUS). *Revista Médica de Minas Gerais*. 2019. 29:e-2039.
4. Hoffmann LB, Santos ABB, Carvalho RT. Sentidos de vida e morte: reflexões de pacientes em cuidados paliativos. *Psicologia USP*. 2021. 18:32. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/tQ8sz8VyWbGJykWMBLrmv9R/?lang=pt#>
5. Costa ÁP, Poles K, Silva AE. Formação em cuidados paliativos: experiência de alunos de medicina e enfermagem. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*. 2016. 20(59):1041–52.
6. Carvalho RT de, Correa TL. Palliative Medicine: 10 years as an area of medical practice in Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/5BxzF8rpXrYhZStGyz6XLMx/?lang=en>
7. Silva AE, Guimarães MAM, Carvalho RC, Carvalho TV, Ribeiro SA, Martins MR. Palliative care: definition and strategies used in medical practice. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021. 10(1):e18810111585. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11585>.
8. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, e colaboradores. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2019. 7(7):883–92. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30172-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30172-X/fulltext)
9. Reviewed by: Lipman AG. Palliative Care for Older People: Better Practices. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012. 26 (1):81.
10. Araújo LAP de, Souza L de J, Souza JL, Almeida MB de, Caracas DRS, Amaral LVPD, e colaboradores. *Cuidados paliativos: a insegurança dos estudantes de medicina frente à pacientes em estágios terminais de vida*. *REAS* [Internet]. 2022. 15(5):e10269. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/10269>
11. Fitzpatrick D, Heah R, Patten S, Ward H. Palliative Care in Undergraduate Medical Education- How Far Have We Come? *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2017. 34(8):762-773.
12. Castro AA, Taquette SR, Pereira CAR, Marques NI. Palliative care in medical education: the students' perception. *Revista Brasileira de Educação Médica* [Internet]. 2022. 46(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/nGdd6Pg6wtMqJMZMkLZZRWB/?format=pdf&>
13. Castro AA, Taquette SR, Marques NI. Inclusion of palliative care teaching in medical schools

- in Brazil. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2021; 45(2).
14. Carroll T, El-Sourady M, Karlekar M, Richeson A. Primary Palliative Care Education Programs: Review and Characterization. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2018; 36(6):546–9.
 15. MacPherson A, Lawrie I, Collins S, Forman L. Teaching the difficult-to-teach topics. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2014; 4(1):87–91. Disponível em: https://spcare.bmj.com/content/4/1/87.short?casa_token=oJYQVYwuPHtxVH8kMC2i3Cf2kkvYR6jkPUxh57eiWoCsKxC1PL19Hs8BdHg
 16. Shaheen AW, Denton GD, Stratton TD, Hoellein AR, Chretien KC. End-of-Life and Palliative Care Curricula in Internal Medicine Clerkships: A Report on the Presence, Value, and Design of Curricula as Rated by Clerkship Directors. *Academic Medicine*. 2014; 89(8):1168–73. Disponível em: https://journals.lww.com/academicmedicine/Fulltext/2014/08000/End_of_Life_and_Palliative_Care_Curricula_in.29.aspx
 17. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 3, de 3 de novembro de 2022 [Internet]. www.in.gov.br. [citado em 8 dez. 2022]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cne/ces-3-de-3-de-novembro-de-2022-441681885>

IMPLANTE TRANSCATETER DA VALVA AÓRTICA: RELATO DE CASO

TRANSCATHETER IMPLANTATION OF THE TAVI AORTIC VALVE: CASE REPORT

Jéssica C. B. de Vasconcellos¹; Daniel P. e Silva²

Discente 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: O implante transcater de válvula aórtica (TAVI) consiste em técnica minimamente invasiva de menor impacto, objetivando melhorar sintomas da estenose aórtica grave. Se tornou opção terapêutica para pacientes de risco cirúrgico elevado, intermediário e baixo, sendo o último descrito no estudo PARTNER 3, impactando na qualidade de vida dos pacientes. Os pontos positivos do procedimento percutâneo variam desde redução no tempo de internação hospitalar pós procedimento, redução nas complicações vasculares e sangramento.

Objetivo: O objetivo principal é relatar o caso do implante transcater de prótese valvar aórtica (TAVI) em paciente idosa e risco cirúrgico elevado. Além disso, realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema: TAVI na estenose aórtica grave. Métodos: Revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados no banco de dados do PubMed e Lilacs. **Relato de caso:** Paciente admitida, iniciou quadro de dor torácica e cansaço aos médios esforços, progredindo aos mínimos esforços e limitando suas atividades diárias, a despeito da terapia medicamentosa otimizada (TMO). A investigação inicial através anamnese e exame físico sugeriu o diagnóstico de insuficiência cardíaca – classe funcional da NYHA (New York Heart Association). Desta forma, com os dados avaliados, foi decidido que a melhor opção de tratamento para esta paciente seria a partir do implante transcater de prótese valvar aórtica, sendo opção segura e eficaz. **Conclusão:** O implante transcater de válvula aórtica tem se mostrado uma ferramenta eficaz para o tratamento menos invasivo de estenose aórtica, apresentando benefícios superiores ou similares ao método cirúrgico.

Descritores: “TAVI”, “Estenose aórtica grave” e “substituição percutânea da válvula aórtica”

ABSTRACT

Introduction: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a minimally invasive technique that aims to improve symptoms of severe aortic stenosis. TAVI has become a therapeutic option for patients with high, intermediate, and low surgical risk. The latter is described in the PARTNER 3 study. This minimally invasive technique generates a positive impact on the patients, increasing their life quality. The benefits of the percutaneous procedure range from a reduction

in the length of hospital stay after the procedure to a reduction in vascular complications and bleeding. **Objective:** The main objective is to report the case of transcatheter implantation of the aortic valve prosthesis (TAVI) in an elderly patient with high surgical risk. In addition, perform a literature review on the subject: TAVI in severe aortic stenosis. **Methods:** Bibliographical review based on specialized literature, with selected scientific articles being consulted in the PubMed and Lilacs database. **Case report:** Admitted patient started with chest pain and tiredness with medium-effort activities. Despite optimized drug therapy (OMT), the symptoms progressed to exist with minimal effort activities and started limiting her daily routine. The initial investigation through anamnesis and physical examination suggested the diagnosis of heart failure - NYHA (New York Heart Association) functional class. Thus, with the data evaluated, it was decided that the best treatment option for this patient would be to perform the transcatheter implantation of the aortic valve prosthesis, which is a safe and effective option. **Conclusion:** Transcatheter implantation of the aortic valve has proven to be an excellent tool for less invasive treatment of aortic stenosis, with superior or similar benefits to the surgical method.

Keywords: “TAVI”, “Severe aortic stenosis” and “transcatheter aortic valve replacement”

INTRODUÇÃO

A estenose aórtica é a terceira doença cardiovascular mais comum, grave em 3% dos pacientes acima de 75 anos tem mau prognóstico se não tratada. A doença se caracteriza pelo estreitamento da válvula aórtica, normalmente por degeneração calcifica da valva aórtica, que impedindo sua completa abertura, obstruindo o fluxo sanguíneo através da via de saída do ventrículo esquerdo. Comumente observa-se hipertrofia ventricular esquerda à ecocardiografia e a evolução da doença prevê o aparecimento se sintomas como angina, síncope e, em estágios avançados, insuficiência cardíaca [1,2].

O tratamento de primeira escolha da doença, classicamente, se deu através da substituição cirúrgica convencional da valva aórtica (SAVR). Entretanto, com o advento da técnica de implante percutâneo de bioprótese em posição aórtica (TAVI) pelo Prof. Alain Cribier, inicialmente para paciente inoperáveis, mostrou ao mundo a possibilidade desta modalidade terapêutica.

Após a publicação dos *trials* PARTNER (1, 2 e 3), a terapia transcater da valva aórtica se mostrou não somente não inferior à técnica cirúrgica, como superior em relação à técnica cirúrgica, como evidenciado no trabalho PARTNET III. Atualmente, a indicação para este tipo de tratamento ocorre em pacientes de alto, moderado e baixo risco que apresentem estenose aórtica grave, conforme previsto nos principais *guidelines* mundiais.

O implante transcater de válvula aórtica (TAVI) consiste em técnica minimamente invasiva de menor impacto, objetivando melhorar sintomas da estenose aórtica grave [5,6]. O primeiro implante no mundo ocorreu em 2002 pelo francês Prof. Alain Cribier, corrigindo a estenose aórtica grave em paciente com contra-indicação à cirurgia convencional. Com a aumento do número de procedimentos, foi possível alcançar maior experiência, avanços tecnológicos e simplificação da técnica [7,8]. Os avanços da engenharia no *design* das válvulas transcater levaram

à miniaturização dos materiais e menor taxa de vazamento paravalvar após o implante, tanto para próteses expansíveis por balão ou auto-expansíveis. As principais complicações vasculares foram significativamente reduzidas por melhorias nos sistemas de entrega destas próteses [9].

A TAVI se tornou opção terapêutica para pacientes de risco cirúrgico elevado, intermediário e baixo, sendo o último descrito no estudo PARTNER 3, impactando significativamente na qualidade de vida dos pacientes [10,11,12]. A demonstração da eficácia e segurança da TAVI, mesmo em pacientes de baixo risco cirúrgico, contribuiu significativamente para ampliar as indicações do procedimento. A opção pela TAVI deve partir de avaliação minuciosa do time cardiológico (*Heart Team*), que avalia a viabilidade anatômica de cada paciente, objetivando eficácia e segurança deste procedimento.

Para eleição do tratamento é necessário confirmar o diagnóstico do acometimento valvar com exames complementares como ecocardiograma, angiotomografia do aparato valvar aórtico e coronariografia [2,3]. A partir destes é possível avaliar o grau de estenose, adequação anatômica da prótese e analisar o acesso e trajeto vascular [13]. Durante o procedimento, a prótese é guiada através de fluoroscopia, sendo posicionada no anel aórtico. Após o posicionamento e liberação da prótese, a localização é confirmada por aortografia e ecocardiografia.

Atualmente, as próteses disponíveis para a TAVI são expansíveis por balão ou autoexpansíveis, sendo o acesso transfemoral o mais recomendado [14,15], estando associada à menores taxas de sangramento, redução de hospitalização, deambulação precoce, sendo realizada sob anestesia local na maior parte dos procedimentos.

Os pontos positivos do procedimento percutâneo variam desde redução no tempo de internação hospitalar pós procedimento, redução nas complicações vasculares e sangramento [5]. Comparativamente ao tratamento cirúrgico - SAVR (*surgical aortic valve replacement*), a TAVI é menos invasivo e não requer toracotomia e circulação extracorpórea, com evidências que mostram redução de 20% de acidente vascular cerebral e menor taxa de mortalidade pós procedimento [4,9].

As próteses atualmente disponíveis para a TAVI são fabricadas com arcabouço de liga metálica, tendo em seu interior folhetos valvares de pericárdio bovino ou suíno. É importante salientar que a durabilidade deste dispositivo gira em torno de 8 a 10 anos. As diretrizes mundiais de cardiologia preconizam o implante percutâneo da valva aórtica a partir dos 65 anos. A possibilidade de implante desta prótese em substituição à outra TAVI (*valve-in-TAVI*) é opção segura e eficaz em pacientes com elevado risco cirúrgico [13].

OBJETIVOS

Primário: Relatar o caso do implante transcater de prótese valvar aórtica (TAVI) em paciente idosa e risco cirúrgico elevado, ocorrido no Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO) pela equipe de cardiologia intervencionista da instituição.

Secundário: revisão bibliográfica sobre o tema: TAVI na estenose aórtica grave.

MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão em prontuário devidamente obtido no hospital, para a obtenção de informações relevantes sobre o caso e revisão literária. Além disso, foi pesquisado artigos científicos dos últimos 2 anos nas línguas Português e Inglês através do banco de dados PubMed e Lilacs com os seguintes descritores: “TAVI”, “*Severe aortic stenosis*” e “*transcatheter aortic valve replacement*” tendo como resultado 85 artigos. Assim, foram selecionados os artigos de maior relevância sobre o tema proposto e de maior grau de confiabilidade. As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão em prontuário devidamente obtido no hospital, para a obtenção de informações relevantes sobre o caso e revisão literária. Foi obtido termo de assentimento livre e esclarecido do paciente e carta de anuência da instituição responsável pelo caso. O trabalho foi submetido na plataforma brasil e ao comitê de ética da instituição (CEP), respeitando-se as normas e sigilos previstos, mantendo-se a confidencialidade do caso relatado, sob o número do Certificado de Apresentação de Apreciação de Ética (CAAE): 65917122.3.0000.5247.

RELATO DE CASO

Mulher, 83 anos, hipertensa e dislipidêmica, iniciou quadro de dor torácica e cansaço aos médios esforços, progredindo aos mínimos esforços e limitando suas atividades diárias, a despeito da terapia medicamentosa otimizada (TMO).

A investigação inicial através anamnese e exame físico sugeriu o diagnóstico de insuficiência cardíaca – classe funcional da NYHA (New York Heart Association), além da presença de B3 e sopro sistólico +++/6+ em focos aórtico e aórtico acessório à ausculta.

Diante do exposto, foi decidido investigar a etiologia dos seus sintomas a partir de exames complementares. O primeiro a ser realizado foi o ecocardiograma transtorácico que evidenciou valva aórtica com calcificação importante de seus folhetos, gerando grave estenose aórtica - gradientes médio de 69 mmHg e máximo de 102mmHg, associado à hipertrofia ventricular concêntrica. A paciente fora também submetida à angiotomografia de tórax, evidenciando-se valva aórtica densamente calcificada, além de calcificação em via de saída do ventrículo esquerdo.

O tratamento padrão-ouro para a Estenose Aórtica Grave classicamente foi a cirurgia de troca valvar. Entretanto, a partir dos dados do estudo PARTNER-III, a troca valvar aórtica percutânea (TAVI, do inglês, *transcatheter aortic valve implantation*) surgiu como opção validada para pacientes com risco cirúrgico baixo. O escore europeu EuroScore II da paciente para mortalidade intra-hospitalar foi de 12% para a cirurgia de troca valvar, estando alocada em elevado risco cirúrgico. Neste caso, a cirurgia passou a ser contraindicada, haja vista o elevado de risco de complicações intra e pós-operatórias para esta paciente.

Desta forma, com os dados avaliados a partir do time cardiológico da instituição (*Heart Team*), foi decidido que a melhor opção de tratamento para esta paciente seria a partir do implante transcater de prótese valvar aórtica, sendo opção segura e eficaz.

A avaliação dos acessos vasculares ocorreu através de angiotomografia de abdome e pelve,

a qual se mostra importante ferramenta nos pacientes submetidos à TAVI. O grau de calcificação e tortuosidade do acesso é levado em conta e a escolha da lateralidade se faz importante neste momento.

A escolha da prótese também acontece a partir da angiotomografia, com medidas do anel valvar, altura das artérias coronárias, diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo, grau de calcificação valvar e sub-valvar, preditores estes de prognóstico durante e após o procedimento (Figura 1).

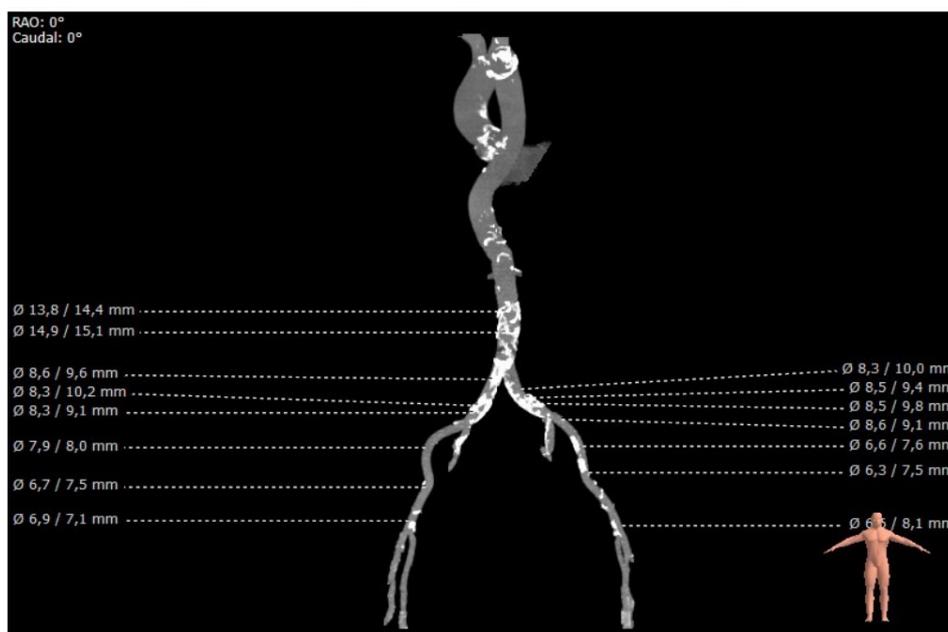
Em dezoito de março de dois mil e vinte e dois, a TAVI foi realizada no Hospital das Clínicas de Teresópolis (HCTCO), pela primeira vez na cidade de Teresópolis, pela equipe da hemodinâmica do hospital.

O procedimento ocorreu sob anestesia local com sedação. O acesso principal foi a via femoral direita (artéria femoral) e o acesso secundário foi a via radial (artéria radial direita). Realizadas angiografias pré-procedimento para avaliação da melhor projeção para o implante. A seguir, a valva aórtica foi cruzada através de cateteres e corda-guia posicionada no interior do ventrículo esquerdo. Optou-se pela pré-dilatação da valva com cateter-balão, objetivando-se aumentar a área por onde a prótese passaria através da valva aórtica. A prótese *Sapien 3* tamanho 29mm fora então posicionada e liberada através de insuflação de balão aderido à prótese. Realizadas angiografias após o procedimento, evidenciando-se bom posicionamento da prótese e ausência de refluxo paraprotético, avaliados também à ecocardiografia transtorácica em sala.

O acesso radial recebeu hemostasia através de pulseira de compressão. O acesso femoral recebeu hemostasia através de dispositivos hemostáticos, seguido de curativo compressivo femoral. O procedimento foi considerado bem sucedido pela equipe.

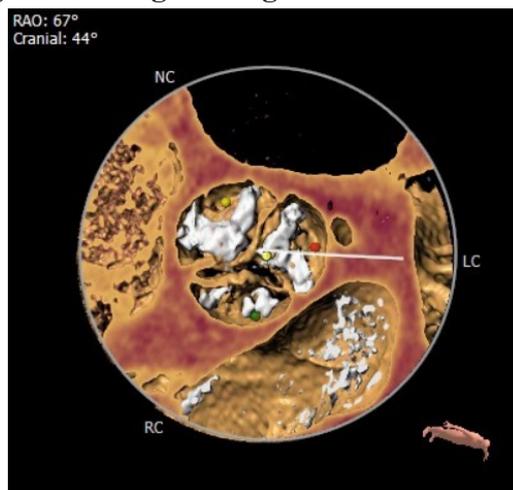
A paciente recebeu alta para casa após 48 horas de internação, seguindo o acompanhamento pelo cardiologista clínico e pelo cardiologista intervencionista do HCTCO, Dr. Daniel Peralta.

Figura 01: Angiotomografia de abdome e pelve



Fonte: exame realizado pela paciente

Figura 02: Angiotomografia de valva aórtica



Fonte: exame realizado pela paciente

DISCUSSÃO

A estenose aórtica é uma comorbidade crescente na população em virtude do envelhecimento, ocasionando piora na qualidade de vida, com sintomas limitantes às atividades diárias e o aumento da mortalidade. A necessidade de tratamento menos invasivo, seguro e eficaz tornou o procedimento TAVI opção relevante no cenário da cardiologia mundial. Atualmente é o tratamento de escolha para pacientes com estenose aórtica grave, acima dos 65 anos.

O método de substituição da válvula aórtica por transcater, quando comparada a forma cirúrgica, apresentou menor taxa de mortalidade nos 24 meses após a substituição de válvula, naqueles pacientes que apresentavam alto risco cirúrgico. Essa diferença pode ser explicada pelo atraso na recuperação do método cirúrgico e a maior incidência de complicações relacionadas à cirurgia. Já nos pacientes de risco baixo e intermediários, não foi possível observar níveis superiores de mortalidade através do método cirúrgico. [3,7,8,12,21]

No estudo de Reardon, que comparou os dois métodos em pacientes de risco intermediário, com estenose aórtica grave e sintomática, foi possível concluir que o risco de morte ou acidente vascular cerebral (AVC) incapacitante, em 24 meses, foi muito similar e variou de 12,6 a 14,0% no estudo em ambos os procedimentos. [20]

No mesmo estudo, foi possível observar maiores taxas de lesão renal aguda, fibrilação atrial e uma maior necessidade de hemotransfusão com a técnica cirúrgica, haja vista a necessidade de toracotomia e circulação extracorpórea. Em contrapartida, as taxas de regurgitação aórtica residual e maior necessidade de implantação de marca-passo foram observadas pela técnica da TAVI. [20]

Craig et al comparou ambos os métodos em pacientes de alto risco cirúrgico. Observou-se que nos primeiros 30 dias após procedimento, as taxas de óbito por qualquer causa foi de 3,4% no grupo transcater e 6,5% no grupo o grupo cirúrgico. No grupo TAVI, o risco para o desenvolvimento de AVC foi de 1,7% maior. Complicações vasculares foram significativamente mais frequentes com a substituição transcaterer (11% vs. 3,2%). [21]

Nos pacientes em que a técnica cirúrgica foi contraindicada, Martin et al. mostrou menor taxa de morte em 1 ano por qualquer causa (30,7% vs. 50,7%) e redução significativa de sintomas.

CONCLUSÃO

O implante transcater de válvula aórtica tem se mostrado uma ferramenta eficaz para o tratamento menos invasivo de estenose aórtica, apresentando benefícios superiores ou similares ao método cirúrgico. Quando comparamos a gravidade do paciente e correlacionamos com os resultados pós intervenção observamos menor taxa de mortalidade nos 24 meses após a substituição de válvula, naqueles pacientes que apresentavam alto risco cirúrgico. Nesses mesmos pacientes observou o dobro da taxa de óbito por qualquer causa nos primeiros 30 dias em pacientes que eram submetidos ao método cirúrgico. Além disso, nos casos de contraindicação de cirurgia os pacientes que passaram por implante transcater tiveram 20% menos chance de morrer em 1 ano por qualquer causa. Dessa forma, esse procedimento favorece a expectativa de vida dos pacientes e ainda permite melhora de qualidade de vida e recuperação mais rápida, sendo uma ótima ferramenta terapêutica para o tratamento da estenose aórtica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estenose Aórtica Valvar – Centro de Cardiologia [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://cardiologiahmt.com.br/estenose-aortica-valvar/>
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Estenose aórtica em idosos: prevalência da doença e número de candidatos à substituição valvar aórtica transcater: uma meta-análise e estudo de modelagem. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:1002-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
3. Beishuizen SJE, Festen S, van der Werf HW, de Graeff P, van Munster BC. Valeu a pena? Benefícios do implante transcater de válvula aórtica na perspectiva do paciente. *J Am Geriatr Soc.* 2021 set;69(9):2605-2611. doi: 10.1111/jgs.17216. Epub 2021 14 de maio. PMID: 33989432; PMCID: PMC8518798.
4. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Implante valvar aórtico transcater versus substituição cirúrgica valvar aórtica para tratamento de estenose aórtica grave sintomática: uma metanálise atualizada. *Revista Europeia do Coração.* 23 de abril de 2019;40(38):3143–53.
5. Swift SL, Puehler T, Misso K, Lang SH, Forbes C, Kleijnen J, et al. Implante valvar aórtico transcater versus substituição cirúrgica valvar aórtica em pacientes com estenose aórtica grave: revisão sistemática e metanálise. *BMJ aberto* [Internet]. 6 de dezembro de 2021 [citado em 20 de abril de 2022];11(12):e054222. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34873012/>
6. Substituição de válvula aórtica transcater - “TAVR” | Edwards Lifesciences [Internet]. www.edwards.com. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://www.edwards.com/br/therapies/>

transcatheter-aortic-valve-replacement-tavr_

7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR (2019) Substituição da válvula aórtica transcatheter com válvula expansível por balão em pacientes de baixo risco. *N Engl J Med* 380(18):1695-1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
8. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D et al (2019) Substituição transcatheter da válvula aórtica com válvula autoexpansível em pacientes de baixo risco. *N Engl J Med* 380(18):1706-1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
9. Carroll, JD; Mack, MJ; Vemulapalli, S.; Herrmann, HC; Gleason, TG; Hanzel, G.; Deeb, GM; Thourani, VH; Cohen, DJ; Desai, N.; et ai. Registro STS-ACC TVT de Substituição Valvar Aórtica Transcatheter. *Geléia. Col. Cardiol.* **2020** , 76 , 2492-2516.
10. Bahaa H, Sadek Y, Mostafa AE, Kamal D, Baraka M, Abdelghani M, Hassan A, Shehata A, Abdelhamid M, Elguindy A. Resultados iniciais de um registro de válvula aórtica transcatheter egípcio (Egy-TVR). *Egypt Heart J.* 2021 Jul 20;73(1):67. doi: 10.1186/s43044-021-00189-y. PMID: 34283346; PMCID: PMC8292463.
11. Sarmiento-Leite R, Oliveira GE de. Implante transcatheter de válvula aórtica: onde estamos em 2020? *Revista Internacional de Ciências Cardiovasculares* [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado em 17 de junho de 2022];33:537–49. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/MGs4sLC43Y7FtP7Sdy4JgHg/abstract/?lang=en#>
12. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Implante transcatheter de válvula aórtica para estenose aórtica em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia. *New England Journal of Medicine.* 21 de outubro de 2010;363(17):1597–607.
13. Ciardetti N, Ciatti F, Nardi G, Di Muro FM, Demola P, Sottili E, et al. Avanços no implante de válvula aórtica transcatheter: uma atualização focada. *Medicina* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado em 16 de junho de 2022]; 57 (7): 711. Disponível em: https://www-mdpi-com.translate.googleusercontent.com/1648-9144/57/7/711/htm?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=en
14. Mehran, R.; Rao, SV; Bhatt, DL; Gibson, CM; Caixeta, A.; Eikelboom, J.; Kaul, S.; Wiviott, SD; Menon, V.; Nikolsky, E.; et ai. Definições padronizadas de sangramento para ensaios clínicos cardiovasculares: um relatório de consenso do consórcio de pesquisa acadêmica de sangramento. *Circulação* **2011** , 123 , 2736-2747.
15. Boljevic D, Bojic M, Farkic M, Sagic D, Topic D, Kovacevic V, Lakcevic J, Veljkovic S, Dobric M, Hinic S, Ilijevski N, Nikolic M, Kaludjerovic A, Bunc M, Nikolic A. Válvula aórtica transcatheter Implantação: Um Relatório sobre o Primeiro Programa Sistemático da Sérvia. *Frente Cardiovasc Med.* 24 de maio de 2022; 9:882854. doi: 10.3389/fcvm.2022.882854. PMID: 35686043; PMCID: PMC9170914.
16. Braz J *Cardiovasc Surg - Implante transcatheter de válvula aórtica: resultados do atual desenvolvimento e implantação de uma nova prótese brasileira* [Internet]. www.bjcv.org. [citado em 18 de junho de 2022]. Disponível em: <http://www.bjcv.org/article/1872/>

en-us/transcatheter-aortic-valve-implantation--results-of-the-current-development-and-implantation-of-a-new- prótese-brasileira

17. Gaia DF, Palma JH, Ferreira CBND, Souza JAM de, Agreli G, Guilhen JCS, et al. Implante transapical de valva aórtica: resultados de uma nova prótese brasileira. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2010 Sep;25(3):293–302.
18. Mehran, R.; Rao, SV; Bhatt, DL; Gibson, CM; Caixeta, A.; Eikelboom, J.; Kaul, S.; Wiviott, SD; Menon, V.; Nikolsky, E.; et ai. Definições padronizadas de sangramento para ensaios clínicos cardiovasculares: um relatório de consenso do consórcio de
19. Tanaka S, Imamura T, Ushijima R, Sobajima M, Fukuda N, Ueno H, et al. Melhoria da Função Endotelial Vascular após Implante Transcateter de Valva Aórtica. *Medicina [Internet]*. 1º de outubro de 2021 [citado em 17 de junho de 2022];57(10):1008. Disponível em: [https://www-mdpi-com.translate.googleusercontent.com/1648-9144/57/10/1008/htm?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=en](https://www.mdpi-com.translate.googleusercontent.com/1648-9144/57/10/1008/htm?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=en)
20. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Substituição Cirúrgica ou Transcateter da Valva Aórtica em Pacientes de Risco Intermediário. *The New England Journal of Medicine [Internet]*. 2017;376(14):1321–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304219>
21. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcateter versus Substituição Cirúrgica da Valva Aórtica em Pacientes de Alto Risco. *New England Journal of Medicine*. 9 de junho de 2011;364(23):2187–98.

O USO DOS INIBIDORES DE SGLT-2 NO MANEJO AMBULATORIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

THE USE OF SGLT-2 INHIBITORS IN THE OUTPATIENT MANAGEMENT OF HEART FAILURE

Lucas Schittino de C. Azevedo¹; Mario Castro Alvarez Perez²

¹Discente do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. lucasschittino07@gmail.com

²Docente do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. mcastroalvarez@lwmail.com.br

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) acomete milhões de pessoas no Brasil e no mundo. A IC é uma das complicações cardiovasculares (CV) mais frequentes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Além disso, o tratamento do DM2 já foi associado à ocorrência de complicações cardiovasculares, tendo os estudos com novos fármacos dirigidos ao tratamento da doença passando a analisar a segurança cardiovascular de sua administração. Assim, dado o importante impacto desta doença em pacientes diabéticos, há um foco crescente nos efeitos das terapias hipoglicemiantes estabelecidas nos desfechos cardiovasculares. **Objetivos:** Analisar os resultados dos estudos científicos sobre a utilização dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura médica de artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed e SciELO, nos idiomas português e inglês. Foram encontrados 268 artigos, sendo 20 selecionados para comporem a base da revisão bibliográfica proposta seguindo os descritores “insuficiência cardíaca”, “inibidores de sgl2” e “diabetes mellitus”. **Resultados:** Os estudos analisados caracterizaram a eficácia de uma classe de hipoglicemiantes, as gliflozinas, em portadores de insuficiência cardíaca, tendo as mesmas, em sua maioria, corroborado para a redução de mortes cardiovasculares e internações hospitalares por IC. **Conclusão:** entre os fármacos utilizados, podemos salientar resultados satisfatórios no manejo da IC, apresentando bons desfechos, além da diminuição de resultados não esperados. Através dos dados apresentados neste trabalho, estima-se que a vida de muitos pacientes seja mudada positivamente.

Descritores: “insuficiência cardíaca”, “inibidores de sgl2” e “diabetes mellitus”.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) affects millions of people in Brazil and around the world. HF is one of the most frequent cardiovascular (CV) complications in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). In addition, the treatment of DM2 has already been associated with the occurrence of cardiovascular complications. Taking this into account, recent studies of new drugs

aimed at treating the disease started to analyze the cardiovascular safety of their administration. Thus, given the important impact of HF on diabetic patients, there is an increasing focus on the effects of established hypoglycemic therapies on cardiovascular outcomes. **Aims:** To analyze the results of scientific studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure. **Methods:** This is an integrative review of the medical literature, including articles indexed in the MEDLINE/PubMed and SciELO databases, written in Portuguese and English. The search was centered on the descriptors “heart failure”, “sglt2 inhibitors”, and “diabetes mellitus.” A total of 268 articles were found, of which 20 were selected to be the basis of the proposed bibliographic review. Results: The analyzed studies characterized the effectiveness of a class of hypoglycemic agents, the gliflozins, in patients with heart failure. The majority of such drugs led to reductions on the incidence of cardiovascular deaths and hospitalizations due to HF. **Conclusion:** The administration of SGLT2 inhibitors in the management of HF is associated with satisfactory results, with good outcomes, in addition to the reduction of unexpected results. Through the data presented in this work, it is estimated that the lives of many patients are positively changed.

Keywords: “heart failure”; “sglt2 inhibitors”; “diabetes mellitus”.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma disfunção orgânica que acomete milhões de pessoas no Brasil e no mundo, sendo uma das principais formas de acometimento cardíaco e estando associada a altos índices de morbimortalidade. Em verdade, a IC é considerada um importante problema de saúde pública, afetando mais de 6 milhões de pessoas nos EUA, havendo expectativas de que esse número aumente para mais de 8 milhões até 2030.¹ A IC é uma síndrome clínica complexa resultante do comprometimento estrutural e/ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção sanguínea, sendo as suas principais manifestações dispneia e fadiga, que podem limitar a tolerância aos esforços, bem como a retenção de líquidos, o que pode ocasionar problemas pulmonares (congestão pulmonar), assim como edemas periféricos. Alguns pacientes têm intolerância ao exercício, enquanto outros se queixam principalmente de edema, dispneia ou fadiga. Nesse sentido, como alguns pacientes apresentam-se sem sinais ou sintomas de sobrecarga de volume, o termo “insuficiência cardíaca” é preferível à “insuficiência cardíaca congestiva”.²

Custos significativos em saúde estão associados à condição, principalmente custos diretos decorrentes de hospitalizações e gastos com medicação.² As diretrizes atuais de prevenção da IC recomendam o manejo agressivo dos fatores de risco, incluindo o tratamento da disfunção ventricular esquerda assintomática (com inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECA]), hipercolesterolemia (com estatinas) e hipertensão arterial sistêmica (com diuréticos, IECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina [BRA]), cessação do tabagismo e redução da ingestão de álcool.^{3,4} O manejo adequado e efetivo dessa patologia é responsável pelo aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes acometidos.

A IC é uma das complicações cardiovasculares (CV) mais frequentes em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), tendo prevalência de 10 a 23%.⁵ A doença arterial coronariana e a hipertensão arterial sistêmica são consideradas importantes fatores contribuintes para a instalação

de IC em pacientes com DM2.⁶ Além disso, fármacos utilizados no tratamento de pacientes com DM2 já foram associados à ocorrência de complicações cardiovasculares, razão porque os estudos mais recentes, com novos fármacos dirigidos ao tratamento da doença, passaram a analisar a segurança cardiovascular de sua administração.

Assim, dado o importante impacto da doença CV (DCV) em pacientes com DM2, tem havido um foco crescente nos efeitos das terapias hipoglicemiantes estabelecidas nos desfechos cardiovasculares. Pode-se esperar que uma melhora no controle glicêmico traga benefícios CV, porque o DM2 é um fator de risco para DCV. De forma mais relevante ainda, contudo, algumas terapias voltadas à redução da glicemia (como inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 [SGLT-2is] e agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1]) mostraram benefícios cardiovasculares além do controle glicêmico.⁷

O principal mecanismo de reabsorção da D-glicose nos rins é conhecido por envolver um cotransportador de Na⁺ e glicose de baixa afinidade e alta capacidade, que está localizado no segmento S1 do túbulo contorcido proximal e tem uma relação de acoplamento Na⁺ para glicose de 1:1. A primeira evidência molecular para este mecanismo reabsortivo de D-glicose renal partiu da caracterização de um DNA complementar de células de rim humano previamente clonado, que codificava uma proteína com 59% de identidade com o cotransportador Na⁺/glicose de alta afinidade presente na mucosa do intestino delgado (SGLT1). Baseado em estudos de expressão com oócitos de *Xenopus laevis*, foi demonstrado que tal proteína (denominada SGLT2) media o transporte saturável dependente de Na⁺ e sensível à florizina de D-glicose e alfa-metil-D-glicopiranosídeo (alfa MeGlc), com valores de Km de 1,6 mM para alfa MeGlc e aproximadamente 250 a 300 mM para Na⁺, consistente com um cotransporte de Na⁺/glicose de baixa afinidade. O conhecimento das propriedades estruturais e funcionais deste importante mecanismo renal de reabsorção de Na⁺/glicose certamente proporcionará avanços na nossa compreensão da fisiopatologia de certas doenças renais, como a glicosúria renal familiar e distúrbios renais diabéticos.⁸

O presente estudo visa discutir o papel dos inibidores de SGLT-2 no tratamento da IC, seja nos casos com fração de ejeção (FE) reduzida, seja naqueles com FE preservada.

JUSTIFICATIVA

Mediante a gravidade do quadro da insuficiência cardíaca, índice de pacientes acometidos e suas complicações futuras nas pessoas que são acometidas por essa doença, se fazem necessários estudos de novas drogas que possibilitem desfechos favoráveis para tais pacientes, uma vez que a qualidade de vida e funcionalidade deles são afetadas de forma positiva, modificando o prognóstico. Além disso, a análise dos resultados até aqui obtidos sugere benefícios financeiros para a Saúde Pública e para toda a rede assistencial de atenção à saúde que está envolvida no tratamento desta cardiopatia. Ademais, ao se tratar de uma doença crônica, encontrar drogas eficientes e que reduzam os custos das internações por IC certamente trará resultados positivos em todos os âmbitos.

OBJETIVOS

Analisar os resultados dos estudos científicos sobre a utilização dos inibidores de SGLT2 em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura médica, com caráter qualitativo e exploratório, de artigos indexados nas bases de dados do MEDLINE/PubMed (*National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), publicados nos idiomas português e inglês. Os artigos selecionados foram filtrados a partir de janeiro de 2015, tendo sido encontrados através dos descritores: “*heart failure*”, “*sglt-2 inhibitors*” e “*diabetes mellitus*”. A partir desses descritores e dos filtros estabelecidos, foram encontrados 268 artigos, dentre os quais 20 foram selecionados para servirem de base da revisão bibliográfica proposta.

Os critérios de inclusão consistem em artigos que mostraram associação entre uso dos inibidores de SGLT2 e benefícios cardiovasculares com relevância estatística. Os critérios de exclusão foram não condizer com os descritores escolhidos e com o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisarmos os altos índices de acometimento populacional pela IC, novos medicamentos passaram a ser testados com o intuito de melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Tendo ciência de que a IC é uma patologia frequentemente associada a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), uma classe medicamentosa que passou a ser testada foi a dos inibidores de SGLT-2, classe farmacológica inicialmente utilizada no tratamento de DM2. Uma série de estudos centrados na utilização de drogas hipoglicemiantes foram realizados. Tais estudos serão descritos e analisados a seguir.

O estudo EMPA-REG utilizou um inibidor de SGLT-2, a empaglifozina, em pacientes com DM2, comparando o mesmo com placebo em 7020 pacientes com doença cardiovascular.¹⁰ A incidência de desfechos primários, como morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal ou acidente vascular encefálico (AVE) não fatal foi reduzida. Em verdade, o uso de tal droga se mostrou seguro e cardioprotetor, resultando numa redução de 38% na incidência de morte cardiovascular, de 35% em hospitalizações por IC e de 32% de morte por todas as causas.

Outro estudo realizado foi o estudo CANVAS, o qual avaliou a eficácia de outro inibidor de SGLT-2, a canaglifozina. O fármaco foi testado em um total de 10.142 pacientes, sendo dois terços desses portadores de doenças cardiovasculares.¹¹ Tal estudo apresentou como desfecho primário a redução drástica da ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores. No entanto, a maior taxa de redução de *endpoints* foi observada na taxa de hospitalização por IC, que foi classificado como desfecho secundário do estudo.

O estudo CREDENCE utilizou 4401 pacientes portadores de DM2, doença cardiovascular aterosclerótica e doença renal albuminúrica associada.¹² Todos os desfechos cardiovasculares

foram reduzidos de forma significativa, assim como eventos clínicos maiores, como hospitalização por IC e morte cardiovascular.

DECLARE foi um estudo que envolveu 17.160 pacientes portadores de doenças cardiovasculares ateroscleróticas ou que apresentavam risco de desenvolverem IC. Tal estudo apresentou um grupo de pacientes com menor risco cardiovascular se comparado com os demais estudos. A droga utilizada foi a dapagliflozina, que não apresentou redução na taxa de eventos adversos cardiovasculares, embora tivesse resultado numa redução da taxa de morte cardiovascular e de morte por outras causas nos pacientes que apresentavam alto risco, sendo estes os portadores de IC com fração de ejeção reduzida e pacientes que previamente tenham sofrido um IAM.¹³

Outro estudo foi realizado com 8.246 pessoas, sendo denominado VERTIS CV. Esse estudo incluiu pacientes portadores de DM2 e doença aterosclerótica, sendo comparados os efeitos da ertugliflozina com placebo. Efeitos cardiovasculares significativos não puderam ser observados em tal estudo. Contudo, em contrapartida, ao analisar dados de internações hospitalares por IC, pode-se concluir reduções nos índices.

Uma metanálise de 5 ensaios clínicos duplo-cegos e controlados por placebo de inibidores de SGLT-2 foi realizada entre pacientes diabéticos. Foram selecionados 46.969 pacientes para um grupo de estudo, onde desses 31.116 eram portadores de DM2 e doença aterosclerótica, conforme demonstrado na Figura 1.¹⁴ Foi possível observar reduções importantes na incidência de eventos cardíacos adversos maiores, morte cardiovascular e hospitalização por IC.¹⁵ Foi analisada a utilização da sotagliflozina, um inibidor tanto do SGLT2 quanto do SGLT1. Uma ação relevante da inibição do SGLT1 é o atraso da absorção da glicose pelo intestino, o que pode gerar como consequência uma diarreia leve, sintoma muitas vezes relatado pelos pacientes.

Figura 1. Ensaios com resultados avaliando desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2.

Variável	EMPA-REG RESULTADO	Programa CANVAS	CRÉDITO	DECLARE-TIMI 58	CV VERTIS	PONTUADO	Tudo
Medicamento	Empagliflozina	Canagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina	Sotagliflozina	
Nº de pacientes	7020	10.142	4401	17.160	8246	10.584	57.553
Cardiovascular aterosclerótica doença — % de pacientes	100	65,6	50,4	40,6	100	48,6	63,0
História de insuficiência cardíaca — % de pacientes	10,1	14,4	14,8	10,0	23,7	31,0	17,0
Resultados - taxa de risco (IC 95%)†							
Cardiovasculares adversos maiores grandes eventos	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	0,80 (0,67-0,95)	0,93 (0,84-1,03)	0,99 (0,88-1,12)	0,77 (0,65-0,91)	0,89 (0,84-0,94)
Morte cardiovascular	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,78 (0,61-1,00)	0,98 (0,82-1,12)	0,92 (0,77-1,10)	0,90 (0,73-1,12)	0,86 (0,79-0,93)
Hospitalização para o coração falha	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,61 (0,47-0,80)	0,73 (0,61-0,88)	0,70 (0,54-0,90)	0,67 (0,55-0,82)	0,68 (0,62-0,75)

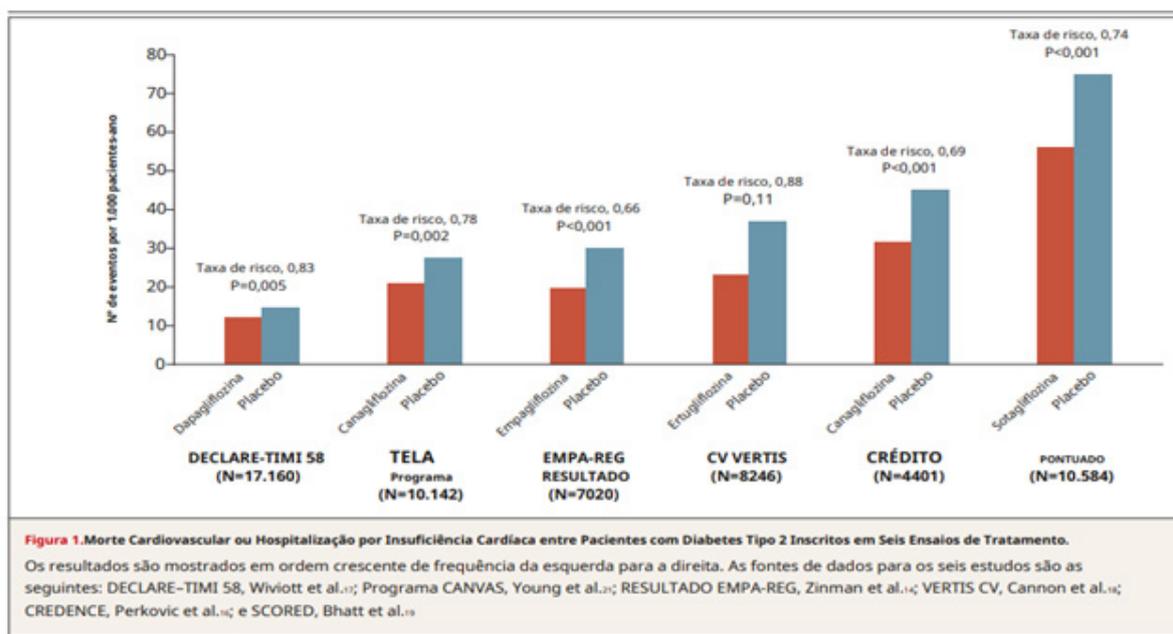
Fontes: EMPA-REG OUTCOME, Zinman et al.¹⁴; Programa CANVAS, Neal et al.¹⁵; CREDENCE, Perkovic et al.¹⁶; DECLARE-TIMI 58, Wiviott et al.¹⁷; VERTIS CV, Cannon et al.¹⁸; e SCORED, Bhatt et al.

Outro estudo realizado foi SOLOIST-WHF, que incluiu 1.222 pacientes recém hospitalizados por IC descompensada. O estudo partiu do princípio de que o tratamento começaria

de forma precoce, ou seja, durante a internação ou até dois dias após a alta hospitalar. O desfecho primário, composto por morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visitas urgentes ao hospital por IC, foi reduzido nos pacientes que utilizaram sotagliflozina (razão de risco: 0,67; IC 95%: 0,52 a 0,85).¹⁴

O estudo Efeito da Sotagliflozina em Eventos Cardiovasculares e Renais em Pacientes com DM2 e Insuficiência Renal Moderada que estão em Risco Cardiovascular (SCORED) reuniu 10.584 pacientes com DM2 e DRC que estavam sob risco de doença cardiovascular aterosclerótica (Figura 2). O desfecho primário, o mesmo do SOLOIST-WHF, foi reduzido de forma expressiva (taxa de risco: 0,74; IC 95%: 0,63 a 0,88). A totalidade de infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos também tiveram seus índices estatísticos diminuídos em tal estudo.

Figura 2. Morte Cardiovascular ou Hospitalização por Insuficiência Cardíaca entre Pacientes com Diabetes Tipo 2.



Fonte: DECLARE-TIMI 58, Wiviott et al.¹⁷; Programa CANVAS, Young et al.²¹; RESULTADO EMPA-REG, Zinman et al.¹⁴; VERTIS CV, Cannon et al.¹⁸; CREDENCE, Perkovic et al.¹⁶; e SCORED, Bhatt et al.

O estudo DAPA-HF foi um estudo que se limitou a analisar resultados em pacientes portadores de IC com fração de ejeção abaixo de 40%. Além disso, outro dado marcante importante desse estudo (que deve ser destacado) foi o número de pacientes não diabéticos tipo 2 incluídos na análise, que atingiram a marca de 55% dos 4.744 pacientes analisados. NO DAPA-HF, aleatoriamente, alguns pacientes foram designados ao uso de dapagliflozina. Esses indivíduos obtiveram reduções importantes na ocorrência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, o desfecho primário (*hazard ratio*: 0,74; IC 95%: 0,65 a 0,85), e uma expressiva redução (31%) na hospitalização por falha cardíaca. A mortalidade por todas as causas e a piora ambulatorial da IC também foram reduzidas.^{16,17} Além disso, foi observado que os benefícios foram semelhantes em pacientes com e sem DM2, mostrando que os benefícios cardiovasculares advindos do uso do inibidor de SGLT2 eram independentes de suas propriedades de redução da glicose sérica.

Outro estudo parecido, o EMPEROR-REDUCED, obteve um desempenho semelhante ao DAPA-HF. No entanto, em tal estudo foram incluídos pacientes com disfunção sistólica mais grave. Mais uma vez, o benefício cardiovascular pode ser observado em pacientes portadores ou não de DM.¹⁸ O desfecho primário, que contemplava hospitalização por IC ou morte cardiovascular, foi reduzido de forma significativa em ambas os tipos de pacientes.¹⁹

Já o estudo EMPEROR-PRESERVED, avaliou um grupo de 5.988 pacientes portadores de IC com fração de ejeção preservada (ICFEP).^{18,20} Os pacientes estavam em tratamento, utilizando betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estatinas. No grupo de pacientes aleatoriamente designados para empagliflozina, o desfecho primário, morte cardiovascular ou hospitalização por IC, foi significativamente reduzido (taxa de risco: 0,79; IC 95%: 0,69 a 0,90), assim como o desfecho secundário, hospitalização por insuficiência cardíaca (taxa de risco: 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,88). Os benefícios da empagliflozina foram quase idênticos em pacientes com e sem DM2.¹⁸

CONCLUSÃO

Em virtude dos aspectos abordados e dos ensaios analisados, foram obtidos alguns índices positivos e significativos. Conseqüentemente, expectativas de resultados positivos a longo prazo para pacientes portadores de IC, associada ou não a DM2, são esperados.

Podemos salientar a obtenção de resultados satisfatórios no manejo da IC, apresentando bons desfechos, além da diminuição de resultados não esperados, como reduções de hospitalização por doença cardíaca, de morte cardiovascular e de falha cardíaca. Os benefícios foram demonstrados com todos os inibidores de SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina e ertugliflozina) e com o inibidor conjunto de SGLT-1 (sotagliflozina).

Mediante os dados e resultados apresentados neste trabalho, estima-se que a vida de muitos pacientes seja mudada positivamente, diminuindo o número de complicações de sua doença, além de possibilitar melhora dos sintomas, assim como recuperação funcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2021 Dec 9;39(2):845–61. doi: 10.1007/s12325-021-01989-z.
2. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018 May 2;18(1). doi: 10.1186/s12872-018-0815-3.
3. 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.
4. 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/ehab368.
5. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Feb;3(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
 6. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure.* 2018 Jan;20(5):853–72. doi: 10.1002/ejhf.
 7. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
 8. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest.* 1994;93(1):397-404. <https://doi.org/10.1172/JCI116972>.
 9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.
 10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 13. Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med.* 2019 May 9;380(19):1881-1882. doi: 10.1056/NEJMc1902837.
 14. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):129-139. doi: 10.1056/NEJMoa2030186.
 15. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
 16. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation.* 2020 Oct 27;142(17):1623-1632.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047480.

17. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 4;75(4):435-447. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.036.
18. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. EMPEROR Study Group. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1531-1533. doi: 10.1056/NEJMc2112411.
19. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Hauske SJ, Brueckmann M, Pfarr E, Schnee J, Wanner C, Packer M. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):310-321. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

NEOPLASIAS CUTÂNEAS EM PACIENTES COM ALBINISMO

SKIN NEOPLASMS IN PATIENTS WITH ALBINISM

Bárbara F. Martins¹; Paula D. Granja²

¹Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. barbaramartinssf@gmail.com

²Docente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: Com mais de 175 mil novos casos por ano, o câncer de pele é o mais incidente no Brasil, sendo a radiação ultravioleta a principal responsável pelo seu desenvolvimento. Devido a alterações pigmentares, os pacientes com albinismo podem ser mais propensos ao desenvolvimento de lesões de pele pré-malignas e malignas. **Objetivos:** Analisar os dados clínicos e epidemiológicos e determinar a prevalência de lesões cutâneas em pacientes com albinismo. **Métodos:** Revisão bibliográfica, analisando estudos publicados nos últimos cinco anos, associando-se os descritores da língua inglesa: câncer de pele e albinismo. Foram selecionados 15 artigos com maior correlação com o tema. **Resultados:** Os albinos são mais propensos aos efeitos nocivos da radiação solar com maior risco de danos cutâneos devido à redução ou ausência de melanina. O câncer de pele é uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os albinos. No Brasil, mesmo nos principais centros urbanos, esses pacientes têm acesso limitado a cuidados, o que acarreta diagnóstico tardio e maior risco de complicações. **Conclusões:** O uso sustentado de protetor solar e outras medidas fotoprotetoras são fundamentais para prevenção de danos actínicos e do câncer de pele em albinos. É de suma importância o rastreamento das lesões cutâneas na população albina e educá-la sobre os efeitos nocivos da exposição solar.

Descritores: câncer da pele; albinismo; radiação solar; prevenção

ABSTRACT

Introduction: With more than 175,000 new cases per year, skin cancer is the most frequent in Brazil, with ultraviolet radiation being the main cause of its development. Due to pigmentary changes, patients with albinism may be more prone to the development of premalignant and malignant skin lesions. **Aims:** To analyze clinical and epidemiological data and determine the prevalence of skin lesions in patients with albinism. **Methods:** Bibliographic review, analyzing studies published in the last five years, associating the English language descriptors: skin cancer and albinism. 15 articles with the highest correlation with the theme were selected. **Results:** Albinos are more prone to the harmful effects of solar radiation with a greater risk of skin damage due to reduced or absent melanin. Skin cancer is a major cause of morbidity and mortality among albinos. In Brazil, even in major urban centers, these patients have limited access to care, which leads to late diagnosis and a higher risk of complications. **Conclusions:** The sustained use of sunscreen and other photoprotective measures are essential for the prevention of actinic damage and skin

cancer in albinos. It is of paramount importance to screen skin lesions in the albino population and educate them about the harmful effects of sun exposure.

Keywords: skin cancer; albinism; solar radiation; prevention

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é a neoplasia mais incidente no Brasil, com mais de 175 mil novos casos por ano, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) (1). A radiação ultravioleta (UV) é a principal responsável pelo desenvolvimento de tumores cutâneos, e a maioria dos casos está associada à exposição solar excessiva. Mesmo com uma alta incidência, o câncer da pele não melanoma tem baixa letalidade e pode ser tratado com facilidade se detectado precocemente (2). Adicionalmente, observou-se que a exposição crônica e excessiva nos primeiros 10 a 20 anos de vida, especialmente nos momentos em que os raios solares são mais intensos, ou seja, das 10h às 16h, aumenta o risco de câncer de pele, pois em tenra idade há uma maior chance de exposição solar cumulativa tanto no lazer quanto no local de trabalho (3).

Albinismo é um termo genérico usado para descrever um grupo heterogêneo de distúrbios autossômicos recessivos hereditários caracterizados por mudanças na biossíntese da melanina causando ausência ou redução da pigmentação da pele, cabelos e/ou olhos (4). Pacientes com albinismo possuem melanócitos normais tanto na epiderme como nos folículos, mas a melanina está total ou parcialmente ausente (5). O albinismo foi classicamente subdividido em três grupos: oculocutâneo (OCA), ocular (OA) e albinismo síndrômico (6). As manifestações clínicas do OCA incluem problemas de visão e alta suscetibilidade ao câncer de pele (7). A apresentação clínica é amplamente diversificada e sua gravidade depende dos tipos subclínicos de OCA (8). Na presença desses subtipos, os sintomas clínicos e o curso da doença mostram uma variabilidade pronunciada, especialmente no tipo e extensão da pigmentação da pele e dos cabelos, bem como na gravidade do envolvimento ocular, o que dificulta a classificação fenotípica (9).

Devido a alterações pigmentares, os pacientes com OCA podem ser mais propensos ao aumento da morbidade e mortalidade relacionada ao desenvolvimento de lesões de pele pré-malignas e malignas, mesmo em pacientes jovens. Apesar da distribuição global, os dados sobre a prevalência e os fatores de risco de lesões malignas nesta população são escassos na literatura, especialmente na população brasileira (4). A prevalência mundial do albinismo é estimada em 1:17.000 (7), com um grande impacto no continente africano (4). De acordo com as Nações Unidas, 98% das pessoas com albinismo (PCA) não vivem além dos 40 anos por causa da exposição ao sol, com os cânceres de pele representando pelo menos 80% de suas mortes. A maioria desses cânceres de pele é representada pelo carcinoma de células escamosas (SCC) em 75–88%, carcinoma basocelular (BCC) em 9–23% e menos frequentemente melanoma (1,3–3%). Fatores genéticos (fototipos) e ambientais (exposição ao sol) foram implicados na ocorrência de cânceres de pele não-melanoma (10).

Devido à redução ou ausência de melanina, as PCA são muito sensíveis aos efeitos nocivos da luz ultravioleta (UV) (10). A exposição excessiva ao sol é um importante fator ambiental que leva ao envelhecimento acelerado da pele, o desenvolvimento de queratoses actínicas e um

maior risco de câncer de pele (11). Os tumores são mais agressivos nos indivíduos que não seguiram medidas de proteção e tiveram níveis relativamente altos de exposição ao sol (11). As complicações do albinismo resultam dos danos graves na pele decorrentes de queimaduras solares que podem progredir para cânceres de pele em estágios posteriores (8).

As prioridades de tratamento são uma proteção consistente contra a luz UV para profilaxia contra o câncer de pele (importância das roupas de proteção, chapéus, protetor solar e sua reaplicação durante o dia) e exames dermatológicos preventivos regulares (proteção secundária) (9). Além dos desafios de saúde, a literatura sinaliza que a PCA enfrentava desafios sociais e psicológicos. Diferenças nas aparências físicas da PCA, juntamente com mitos e superstições associados, podem resultar em preconceitos e equívocos, levando a estigma social, isolamento e perseguição violenta (12).

OBJETIVOS

Analisar os dados clínicos e epidemiológicos e determinar a prevalência de lesões cutâneas malignas e pré-malignas em pacientes com OCA.

MÉTODOS

Corresponde a uma revisão bibliográfica, analisando artigos científicos publicados nos últimos cinco anos (entre 2017 e 2022), com texto completo disponível. A busca ocorreu na base de dados MedLine/PubMed, associando-se os descritores da língua inglesa: câncer de pele e albinismo (*Skin cancer and Albinism*). Como critérios de inclusão, foram utilizados os filtros: texto completo; últimos cinco anos; idiomas: português, inglês e espanhol, todos os tipos de estudo. Foram encontrados 58 artigos e, após a leitura de seus títulos e resumos, foram selecionados 15 estudos que tinham maior correlação com o tema.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

O albinismo é uma desordem genética que afeta indivíduos de todas as classes sociais e países em todo o mundo, embora em diferentes taxas de prevalência. No Brasil, o albinismo é clinicamente diagnosticado na presença de anormalidades na pele e achados oculares. Devido à extensa sobreposição de diferentes formas da doença, a distinção entre subtipos de albinismo com base em características clínicas e a ampla heterogeneidade fenotípica do distúrbio dificultam o estabelecimento de correlações fenotípicas e genéticas (5).

Os albinos são extremamente propensos aos efeitos nocivos da radiação UV e correm maior risco de danos actínicos em decorrência da redução ou ausência de melanina. Muitas PCA desenvolvem queratose actínica ou câncer de pele antes de atingir a idade de 30 anos. As sequelas do câncer de pele estão entre as principais causas de morte precoce em pacientes albinos. O câncer de pele ocorre em pacientes albinos adultos jovens expostos ao sol sem proteção. Nesses pacientes, o câncer de pele é invariavelmente múltiplo e biologicamente agressivo por natureza, embora o melanoma seja raro. O câncer geralmente ocorre na cabeça ou no pescoço, áreas geralmente mais expostas à radiação solar. Dada a sua alta sensibilidade à luz UV, os albinos precisam de proteção

solar total e devem ser submetidos a exames regulares da pele a cada seis meses ou menos (5).

No Brasil existem poucos estudos epidemiológicos e não há informações nos bancos de dados governamentais sobre a incidência do albinismo no país. Acredita-se que esta seja maior em regiões com maior prevalência de ascendência africana, como o Nordeste. Devido à alta presença de ascendência africana e ao fato de que a região foi o ponto de entrada para os escravos africanos durante o período colonial, acredita-se que a Bahia tenha a maior incidência de albinos no país (5).

Outra área do Brasil estudada por sua alta incidência de albinismo é a cidade de Lençóis, no norte do estado do Maranhão. Dada a sua pequena população e localização remota, a consanguinidade é elevada e a suposta taxa de albinismo entre os anos 1970 e 1980 foi considerada uma das maiores do mundo. A região agora tem menos albinos, devido às migrações para outras regiões e/ou morte precoce devido ao câncer de pele. Há também relatos de albinismo em muitas comunidades indígenas do Brasil como no Acre, Mato Grosso, São Paulo e Pará (5).

Os poucos estudos e relatórios disponíveis na literatura científica sugerem que os números do albinismo no Brasil se assemelham aos da África. No entanto, não está claro se esses números refletem a verdadeira situação no país, destacando a necessidade de o governo registrar o albinismo em bancos de dados oficiais ou realizar estudos baseados na população que forneçam uma estimativa confiável desses números. Assim, há uma escassez geral de dados que mapeiem a epidemiologia dos albinos no Brasil, sendo necessários mais estudos para compreender melhor a distribuição e incidência desse distúrbio genético no país e elaboração de estratégias mais assertivas para a condição (5).

O OCA predispõe a cânceres de pele de queratinócitos, ou seja, carcinoma de células basais (BCC) e carcinoma de células escamosas (SCC), particularmente em áreas mais expostas ao sol. Dado que os indivíduos com OCA são tipicamente mais propensos a queimaduras solares, os queratinócitos dos albinos expostos ao sol correm maior risco de transformação maligna devido à radiação UV. SCCs em albinos podem se desenvolver de novo ou a partir de lesões actínicas pré-malignas, como a queratose actínica, na qual os queratinócitos podem sofrer transformação inicial induzida pela radiação solar. Dependendo da intensidade e tempo de exposição à luz solar, os queratinócitos podem exibir diferentes graus de dano ao DNA. O grau de pigmentação da pele está inversamente correlacionado com o risco de câncer de pele induzido pelo sol. O risco de câncer de pele é proporcional à quantidade acumulada de radiação UV absorvida pelos queratinócitos; o potencial de alteração maligna é determinado pelo número de insultos genéticos. Assim, uma alta frequência de exposições mais curtas à luz solar é mais provável de ser cancerígena do que exposições mais longas menos frequentes, já que cada evento de exposição pode potencialmente causar uma mudança. Quanto mais alterações genéticas ocorrerem, maior a chance de transformação maligna (5).

Com a fotossensibilidade dos albinos, esses pacientes além de se queimarem facilmente, podem ter transformações malignas na pele em decorrência da inflamação local induzida pela radiação solar. Posteriormente à queimadura solar, células inflamatórias podem danificar diretamente o DNA e/ou desregular os mecanismos, favorecendo a evolução para o câncer de pele. A maior parte desses danos ocorre nas regiões do corpo mais expostas ao sol, como a face, as orelhas, a

região cervical e os ombros. As lesões de pele incluem queimaduras solares, bolhas, elastose solar/queratose, efélides, lentigo e câncer de pele (5).

A prevalência de queratose actínica depende do tipo de pele, localização geográfica e tempo exposto à luz solar. Caso não tratadas, essas lesões podem evoluir para SCC. Um estudo na Austrália observou que a pele clara é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer. Maia et al, classificou o tipo de pele de 259 pacientes com SCC de acordo com os critérios de Fitzpatrick. Os tipos de pele clara I e II, o menos pigmentados dos seis tipos classificados, têm maior risco de desenvolver o câncer, mostrando essa relação direta entre pele clara e maior ocorrência de neoplasia cutânea (5).

Um estudo realizado no Quênia, localizado ao longo da linha do Equador, com 151 albinos mostrou lesões de pele graves em 80% dos pacientes, salientando que a frequência de anormalidades malignas da pele em albinos é maior para aqueles que estão em regiões equatoriais do que aqueles que vivem mais distante do Equador (5).

A neoplasia cutânea é uma das principais causas de morbimortalidade entre os albinos que desenvolvem lesões pré-malignas e malignas em uma idade mais jovem e nos que têm câncer de pele avançado na terceira e quarta décadas de vida. Estudos anteriores na Nigéria e Tanzânia relatam que apenas alguns albinos sobrevivem além dos 30 anos de idade. Na terceira década de vida, muitos albinos negros na África terão desenvolvido SCCs potencialmente fatais, mas caso seja diagnosticado em um estágio inicial, o SCC é curável por excisão cirúrgica. O SCC é mais frequente, mais agressivo e geralmente apresenta taxa mais alta de recorrência em albinos negros do que em indivíduos normalmente pigmentados. O risco de SCC em negros albinos é mil vezes maior do que para a população em geral, sendo a cabeça e o pescoço as áreas mais comumente afetadas (5).

Estudo realizado na Nigéria revelou que os albinos representavam 67% dos pacientes tratados para câncer de pele primário em um hospital universitário, 61% dos quais tinham menos de 40 anos. A presença de neoplasia cutânea foi analisada em 111 albinos de uma população negra de Joanesburgo, África do Sul, com taxa geral de 23% e ampliação do risco com a idade. Em uma revisão envolvendo 1000 albinos nigerianos, não foi encontrado nenhum com mais de 20 anos livre de lesões cutâneas pré-malignas ou malignas induzidas pela UV. Em uma revisão de 350 albinos em Dar-es-Salam, a idade máxima dos pacientes com câncer de pele avançado foi a quarta década de vida. Outro estudo, realizado na Tanzânia, analisou 134 biópsias de 86 pacientes albinos diagnosticados com câncer de pele. Nesse trabalho, o paciente mais jovem tinha 18 anos, o mais velho 68 anos e a idade média foi de 35 anos (5).

Em estudo realizado no Togo em 2019, 115 biópsias excisionais foram realizadas para exame histológico em 79 pacientes, com uma média de 1,5 biópsias excisionais por PCA. A idade média dos 79 pacientes foi de $24 \pm 16,1$ anos (extremos: 7 e 75 anos), e a relação com gênero (Masculino/ Feminino) foi de 1:1. Todas essas 115 biópsias foram cutâneas. Os quatro diagnósticos mais frequentes em ordem decrescente foram carcinomas basocelulares (BCCs) (31 casos; 26,9%), carcinomas escamosos invasivos (SCCs) ou doença de Bowen (23 casos; 20%), queratose actínica (20 casos; 17,3%) e cistos (sete casos; 6,1%). Os 54 carcinomas cutâneos foram diagnos-

ticados em 33 (41,8%) dos 79 pacientes que foram submetidos a biópsias de pele/biópsias excisionais e estavam localizados principalmente na região cefálica (61,1%) e nos membros superiores (27,8%). Nenhum caso de melanoma cutâneo foi diagnosticado. Esses resultados mostram que lesões cutâneas suspeitas que exigem biópsia de pele são geralmente múltiplas na mesma PCA, provavelmente devido aos efeitos da radiação ultravioleta. Além disso, a principal razão para biópsias/excisões na PCA é a suspeita de malignidade, tendo como objetivo a detecção precoce desses cânceres de pele (13).

O Brasil é transecto no Norte pelo Equador e no Sul pelo Trópico de Capricórnio, portanto, 92% de sua área está dentro dos trópicos, fornecendo níveis muito altos de radiação solar. Apesar de algumas variações, estudos meteorológicos mostram que a radiação UV tende a ser muito alta em todo o país. Isso é verdade mesmo durante a temporada de inverno e fora das horas consideradas críticas para a exposição solar, normalmente atingindo altos níveis na escala de índice ultravioleta (UIV) publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, de muito alto (UIV 8–10) a extremo (UVI 11+). Estudos mostraram que a incidência de carcinoma de células escamosas dobra a cada oito a dez graus de diminuição na latitude, atingindo o pico no Equador. Os danos da radiação UV ocorrem mais intensamente nos PCA, tornando o Brasil extremamente desfavorável para essa população (5).

O câncer de pele não melanoma (NMSC) é responsável por 90% de todos os cânceres de pele. Os tumores de pele mais comuns no Brasil e globalmente são BCC (70–80% dos casos diagnosticados) e SCC (20–25% dos casos). O BCC é três a quatro vezes mais comum do que o SCC na população branca. Ambos têm altas taxas de cura se identificados precocemente e apenas uma pequena quantidade de casos é fatal. Esses cânceres têm a maior incidência e menor letalidade de todos os cânceres de pele (5).

Estudo realizado na Bahia em 2007, mostrou que 42% dos albinos tinham lesões na pele e 47% não usavam protetor solar regularmente. Uma proporção substancial dos albinos que desenvolveram lesões na pele não usava protetores solares ou raramente os usava. Um estudo retrospectivo foi publicado em 2013 de dados coletados de 22 albinos e 30 não albinos (24–89 anos) com lesões cancerosas e 24 albinos sem lesões cutâneas. A idade média dos albinos com câncer era de 34 anos vs. 65 anos para não albinos. Usando o teste Yates, uma relação significativa entre o uso de protetor solar e a ausência de desenvolvimento de neoplasias pele foi determinada. Entre os albinos que usavam protetores solares desde a infância, apenas dois (11%) desenvolveram câncer de pele (5).

A prevalência de câncer de pele em pacientes estudados do Programa Pro-Albino (Brasil, $n = 146$) (26%) foi semelhante à encontrada em albinos por pesquisadores na Tanzânia (25%), África do Sul (23%), e muito maior do que as taxas encontradas na Europa de 6% na França e de 0,5% na Itália. Portanto, a comparação dos resultados atuais com dados na literatura revela uma grande semelhança com relatos de estudos na África, mas uma grande diferença com os achados dos grupos europeus. Isso ilustra a grande influência de fatores ambientais e condições socioeconômicas e culturais na morbimortalidade associada ao albinismo. No estudo citado, dos 37 (26% da amostra; $n = 146$) pacientes com histórico anterior ou atual de câncer de pele, o tipo histológico

foi identificado em 29, compreendendo 62% BCC, 51% SCC e 7% melanoma. Essa proporção difere ligeiramente da relatada para a população não albina, embora com o BCC ainda predominando sobre os casos de SCC. Desses pacientes, 14% tinham ambos os tipos de carcinoma (BCC e SCC). Alguns pacientes tinham vários tumores ulcerados. O local dos tumores foi preferencialmente a cabeça e o pescoço (43%), seguido pelo tronco (37%) e pelos membros (20%), refletindo a tendência de maior prevalência nas áreas mais visíveis ao sol (5).

Um estudo realizado em São Paulo, revelou que a idade de 945 pacientes com NMSC pela primeira vez foi em média de 68 anos, enquanto 1,7% tinham menos de 40 anos de idade e 90,3% tinham mais de 50 anos. Um estudo semelhante, composto por 146 pacientes em um programa de cuidados pró-albinos visto pela mesma instituição, descobriu que a idade média dos pacientes albinos com câncer de pele era de 47 anos. As idades mínimas em que esse dano ocorreu também foram consideradas precoces, conforme relatado na África, com a idade mais baixa para queratose actínica sendo 21 anos, elastose solar observada em um paciente de 6 anos e câncer de pele aos 23 anos de idade. Como esperado, a falha no uso de proteção solar e queimaduras solares foram significativamente associadas à ocorrência de câncer. A população estudada também exibiu uma alta taxa de danos actínicos: queimadura solar (72%), queratose actínica (45%), elastose (57%), lentigo (25%), e câncer de pele (26%). Nesse estudo, dos 945 pacientes com NMSC, 82% tinham um diagnóstico de BCC e 18% tinham SCC. Os locais do corpo mais afetados foram a cabeça e o pescoço (81% dos casos), seguidos pelo tronco (11%) e pelos membros (8%; dados não publicados) (5).

Em estudo realizado no Brasil, no Hospital Pequeno Príncipe, dos seis pacientes que foram submetidos a avaliação dermatológica, apenas um indivíduo (C3) teve consultas regulares com um dermatologista, e apenas dois (C3 e C4) usaram protetor solar de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia, antes da participação neste estudo. Todas as mães relataram estar cientes da importância de seus filhos usarem protetor solar corretamente. Cinco dos seis pacientes (C1, C2, C3, C6 e C7) tiveram crescente pigmentação do cabelo e da íris desde o nascimento. Dois pacientes (C6 e C7), que são adolescentes (16 anos e 18 anos), relataram estar cientes do risco de câncer de pele, mas indicaram que não usam protetor solar regularmente. Um indivíduo (C7) relatou dois episódios de insolação. Durante a avaliação clínica, todos os pacientes e seus responsáveis receberam informações sobre o uso de protetor solar e as consequências da exposição à luz solar, incluindo queimaduras solares e insolação, bem como câncer de pele. Os exames dermatológicos não revelaram lesões de pele pré-cancerosas em nenhum participante. Isso era esperado porque os participantes do estudo eram pacientes pediátricos e a literatura relata que essas lesões ocorrem mais comumente na segunda década de vida em indivíduos com albinismo (7).

Em estudo realizado no ambulatório de Dermatologia do Hospital Professor Edgar Santos, na Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA), em Salvador, Bahia, foram coletados dados de março de 2016 a junho de 2017. O ambulatório é um centro de referência para pacientes com albinismo no estado da Bahia desde 2013 e acordos foram feitos com associações de pacientes com albinismo para aumentar o encaminhamento e a adesão à clínica. Durante o período do estudo, 74 pacientes com OCA foram avaliados. A idade média foi de 22 ± 18 anos, variando

de 1 a 67 anos. Havia 39 mulheres (53%). Embora 42 (57%) dos pacientes tenham relatado ter outros parentes com albinismo, apenas 3 (4%) relataram ter pais albinos. A maioria dos pacientes relatou histórico prévio de queimaduras solares (61 pacientes, 82%) ou exposição prévia ao sol sem fotoproteção (57 pacientes, 77%). Além disso, 28 (41%) pacientes relataram história anterior de neoplasias cutâneas ou lesões pré-malignas. Em contraste, 50 pacientes (68%) relataram uso atual de creme protetor solar diariamente e cerca de 60% relataram fotoproteção mecânica atual. A principal razão relacionada ao não uso da fotoproteção foi o alto custo dos protetores solares, conforme relatado por 54 (73%) pacientes. No exame clínico, 69 (93%) pacientes apresentaram uma ou mais lesões benignas. Lesões cutâneas pré-malignas ou malignas foram encontradas em 32/74 (43%) pacientes. Dezenove (59%) pacientes apresentaram apenas lesões com suspeita de queratoses actínicas, que foram diagnosticadas em exame clínico e não foram submetidas a biópsia. Treze (40,6%) pacientes tiveram uma ou mais lesões malignas suspeitas no exame físico e 11/13 (84,6%) deles fizeram uma biópsia. Como cada um dos 11 pacientes poderia ter tido mais de uma lesão submetida à biópsia, um total de 29 lesões foram biopsiadas. Dessas lesões, 15 (51%) eram carcinomas basocelulares (BCC), 9 (31%) carcinomas de células escamosas (SCC), uma (3%) resultou em melanoma *in situ*, uma (3%) foi uma neoplasia epitelíóide indiferenciada e três (10%) queratoses actínicas. Encontramos apenas um paciente com melanoma maligno. Essa descoberta pode ser devida à idade geral jovem dessa população, mas também é corroborada pela literatura, já que o melanoma em OCA raramente é descrito em pacientes albinos. A maioria das lesões estava no tronco (62%), seguido por membros (20%), e cabeça ou pescoço (17%). Nesse estudo, observou-se que o tronco é o local mais comum de câncer, seguido pelos membros e pela cabeça/pescoço. Em contraste, na literatura, o local mais comum para câncer de pele em pacientes com OCA foi a cabeça e o pescoço, seguido pelo tronco e membros. Uma possível explicação é que, como o Brasil é um país tropical, com temperaturas medianas próximas a 30°C, mesmo no inverno, os pacientes com OCA podem ser expostos à luz solar com o tronco descoberto. Isso pode ser corroborado pelo fato de 77% dos participantes desse estudo relatarem exposição prévia ao sol sem proteção. Outra hipótese é que o uso de protetor solar pode ser mais comum no rosto, o que pode levar à negligência do tronco e dos membros. Neste estudo, observa-se uma alta prevalência de lesões malignas e pré-malignas em pacientes com OCA. Além disso, alguns hábitos de exposição ao sol e fotoproteção foram associados a uma maior prevalência de lesões de pele malignas ou pré-malignas. Ademais, algumas barreiras potencialmente modificáveis à adesão ao uso de medidas de fotoproteção foram encontradas, que poderiam ser abordadas pelas políticas de saúde (4).

No Brasil, a PCA desenvolve doenças relacionadas à radiação solar mais cedo por causa da falta de proteção solar desde tenra idade, e tumores ocorrem a partir da segunda década de suas vidas (14). Assim, a fotoproteção continua sendo um desafio desde a tenra idade da PCA, especialmente porque o código de vestimenta é leve devido ao clima quente (10).

Os indivíduos com albinismo também têm que lidar com desafios psicológicos e sociais, além das preocupações com a saúde física (15). Na Nigéria, um estudo coletou relatórios de albinos, mostrando que eles evitavam situações sociais para não serem notados e eram mais emocionalmente instáveis. Ademais, eles consideraram a sociedade insensível e se sentiram rejeitados,

mesmo quando tinham amigos próximos. Com isso, forma-se uma barreira para a construção de relacionamentos e para encontrar e manter um emprego. No Brasil, devido à total ignorância da condição, essa angústia envolve, por exemplo, questões sobre a paternidade no momento do nascimento de um bebê albino dentro de uma família de ascendência africana ou mista, em que a mãe e o bebê sofrem preconceito dentro da família e da comunidade em geral. Os albinos no Brasil, mesmo nos principais centros urbanos, sofrem preconceito e exclusão social, bem como acesso limitado a cuidados. Esses fatores contribuem para um aumento na morbimortalidade associada à condição, incluindo danos actínicas e câncer de pele (5).

Foco e abordagens especiais serão necessários ao considerar medidas preventivas. Esses dados deixam claro a importância fundamental de orientações e atitudes eficazes em relação à proteção solar em regiões com alta incidência dos raios UV (5).

CONCLUSÕES

Os principais objetivos na saúde pública para prevenção do câncer de pele são reduzir a incidência e fornecer detecção precoce e tratamento imediato da doença quando ela ocorrer. PCA desenvolve danos solares mais cedo devido à falta de proteção solar (roupas de cobertura, chapéus de abas largas, protetor solar, ocupações internas para evitar a exposição repetida ao sol). As precauções universais contra a exposição ao sol devem ser introduzidas durante a primeira infância, continuar ao longo da vida e incluir a redução das atividades ao ar livre durante o horário de pico da luz solar rica em UVB (10–16 h).

O uso sustentado de protetor solar e outras medidas fotoprotetoras é fundamental no manejo preventivo de danos actínicas e do câncer de pele em albinos. Na prática, há grande dificuldade em adquirir esses produtos devido à total falta de acesso e recursos. É de vital importância que o governo forneça esses produtos gratuitamente à população albina, porque isso reduziria os custos secundários do tratamento da neoplasia cutânea, perda de produtividade no trabalho e a morbimortalidade associada à condição.

É fundamental ter o rastreamento de lesões malignas e pré-malignas na população albina e educá-las sobre os efeitos nocivos da exposição à radiação solar. Organizar reuniões com pacientes também pode ser útil, nas quais essas questões e outros problemas relacionados ao albinismo podem ser levantados e discutidos. A comunicação nas escolas e a orientação específica sobre atividades profissionais em uma tentativa de minimizar a exposição ao sol são importantes.

Através da prestação de cuidados adequados para pacientes albinos, o curso da doença pode ser alterado e as comorbidades podem ser tratadas quando presentes. Além disso, a doença e sua distribuição no Brasil podem ser melhor compreendidas, promovendo assim benefícios para o paciente e os membros da família, que muitas vezes não têm conhecimento sobre a condição. Essas informações também podem ajudar a eliminar o estigma e o preconceito associados à doença.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Introdução, 2020. Acesso em: 11 de dez. de 2022.

- Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>.
2. Sociedade Brasileira de Dermatologia. O que é câncer de pele, 2014. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/o-que-e-cancer-da-pele/>>. Acesso em: 11 de dez. de 2022.
 3. Sena JS, Girão RJ, Carvalho SM, Tavares RM, Fonseca FL, Silva PB, Barbosa MC. Occupational skin cancer: Systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016 May-Jun;62(3):280-6. doi: 10.1590/1806-9282.62.03.280. PMID: 27310554.s
 4. Ramos AN, Ramos JGR, Fernandes JD. Prevalence of premalignant and malignant skin lesions in oculocutaneous albinism patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021 Jan;67(1):77-82. doi: 10.1590/1806-9282.67.01.20200356. PMID: 34161467.
 5. Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019 Sep-Oct;94(5):503-520. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.023. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31777350; PMCID: PMC6857599.
 6. Rayner JE, Duffy DL, Smit DJ, Jagirdar K, Lee KJ, De'Ambrosio B, Smithers BM, McMeniman EK, McInerney-Leo AM, Schaidler H, Stark MS, Soyer HP, Sturm RA. Germline and somatic albinism variants in amelanotic/hypomelanotic melanoma: Increased carriage of TYR and OCA2 variants. *PLoS One*. 2020 Sep 23;15(9):e0238529. doi: 10.1371/journal.pone.0238529. PMID: 32966289; PMCID: PMC7510969.
 7. Schidlowski L, Liebert F, Iankilevich PG, Rebellato PRO, Rocha RA, Almeida NAP, Jain A, Wu Y, Itan Y, Rosati R, Prando C. Non-syndromic Oculocutaneous Albinism: Novel Genetic Variants and Clinical Follow Up of a Brazilian Pediatric Cohort. *Front Genet*. 2020 Apr 28;11:397. doi: 10.3389/fgene.2020.00397. PMID: 32411182; PMCID: PMC7198815.
 8. Ullah MI. Clinical and Mutation Spectrum of Autosomal Recessive Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism (nsOCA) in Pakistan: A Review. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 16;13(6):1072. doi: 10.3390/genes13061072. PMID: 35741834; PMCID: PMC9222488.
 9. Kubasch AS, Meurer M. Okulokutaner und okulärer Albinismus [Oculocutaneous and ocular albinism]. *Hautarzt*. 2017 Nov;68(11):867-875. German. doi: 10.1007/s00105-017-4061-x. PMID: 29018889.
 10. Mouhari-Toure A, Akakpo SA, Teclessou JN, Gnossike P, Adam S, Mahamadou G, Kassang P, Elegbede Y, Darre T, Kombate K, Pitché P, Saka B. Factors Associated with Skin Cancers in People with Albinism in Togo. *J Skin Cancer*. 2021 Dec 23;2021:3433493. doi: 10.1155/2021/3433493. PMID: 34976411; PMCID: PMC8718275.
 11. Saka B, Akakpo SA, Teclessou JN, Gnossike P, Adam S, Mahamadou G, Kassang P, Elegbede Y, Mouhari-Toure A, Darre T, Kombate K, Pitché P. Skin cancers in people with albinism in Togo in 2019: results of two rounds of national mobile skin care clinics. *BMC Cancer*. 2021 Jan 5;21(1):26. doi: 10.1186/s12885-020-07747-8. PMID: 33402100; PMCID: PMC7786986.
 12. Chu B, Maranga A, Mosojane KI, Allen-Taylor L, Raletshaka M, Ngubula JC, Shifa JZ, Jereni BH, Nkomazana O, Williams VL. Sociodemographic features of a cohort of people living with albinism in Botswana. *JAAD Int*. 2021 Jan 28;2:153-163. doi: 10.1016/j.jdin.2020.12.002. PMID: 34409362; PMCID: PMC8362310.
 13. Saka B, Teclessou JN, Akakpo SA, Gnossike P, Doh K, Adam S, Mouhari-Toure A, Mahamadou

- G, Kassang P, Elegbede Moise Y, Darre T, Kombate K, Pitché P. A Histopathological Study of Skin Lesions in Individuals with Oculocutaneous Albinism in Togo in 2019. *J Skin Cancer*. 2020 Jul 29;2020:2361957. doi: 10.1155/2020/2361957. PMID: 32802514; PMCID: PMC7411479.
14. Ndukwe CO, Chiemeka ME, Menkiti FE, Ezejiofor FI, Ike GK, Chukwuanukwu TO. Primary Carcinosarcoma of the Skin in an African Albino: Case Report and Review of Literature. *Oman Med J*. 2022 Sep 30;37(5):e417. doi: 10.5001/omj.2022.07. PMID: 36299803; PMCID: PMC9579781.
15. Ullah MI. Clinical and Mutation Spectrum of Autosomal Recessive Non-Syndromic Oculocutaneous Albinism (nsOCA) in Pakistan: A Review. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 16;13(6):1072. doi: 10.3390/genes13061072. PMID: 35741834; PMCID: PMC9222488.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO TRATAMENTO DO TDAH EM ADULTOS COM COMORBIDADES

CLINICAL IMPLICATIONS ON TREATMENT OF ADHD FOR ADULTS WITH COMORBIDITIES

Thiago C. Fonseca¹; 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 transtorno do déficit de atenção (TDAH) é uma desordem do neurodesenvolvimento, geralmente de início na infância, que pode persistir até a vida adulta. Sua farmacoterapia, no entanto, pode não ser otimizada quando o paciente possui comorbidades que tendem a se desenvolver ao envelhecer. **Objetivo:** Estabelecer a melhora dos sintomas de TDAH em adultos com uso de farmacoterapia, correlacionando com suas comorbidades. **Métodos:** Revisão integrativa utilizando a base de dados Medline (Pubmed) e LILACS usando os descritores (“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy”[Mesh] OR “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/therapy”[Mesh] AND Comorbidity”. **Resultados:** Os estudos selecionados convergem para a demonstração da eficácia e tolerabilidade dos tratamentos de adultos com TDAH, agrupados em dois grupos principais, farmacológico e psicoterápico. Os resultados mostram que o tratamento farmacológico e psicoterápico são eficazes na redução dos sintomas de TDAH, porém sua associação se demonstrou aumento do sucesso do tratamento. **Conclusão:** O tratamento farmacológico é eficaz para o tratamento de TDAH em adultos, sendo também a principal causa de desistência do tratamento devido a aumento de efeitos adversos. A associação de terapia psicológica na modalidade cognitivo comportamental demonstra-se eficaz como associação terapêutica para o sucesso terapêutico, assim como o principal método de escolha para o tratamento de comorbidades associadas, diminuindo a severidade de sintomas.

Descritores: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade; Terapêutica; Comorbidade

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that develops in childhood and can persist even into adulthood. Its pharmacotherapy can be not optimized due comorbidities that develop later in life. **Objective:** Establish the enhancement of the symptoms of ADHD in adults with the use of pharmacotherapy, correlating with comorbidities. **Methods:** This is a integrative review carried out through extensive research in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) and LILACS, with the following search strategy: (“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy”[Mesh]

OR “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/therapy”[Mesh] AND Comorbidity”). **Results:** The selected studies converge to demonstrate the effectiveness and tolerability of treatments in adults with ADHD, being grouped into two main categories, pharmacological and psychotherapy. The results show that pharmacological and psychotherapeutic treatments are effective in ADHD symptoms, but the association of the two methods is shown to have greater success in treatment. **Conclusions:** The pharmacological treatment is effective in treatment of ADHD in adults, being also the primary cause of ceasing of treatment due the increase of adverse effects. The association of cognitive behavioural therapy is correlated with increased therapeutic success, being also the first choice of treatment of associated comorbidities.

Keywords: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Therapeutics; Comorbidity.

INTRODUÇÃO

O transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma desordem do desenvolvimento que afeta aproximadamente de 6 a 10% das crianças e 4% dos adultos¹. Este transtorno é caracterizado pelos sintomas de déficit de atenção e hiperatividade, podendo se apresentar em conjunto, sendo o TDAH ou isoladamente como o subtipo transtorno de déficit de atenção (TDA) ou transtorno de hiperatividade (TDH).

O seu diagnóstico geralmente ocorre na infância, de acordo com o DSM-V. O surgimento dos sintomas costuma ocorrer antes dos 12 anos e não ser explicado melhor por outra comorbidade. Na vida adulta seu diagnóstico se torna desafiador, pois necessita além do reconhecimento dos sintomas na infância, a exclusão de comorbidades que cursam com sintomas similares ao TDAH que são altamente prevalentes na vida adulta².

Aproximadamente 60% dos pacientes continuam a exibir sintomas depois dos 12 anos. O perfil do paciente com TDAH se altera ao envelhecer, a hiperatividade tende a diminuir enquanto desatenção e problemas emocionais se tornam mais prevalentes na vida adulta³.

A base neurobiológica para o desenvolvimento do TDAH consiste na desregulação de níveis dopaminérgicos e adrenérgicos em áreas específicas do cérebro associadas com o comportamento. O córtex cingulado anterior é responsável por iniciar o estímulo da atenção focada, o córtex pré-frontal é responsável por manter o foco e o córtex orbitofrontal por manter o comportamento calmo. O não desenvolvimento adequado dessas áreas pode ocorrer devido à influência genética, ambiental e socioeconômica⁴.

As comorbidades psiquiátricas no adulto são de importância clínica para o tratamento do TDAH, visto que até 2/3 dos pacientes adultos apresentam comorbidades². Sua sintomatologia pode ser similar, alterando o diagnóstico e propiciando tratamento inapropriado. No transtorno bipolar ocorre hiperatividade psicomotora⁵ e nos transtornos de humor ocorre inquietação e dificuldade de atenção. Comorbidades como depressão maior, drogadição e ansiedade apresentam gravidade maior que o TDAH, devem ser priorizadas no tratamento por acarretar maior risco ao paciente⁶.

O padrão ouro no tratamento do TDAH consiste em tratamento farmacológico e psicoterápico. A sua associação denomina-se tratamento multimodal⁷. O tratamento farmacológico

de primeira linha é o metilfenidato. Quando não há melhora clínica pode ser administrado, a atomoxetina ou o modafinil em seu lugar⁶. A medicalização pode causar efeitos colaterais que podem exacerbar sintomas presentes em outras comorbidades, devendo ser avaliada a troca de medicamento ou associação ao tratamento não farmacológico.

No tratamento psicoterápico, o método de escolha é a terapia cognitivo comportamental (TCC)⁸, que deve ser indicada quando os sintomas são de leves a moderados. Quando a sintomatologia é mais severa deve-se associar a farmacoterapia.

Nesse contexto, o presente trabalho se propõe a pesquisar o tratamento mais adequado para os casos de TDAH em adultos com comorbidades, visando reduzir o abandono do tratamento devido à escolha de terapêutica inadequada.

OBJETIVO PRIMÁRIO

1. Identificar o melhor tratamento para TDAH na população adulta.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar a sintomatologia do TDAH no adulto
2. Avaliar a influência das comorbidades no tratamento do TDAH

MÉTODOS

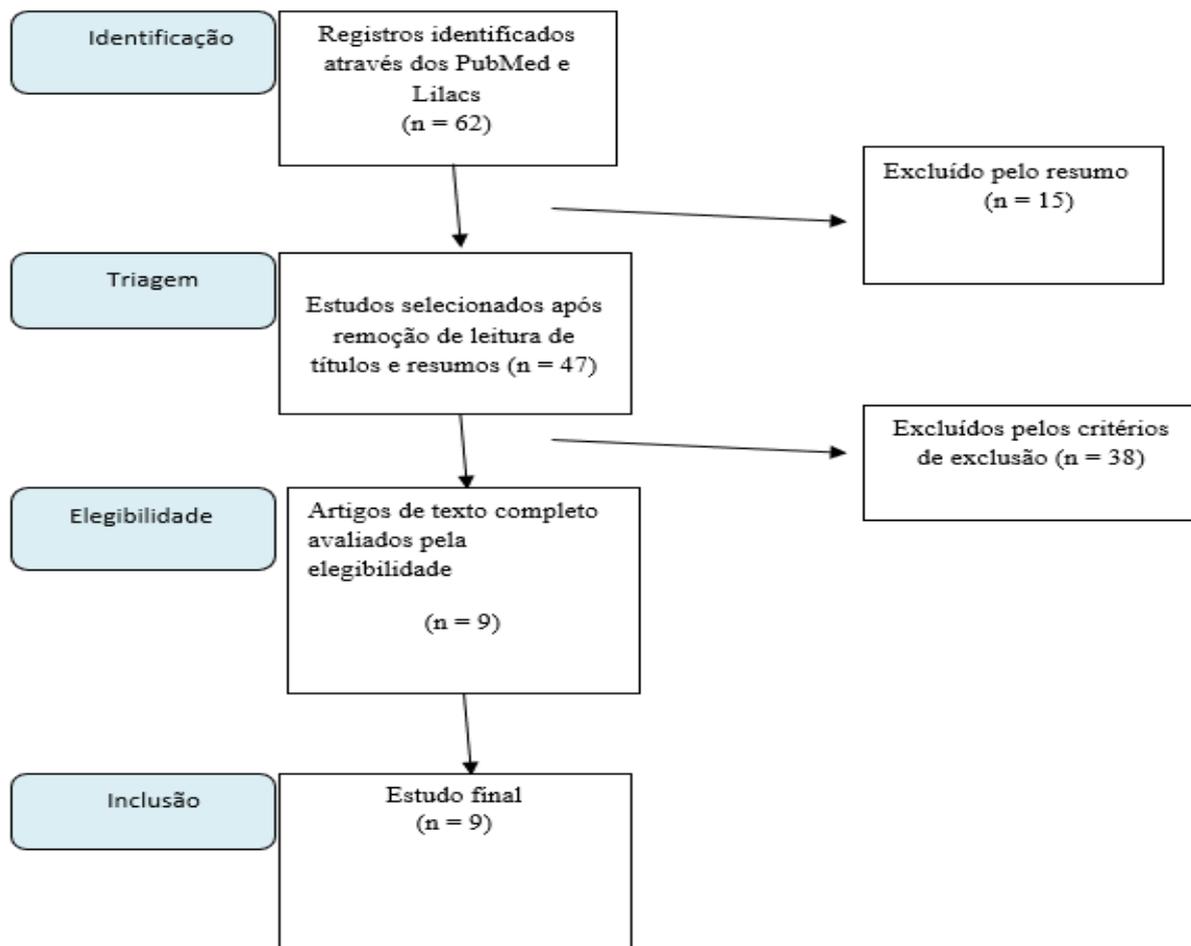
O presente trabalho é uma revisão integrativa realizada através de ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), e LILACS, sendo usada a seguinte estratégia de busca: (“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ drug therapy”[Mesh] OR “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/therapy”[Mesh] AND Comorbidity”).

A pesquisa foi finalizada em novembro de 2022 e incluiu trabalhos publicados entre os anos de 2015 e 2022 nos idiomas português e inglês. Utilizou-se estudos do tipo metanálise, ensaio clínico randomizado e coorte. Foram selecionados artigos que se relacionavam com o diagnóstico e tratamento de TDAH em adultos com e sem comorbidades. Foram utilizados como critérios de exclusão: quando o foco principal era o diagnóstico clínico ou por imagem em crianças, tratamento na faixa etária infanto-juvenil, fatores de risco como uso de tela, ou que não contemplavam o tratamento usual como associação vitamínica ou uso de canabinóides.

Foram encontrados 62 artigos com texto completo. Após análise dos resumos foram excluídos 53 artigos de acordo com os critérios de exclusão supracitados. A pesquisa finalizou com 9 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de outros 7 artigos para enriquecer a introdução e discussão.

Ao sintetizar os artigos, respostas foram encontradas sobre a eficácia do tratamento em adultos com TDAH com comorbidades, sua tolerabilidade e modalidade escolhida de acordo com a comorbidade dos pacientes para guiar o melhor tratamento possível.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 9 estudos (4 coorte retrospectivo e 5 ensaios clínicos) foram incluídos na análise dos resultados desta revisão integrativa. (tabela 1).

Os resultados da coleta dos estudos, demonstram a tolerabilidade, eficácia do tratamento de TDAH em adultos nas seguintes comorbidades: ansiedade, depressão, bipolaridade e autismo.

Tabela 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos, resultados encontrados e nível de evidência pela classificação de Oxford.

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultados
Cunill <i>et al.</i> (2016) ⁷	Estudo coorte retrospectivo	9952	Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade da farmacoterapia.	Efeitos adversos ocorreram em 78% ao utilizar farmacoterapia vs 63% nos que usaram placebo. A descontinuidade do tratamento foi 18% maior no grupo com farmacoterapia do que no grupo placebo (OR=1,18 IC95% 1,02-1,36; p=0,003). A psicoterapia associada mostrou ser fator de proteção (OR=0,68, p=0,048).

Cortese <i>et al.</i> (2018) ⁸	Estudo coorte retrospectivo	5362	Eficácia dos medicamentos utilizados para tratar TDAH em adultos.	A chance de desistir do tratamento devido a efeito adverso com medicamentos foi: anfetaminas (OR= 3,26 IC95% 1,54 - 6,92), atomoxetina (OR= 2,33 IC95% 1,28-4,25), metilfenidato (OR= 2,39 IC95% 1,40-4,08), apesar de 80% dos pacientes que utilizam anfetaminas relataram melhora dos sintomas.
Janssen L <i>et al.</i> (2018) ⁹	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	121	Avaliar a eficácia da “atenção plena” em associação ao tratamento de pacientes adultos com TDAH com transtornos de humor.	Pacientes que realizaram a terapia associada a técnica “Atenção Plena” obtiveram melhora dos sintomas superiores do que o tratamento medicamentoso de TDAH em 30%, com p=0,001.
Castells <i>et al.</i> (2018) ³	Coorte retrospectivo	2521	Avaliar eficácia e segurança do tratamento com anfetaminas em adultos com TDAH	Anfetaminas possuem eficácia de reduzir sintomas de 90% quando avaliado por médicos, e 77% quando avaliado pelo paciente. Possui risco relativo de desistência do tratamento (RR=2,69 IC95% 1,63 - 4,4)
Pan MR <i>et al.</i> (2019) ¹⁰	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	124	Comparar a eficácia da TCC e terapia farmacológica em pacientes adultos com TDAH com ansiedade e depressão.	No grupo que realizou TCC, 56% dos pacientes obtiveram melhora dos sintomas e 40% obtiveram remissão total dos sintomas, comparado com o tratamento multimodal com 59% de melhora dos sintomas e 36% de remissão total. Não houve diferença significativa de eficácia entre metilfenidato e atomoxetina.
Lam Ap <i>et al.</i> (2019) ¹¹	Coorte retrospectivo	433	Eficácia do tratamento multimodal em adultos com TDAH	Associação com psicoterapia mostrou redução de severidade dos sintomas (OR= -2.1 IC95% = -4.2 p=0.4). Melhora do sintoma de hiperatividade não associado com desatenção (OR = -1.3 95% IC95% = -2.8 a -0,1 p=0.08) e associado à impressão relatada dos pacientes de eficácia comparada com tratamento farmacológico isolado. (OR = 1,63 IC95% =1,03-2,59; p=0,04)
Joshi G <i>et al.</i> (2020) ¹²	Ensaio randomizado duplo-cego	15	Avaliar eficácia de metilfenidato para tratamento de autismo em pacientes adultos com TDAH.	Metilfenidato demonstrou eficácia significativa para redução dos sintomas em 93% (N=14) dos pacientes após 3 semanas de tratamento. Efeitos adversos estavam presentes em 86% (n=13) dos pacientes.
Kis B <i>et al.</i> (2020) ¹³	Ensaio randomizado duplo-cego	433	Avaliar a tolerabilidade e desistência do tratamento de TDAH com uso de metilfenidato com acompanhamento clínico vs multimodal.	Término do tratamento devido a efeito adverso ocorreu em 8,8% dos participantes vs 8% do grupo placebo e 3,8% no grupo de tratamento multimodal. Suspensão temporária do tratamento do tratamento ocorreu em 9,2% no tratamento multimodal e 4,8% no tratamento clínico. Efeitos adversos ocorreram em 90% no grupo que recebeu tratamento multimodal e 94% no que realizou tratamento apenas clínico.

Shaker NM <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	Ensaio randomizado duplo-cego	80	Investigar o impacto de transtornos de humor no tratamento de TDAH com atomoxetina.	Transtornos de humor afetam a eficácia da atomoxetina. Ao iniciar o tratamento é possível aumento da labilidade emocional na primeira semana, com melhora nas semanas posteriores. Sintomas depressivos afetaram a eficácia medicamentosa nos sintomas de TDAH, porém quando a depressão advém de resultado do TDAH, os sintomas depressivos podem diminuir.
---	-------------------------------------	----	---	--

TDAH-
 Transtorno do
 déficit de atenção
 e hiperatividade
 TCC - Terapia
 cognitiva
 comportamental

Os resultados apontam para três grupos de resultados: a eficácia do tratamento farmacológico, a eficácia do não farmacológico e a associação dos dois tipos de tratamento.

Tratamento farmacológico.

Em relação ao tratamento farmacológico com metilfenidato e atomoxetina para o tratamento de TDAH em adultos observa-se que a percepção sobre a sua eficácia varia quanto a pessoa que analisa, médicos relatam melhoras clínicas de redução de ao menos um dos sintomas de 80%⁸, 90%³ a 93%¹², enquanto pacientes tendem a avaliar a eficácia medicamentosa de maneira criteriosa, avaliando a eficácia em níveis menores quanto a 59% ao reduzir ao menos um sintoma e apenas 36% em remissão total de todos os sintomas relacionados ao TDAH quando utilizado medicamento¹⁰.

A medicalização é o tratamento mais eficaz, no entanto, apresenta alta taxa de efeitos adversos, entre 78%⁷ e 96%¹³. Os efeitos adversos são a maior causa de abandono do tratamento¹³ podendo ocasionar de 8%¹³ a 10,9%⁷ dos casos de desistência do tratamento. E diminuição de eficácia de medicamentos como a atomoxetina devido à influência dos transtornos de humor¹⁴.

Tratamento Psicoterápico

A modalidade que possui melhor efeito na diminuição dos efeitos do TDAH e de comorbidades como transtorno de humor é a terapia cognitivo comportamental. Possui objetivo desde remissão parcial dos sintomas com eficácia de 56%¹⁰ e remissão total dos sintomas em 40%. É associado com redução da severidade de sintomas, melhora de sintomas não relacionados com desatenção e aumenta a impressão relatada dos pacientes de eficácia do tratamento comparado com o tratamento clínico¹¹.

Sua associação ao tratamento farmacológico denomina-se tratamento multimodal, e é correlacionada ao aumento da eficácia do tratamento quando comparado de maneira isolada, possuindo eficácia de 16%⁷ a 36% para remissão total de sintomas e 59% para diminuição de ao menos um sintoma¹⁰.

A terapia multimodal associada demonstra-se como fator de proteção, diminuindo a descontinuidade do tratamento ocasionado por efeitos adversos de medicamento⁷. A desistência do tratamento ocasionada por efeitos adversos é de 8,8% no tratamento farmacoterápico vs 3,8%¹³ quando associado ao tratamento multimodal. É no entanto associado com aumento de suspensão temporária do tratamento 9,2% vs 4,8% comparado com tratamento clínico isolado. É associado com diminuição de efeitos adversos¹³. Técnicas adicionais podem ser empregadas como a Técnica de atenção plena “mindfulness” de terapia, e demonstram eficácia como terapia adjuvante à terapia cognitivo comportamental⁹.

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados pelas análises dos estudos descritos acima permitem ressaltar aspectos importantes nas diferentes modalidades de tratamento de adultos com TDAH, seus principais efeitos adversos, principais comorbidades associadas e principais causas de desistência do tratamento, assim auxiliando a escolha melhor tratamento visando a integralidade do paciente.

A farmacoterapia apesar de ser o tratamento mais eficaz¹³ para o tratamento do TDAH, é também a principal causa de descontinuação do tratamento. Isto ocorre devido à alta incidência de efeitos adversos, em comparação com o placebo. Com a administração de psicoterapia estes efeitos adversos ocorrem em menor número. Quanto à desistência por falta de eficácia, ela ocorre em maior número apenas no grupo placebo¹⁶.

O TDAH, além do déficit de atenção e hiperatividade está constituído também com desregulação emocional, ocasionado por desregulação do córtex orbitofrontal⁴, ocasionando aumento de irritabilidade,³ aumento de labilidade emocional, e reatividade emocional aumentada em adultos¹⁴. Estes sintomas adicionais são de importância clínica visto que o paciente adulto com TDAH possui alta comorbidade com outras psicopatologias, sendo eles depressão, ansiedade, transtorno bipolar e autismo.

A eficácia do tratamento farmacoterápico está associada com aumento de concentração de neurotransmissores, como os dopaminérgicos e noradrenérgicos, nas regiões responsáveis pela concentração, comportamento calmo e controle emocional¹⁰.

Os medicamentos de primeira linha para o tratamento são os medicamentos psicoestimulantes em ordem de eficácia: metilfenidato (ritalina) e lisdexanfetamina (venvanse), medicamento não psicoestimulantes: atomoxetina possui eficácia menor que psicoestimulantes¹³, porém com melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos⁸ e menor potencial de abuso¹⁶, sendo este preferível à pacientes com histórico de drogadição.

A presença de comorbidades psiquiátricas, no entanto, não torna restrito o uso de psicoestimulantes, possuindo eficácia próxima ao usual quando pacientes apresentam depressão, ansiedade, bipolaridade¹⁴, autismo¹², e TOC. Devendo se, no entanto, atentar à sua severidade, devendo as comorbidades serem priorizadas no tratamento do paciente adulto com TDAH, devido a desenvolver risco maior ao paciente e a possibilidade de diminuir a eficácia do tratamento¹⁴.

Devido à disfunção da regulação emocional e severidade de comorbidades altamente

prevalentes, terapias adicionais devem ser instituídas. A associação de psicoterapia cognitivo comportamental, quando administrada de maneira isolada, possui eficácia menor que a farmacológica⁷, porém quando associada à medicação denomina-se terapia multimodal, possuindo eficácia superior que ambas isoladamente, sendo recomendado para pacientes com alta severidade de sintomas¹⁷.

A terapia multimodal é capaz de reduzir a severidade dos sintomas¹¹, associada a aumento de eficácia no tratamento para pacientes não graves¹⁸, é a principal terapia de escolha para tratamento de comorbidades altamente prevalentes como transtornos de humor.

Está associado com a diminuição da desistência do tratamento, no entanto, com tempo de tratamento mais longo, devido à recorrência de aumento de pausas temporárias no tratamento solicitado pelos pacientes. Cunnil R (2016) relata que isto se dá pois os pacientes possuem mais chance de *feedback* sobre eficácia e tolerabilidade dos medicamentos, sendo possível sanar dúvidas e diminuir ansiedade quanto ao tratamento e tratar questões emocionais referentes ao TDAH e transtornos que comumente estão associados.

As bases neurobiológicas do tratamento psicoterápico se dá pelo treinamento focado em regulação de habilidades emocionais na psicoterapia, que de maneira associada altera regiões cerebrais como lobo dorsolateral prefrontal, permitindo que informação seja transmitida para áreas responsáveis pelo controle da emoção como tálamo, giro cingulado anterior e amígdala.

Pan MR relata que a terapia cognitivo comportamental como a terapia psicoterápica de maior eficácia quando associado para o tratamento para o TDAH, por focar em atitudes disfuncionais, emoções negativas, seu foco terapêutico neste paciente é relacionado nas relações interpessoal, perceber pensamentos automáticos, redirecionar emoções negativas para assim obter a melhora dos sintomas, sendo eficaz tanto na sintomatologia do TDAH quando para comorbidades como ansiedade e depressão.

Janssen L (2018) relata que a associação da técnica da meditação plena, que consiste em treinar a atenção de maneira livre de julgamentos é capaz de aumentar a grossura do córtex e de matéria-branca na região do córtex cingulado anterior, associada a terapia cognitivo comportamental e demonstrou-se eficaz na redução de sintomas residuais quando a terapia farmacológica não obteve efeito, sendo capaz de reduzir o sintoma de desatenção, e sintomas de disfunção emocional, como moderada eficácia.

CONCLUSÕES

O TDAH é uma psicopatologia com alta presença de comorbidades associadas no paciente adulto. A escolha do tratamento mais apropriado, visando a integralidade do paciente pode prover maior segurança ao paciente quanto a eficácia, redução da severidade dos sintomas, menor tempo de tratamento, diminuição da desistência do tratamento.

Os pacientes adultos com TDAH sem comorbidades, podem utilizar medicamentos psicoestimulantes como metilfenidato (ritalina), lisdexanfetamina (venvanse) ou não psicoestimulantes como atomoxetina, este no entanto, apesar não estar presente no Brasil

pode ser solicitada via importação mediante autorização da Anvisa, tendo alto custo.

O presente estudo analisou, em resumo, aspectos das diferentes modalidades de tratamento do TDAH em adultos, com associação com psicoterapia, e associação a técnicas adicionais à psicoterapia como o método da atenção plena. Diante disto, esta análise destaca que a terapia farmacológica além de possuir a maior eficácia, é também o maior responsável pela desistência do tratamento devido aos seus efeitos adversos. Os efeitos adversos possíveis estão relacionados com piora de quadros que possuem alta comorbidade como ansiedade, depressão, bipolaridade, autismo e TOC.

O uso de medicamentos psicoestimulantes não é restrito para pacientes com comorbidades. Anfetaminas e atomoxetina possuem a boa tolerabilidade e segurança, deve-se, no entanto, avaliar os possíveis efeitos adversos, analisando se eles não interagem com comorbidades presentes no paciente. Pacientes com aumento de energia, inquietação, ansiedade e abuso de substância devem ser avaliados quanto aos possíveis riscos da terapia, devendo ser priorizado o tratamento da comorbidade adjacente que possua maior risco para que o paciente obtenha o tratamento mais eficaz.

A associação ao tratamento psicoterápico é relacionado com a diminuição da dosagem necessária de medicamentos, diminuição de relatos de efeitos colaterais, diminuição de desistência do tratamento, e relato de alívio dos sintomas de maneira mais duradoura, o tratamento psicoterápico na modalidade TCC torna possível também o alívio de sintomas relacionados a desregulação emocional, sintoma adjacente do TDAH e alívio de sofrimento mental, que pode estar associado a comorbidades como ansiedade e depressão, provendo assim tratamento integral do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Anbarasan D, Kitchin M, Adler LA. Screening for Adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep.* 2020; 22(12):72. doi: 10.1007/s11920-020-01194-9.
2. Salvi V, Migliarese G, Venturi V, Rossi F, Torriero S, Viganò V, Cerveri G, Mencacci C. ADHD in adults: clinical subtypes and associated characteristics. *Riv Psichiatr.* 2019;54(2):84-89. doi: 10.1708/3142.31249.
3. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD007813. doi: 10.1002/14651858.CD007813.
4. Magnin E, Maurs C. Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(7-8):506-515. doi: 10.1016/j.neurol.2017.07.008. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844700. sha
5. Torres I, Gómez N, Colom F, Jiménez E, Bosch R, Bonnín CM, Martínez-Aran A, Casas M, Vieta E, Ramos-Quiroga JA, Goikolea JM. Bipolar disorder with comorbid attention-deficit and hyperactivity disorder. Main clinical features and clues for an accurate diagnosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(5):389-99. doi: 10.1111/acps.12426.
6. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-

- based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):390-408. doi: 10.1038/s41380-018-0116-3
7. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(2):187-97. doi: 10.1007/s00213-015-4099-3.
 8. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(9):727-38. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4
 9. Janssen L, Kan CC, Carpentier PJ, Sizoo B, Hepark S, Schellekens MPJ, Donders ART, Buitelaar JK, Speckens AEM. Mindfulness-based cognitive therapy v. treatment as usual in adults with ADHD: a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(1):55-65. doi: 10.1017/S0033291718000429.
 10. Pan MR, Huang F, Zhao MJ, Wang YF, Wang YF, Qian QJ. A comparison of efficacy between cognitive behavioral therapy (CBT) and CBT combined with medication in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Res*. 2019;279:23-33. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.040.
 11. Lam AP, Matthies S, Graf E, Colla M, Jacob C, Sobanski E, et al.; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. Long-term Effects of Multimodal Treatment on Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Follow-up Analysis of the COMPAS Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194980. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4980.
 12. Joshi G, DiSalvo M, Wozniak J, Ceranoglu TA, Yule A, Surman C, et al. A prospective open-label trial of long-acting liquid methylphenidate for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in intellectually capable adults with autism spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(4):274-290. doi: 10.1080/15622975.2019.1679392.
 13. Kis B, Lücke C, Abdel-Hamid M, Heßmann P, Graf E, Berger M, et al. Safety Profile of Methylphenidate Under Long-Term Treatment in Adult ADHD Patients - Results of the COMPAS Study. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(6):263-271. doi: 10.1055/a-1207-9851.
 14. Shaker NM, Osama Y, Barakat DH, Abdelgawad AA, Abdel Aziz K, Aly El-Gabry D. Atomoxetine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With and Without Comorbid Mood Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(5):332-341. doi: 10.1089/cap.2020.0178.
 15. Martínez-Núñez B, Quintero J. Update the Multimodal Treatment of ADHD (MTA): twenty years of lessons. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019;47(1):16-22.
 16. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):15-23. doi: 10.1177/0269881114544777.
 17. Cherkasova MV, French LR, Syer CA, Cousins L, Galina H, Ahmadi-Kashani Y, Hechtman

- L. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy With and Without Medication for Adults With ADHD: A Randomized Clinical Trial. *J Atten Disord.* 2020;24(6):889-903. doi: 10.1177/1087054716671197.
18. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355.

RELAÇÃO DA MIOPIA COM UMA SOCIEDADE MAJORITARIAMENTE URBANA E USUÁRIA DE TELAS

*RELATIONSHIP OF MYOPIA WITH A MAJORITY URBAN AND SCREEN USER
SOCIETY*

Lorenzo R. Nogueira¹; Luis R. B. Melo²

¹Aluno 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 miopia é uma alteração visual em que a imagem de um objeto distante é formada na frente da retina, associando a um aumento do comprimento axial do olho, que leva a uma diminuição da visão à distância. É um problema global e uma questão de saúde pública, já que se trata de uma epidemia em crescimento exponencial. Nos últimos 20 anos, a população foi exposta mais cedo a computadores, telefones celulares e outros dispositivos, e pessoas de todas as idades começaram a passar muito tempo diante desses eletrônicos, esse aumento influencia diretamente o ambiente em que o indivíduo está inserido e conseqüentemente em sua visão. **Objetivo:** O presente estudou objetivou a busca de uma maior compreensão sobre a concepção de que uso prolongado de telas levam ao desenvolvimento de miopia e sua razão e mecanismos. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão de literatura, através de artigos e livros em português e inglês, nas bases de dados digitais Scielo, Lilacs, e Pubmed entre os anos 2012-2022. **Resultados:** O uso do computador, especialmente em combinação com a leitura, aumenta o risco de desenvolver miopia devido a um alongamento do comprimento axial do olho. **Conclusões:** Concluiu-se que longas horas de exposição contínua às telas, seja em tempo livre ou na escola, levam ao rápido desenvolvimento da miopia em diferentes faixas etárias.

Descritores: Miopia; Tempo de Tela; Erros de Refração.

ABSTRACT

Introduction: Myopia is a visual alteration in which the image of a distant object is formed in front of the retina, associated with an increase in the axial length of the eye, which leads to a decrease in distance vision. It is a global problem and a public health issue, as it is an exponentially growing epidemic. In the last 20 years, the population has been exposed earlier to computers, cell phones, and other devices, and people of all ages have started spending much time in front of these electronics, this increase directly influences the environment in which the individual is inserted and consequently on his vision. **Objective:** The present study aimed to seek a better understanding of the conception that prolonged use of screens leads to the development

of myopia and its reason and mechanisms. **Methodology:** A literature review was conducted, through articles and books in Portuguese and English, in the digital databases scielo, lilacs, and pubmed between the years 2012-2022. **Results:** Computer use, especially in combination with reading, increases the risk of developing myopia due to a lengthening of the axial length of the eye. **Conclusions:** It was concluded that long hours of continuous exposure to screens, either in free time or at school, lead to the rapid development of myopia in different age groups.

Keywords: Myopia; Screen Time; Refractive Error.

INTRODUÇÃO

A miopia é um distúrbio visual para longe devido a formação da imagem de objetos distantes ser focalizada antes do plano da retina¹. Esta tem como principal fator predisponente a genética; entretanto devido ao crescimento considerável da prevalência de miopia, fatores ambientais e, especialmente a redução das horas passadas ao ar livre, grande pressão educacional e o uso de telas, têm sido hipotetizados como um dos agentes ambientais de risco para o desenvolvimento da miopia².

Nos anos 2000 a estimativa da prevalência mundial da miopia era de 22% com aumento para 28% em 2010, se tratando do distúrbio refrativo mais comum em todo o mundo, e projeção de aumento para 52% no ano de 2050 ou seja em pouco menos de 30 anos mais da metade da população humana passará a apresentar o distúrbio ocular chamado de miopia. Assim, a miopia agora assume a etiopatogenia de um grave transtorno ambiental, no sentido de uma anomalia de relacionamento do complexo homem/ecossistema e não só uma patologia de denominação genética.³

Um estudo realizado na Austrália identificou que o uso de smartphones tem aumentado consideravelmente na última década, entre os anos de 2011 e 2015 o uso de smartphones por adolescentes australianos aumentou de 25% para 80% em 2017 a posse de smartphones chegou a 88% da população sendo 95% na faixa etária de 18-34 anos⁴. Pode-se fazer uma correlação desses dados já que estudos mostraram a relação entre o desenvolvimento de miopia na infância e a prática de atividades de visão de curto alcance como ler, usar smartphones, tablets e computadores⁵.

A forma como interagimos com o nosso ambiente vem mudando drasticamente nas últimas décadas devido a introdução de aparelhos eletrônicos que usam de pequenas telas para transmitir informações como por exemplo os computadores, smartphone e tablets. Esses dispositivos possuem efeitos sobre desenvolvimento e/ou agravamento de patologias que ainda não entendemos completamente por falta de dados e estudos. Dessa forma, o presente estudou justificou-se pela necessidade de uma maior atenção e compreensão sobre os efeitos e consequências dessa mudança e do uso exacerbado desses dispositivos na miopia.

OBJETIVOS

Primário: Buscar de uma maior compreensão sobre a concepção de que uso prolongado de telas levam ao desenvolvimento de miopia e sua razão e mecanismos

Secundário: Identificar as principais causas da miopia; Identificar os principais efeitos da miopia; Analisar a relação entre a miopia e o uso de telas.

MÉTODOS

O presente projeto trata-se de um estudo elaborado a partir de uma revisão da literatura com busca de artigos e livros nas bases de dados digitais scielo, lilacs, e pubmed. Serão utilizados trabalhos publicados em usando os critérios de busca em português e inglês com os descritores: miopia; tempo de tela; erro de refração, entre os anos 2012-2022 e consulta dos artigos referenciados nos artigos encontrados primariamente.

RESULTADOS

A epidemia da miopia: Miopia é definida como um erro refrativo em que a formação de uma imagem de um objeto distante é focalizada antes do plano da retina, geralmente devido ao aumento do comprimento axial. Ela provoca uma visão à distância embaçada e, ao contrário da clarividência, a correção refrativa é necessária em qualquer idade e etapa para garantir uma visão clara. Ele já é o defeito refrativo mais comum no mundo e sua prevalência está aumentando acentuadamente¹⁰.

Um estudo de Ian Morgan da Universidade Nacional Australiana revelou que quase 90% dos jovens adultos nos países asiáticos - Japão, China, Taiwan, Cingapura e Coréia do Sul - são míopes¹¹. A prevalência é menor na Europa, Austrália e EUA, mas há indícios de que está aumentando nos EUA e em outros países, particularmente entre os jovens adultos. Esta rápida mudança não é apenas determinada geneticamente e demonstra a importância dos fatores ambientais no desenvolvimento da miopia¹².

A prevalência na população adulta é dependente da idade, sendo que os adultos mais velhos geralmente têm uma prevalência menor do que os mais jovens. No Estudo do Olho da Barragem do Castor¹³, a prevalência da miopia diminuiu de 42,9% (aos 43-54 anos de idade) para 14,4% em adultos com 75 anos de idade. Em um grande estudo populacional de americanos urbanos, um duplo pico de prevalência foi observado em afro-americanos com 40-49 anos de idade e 80 anos de idade ou mais.

Miopia: causas e efeitos: A miopia é uma doença complexa com consequências significativas para a saúde dos que sofrem e uma grande carga econômica para a sociedade. A miopia grave é a principal causa de deficiência visual em todo o mundo, pois está associada a outras comorbidades oculares como o descolamento regmatogenico da retina, degeneração macular miópica, cataratas prematuras e glaucoma. Tanto fatores genéticos quanto ambientais demonstraram ter um papel no desenvolvimento da doença^{11,14}.

Há poucas evidências para explicar completamente a patogênese da doença, mas estudos recentes sugerem que pode haver uma interação entre fatores genéticos e ambientais. A idade e o comprimento do eixo estão significativamente associados a miopia, assim como sexo feminino e história familiar de miopia¹⁵.

As diferenças de prevalência e severidade estão associadas a vários fatores ambientais, tais como trabalho físico e atividades ao ar livre durante a infância e adolescência, nível educacional, tipo de moradia (urbana ou rural) e possivelmente nível de inteligência, especialmente o uso excessivo de telas¹⁴.

A miopia elevada está associada ao alongamento anterior progressivo do olho, o que pode levar a várias complicações, como: Estafiloma posterior; Atrofia progressiva da coroide e do epitélio pigmentar retiniano (EPR); Roturas na membrana de Bruch (lacquer crack), com consequentes hemorragias retinianas ou membranas coroideias neovasculares (NVC); Tração retiniana e maculopatia miópica tracional (MMT); Crescente atrófico peripapilar temporal; Inserção oblíqua (tilted) do disco óptico; Retificação e estiramento vascular.

Vale destacar que o aumento da prevalência da miopia também significa um aumento da incidência de complicações intratáveis. Isto leva a um aumento no número de pessoas com baixa visão em idade avançada, incluindo uma grande proporção da população em idade ativa, com as correspondentes implicações econômicas¹⁴.

Miopia e sociedade majoritariamente urbana e usuária de telas: O aumento significativo da prevalência da miopia tornou os fatores ambientais, em particular as altas cargas de aprendizagem e menos tempo passado ao ar livre, mais importantes para o desenvolvimento da miopia^{16,17}. O uso de telas é agora considerado como um dos fatores de risco ambiental para a miopia.

Nos últimos 20 anos, as crianças foram expostas mais cedo a computadores, telefones celulares e outros dispositivos devido a avanços tecnológicos, e pessoas de todas as idades começaram a passar muito tempo diante de dispositivos eletrônicos¹⁹. Isto levou a um aumento da dependência de computadores e telefones celulares. O tempo passado ao ar livre, que é um fator de proteção contra a miopia devido à uma série de fatores, sendo a maior iluminância a mais bem estabelecida, também diminuiu^{16, 20,24}.

Crianças e jovens estão mudando de computadores desktop para smartphones ou tablets, e a proporção de crianças de 4-6 anos de idade com um smartphone aumentará de 23% para 30% até 2019²¹. Devido às telas menores dos telefones celulares, a maioria das pessoas as mantém perto dos olhos (25-30 cm dos olhos), e como a miopia requer tensão visual, pessoas perceptivas podem facilmente perder o foco¹⁶. O uso de dispositivos com telas menores levou a um aumento da miopia.

O uso de dispositivos com telas cada vez menores em escritórios, escolas e atividades de lazer levou a um aumento da prevalência da miopia no mundo inteiro, inclusive no Brasil, especialmente entre as crianças¹⁴. O recente aumento na prevalência da miopia reflete uma tendência em muitos países onde as crianças passam mais tempo lendo, estudando ou, mais recentemente, em frente às telas de computador e smartphones.

De acordo com a pesquisa Think with Google, no Brasil, a participação dos smartphones no acesso à Internet aumentou em 112% somente em 2015. A explicação para isto é simples: analisar que em 2010 havia 10 milhões de smartphones no Brasil e cinco anos depois este número havia crescido para 93 milhões²².

DISCUSSÃO

Como mencionado acima, a miopia é um problema crescente de saúde pública, e sua prevalência está aumentando no mundo inteiro por nacionalidade, região geográfica e idade. O número de olhos míopes está aumentando e está se tornando um problema crescente, especialmente nos países desenvolvidos. Como observado no estudo de Tajimi, a maior taxa de miopia do mundo está entre os japoneses, e a doença macular míope é descrita como a segunda principal causa de cegueira na China e a terceira no Japão.

O uso do computador, especialmente em combinação com a leitura, aumenta o risco de desenvolver miopia devido a um alongamento do comprimento axial do olho. Da mesma forma, para pessoas que vivem em ambientes altamente urbanizados, períodos mais longos de atividade ao ar livre estão associados a menor prevalência de miopia^{10,24}. Estas mudanças no estilo de vida resultantes da inovação tecnológica levam à chamada síndrome da visão por computador, que inclui visão embaçada e/ou dupla, ressecamento e irritação dos olhos, levando a doenças oculares a longo prazo, tais como miopia.

Os dados do presente estudo confirmam esta tendência, embora mostrem um aumento menos pronunciado na prevalência da miopia entre os estudos aqui revisados. Entretanto, as diferentes categorias etárias dos participantes devem ser levadas em consideração, assim como os diferentes critérios de seleção dos participantes e os diferentes métodos utilizados.

A questão de saber se a prevalência da miopia está aumentando é importante para os planejadores e formuladores de políticas de saúde. A identificação de fatores de risco modificáveis para a miopia pode ajudar governos e instituições educacionais a desenvolver estratégias de intervenção econômicas para limitar o desenvolvimento desta mudança¹⁶.

CONCLUSÃO

Constatou-se que a evolução ou o desenvolvimento da miopia possui diversas causas, principalmente hereditária e ambiental. Dentre essas causas ambientais, o uso de telas entra em destaque. Dessa forma, a relação da miopia com o uso de telas nos últimos tempos tomaram atenção na parte ambiental, sendo foco de estudos e discussões.

O aumento exponencial do uso de telas nos últimos anos, à medida que as telas se tornaram cada vez menores, e a redução do tempo gasto ao ar livre têm duas consequências complexas: o aumento do uso, que é muito prejudicial, e a redução da atividade ao ar livre, que ajuda a controlar a miopia.

Viver ao ar livre reduz a incidência deste erro refrativo, enquanto o uso visual de objetos próximos, como dispositivos eletrônicos, promove o crescimento axial do olho, o que, em última instância, leva ao desenvolvimento da doença. Conclui-se que longas horas de exposição contínua às telas, seja em tempo livre ou na escola, levam ao rápido desenvolvimento da miopia em diferentes faixas etárias.

REFERÊNCIAS

1. Vilar MMC, Abrahão MM, Mendanha DB de A, Campos LM, Dalia ERC, Teixeira LP, et al. Increased prevalence of myopia in a ophthalmologic hospital in Goiânia – Goiás. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2016;75(5):356–9.
2. Gomes ACG, Castro LR, Brito LMP de, Cunha MA da, Ribeiro MVMR. Myopia caused by the use of electronic devices screen: a literature review. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. 2020;79(5). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/RqBxKbL4mgwxnZhFFftZYSM/?format=pdf&lang=en#:~:text=There%20was%20correlation%20between%20electronic>
3. Batista Filho M. The worldwide challenge on myopia. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2019 Sep [citado em 4 dez. 2020];19(3):509–10. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v19n3/pt_1519-3829-rbsmi-19-03-0509.pdf
4. Jaiswal S, Asper L, Long J, Lee A, Harrison K, Golebiowski B. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019 Jan 21;102(5):463–77.
5. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. The impact of computer use on myopia development in childhood: The Generation R study. *Preventive Medicine*. 2020 Mar;132:105988.
6. Rezende DA. Planejamento estratégico para organizações privadas e públicas: guia prático para elaboração do projeto de plano de negócios [Internet]. *Library Catalog (Koha)*. Rio de Janeiro: BRASPORT; 2008. Disponível em: <https://acervo.enap.gov.br/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=27850>
7. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem* [Internet]. 2008 Dez;17(4):758–64. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>
8. Revisão da Literatura e Sistematização do Conhecimento, Teresa Cardoso, Isabel Alarcão, Jacinto Antunes Celorico - Porto Editora [Internet]. *www.portoeditora.pt*. [citado em 2023 Feb 6]. Disponível em: <https://www.portoeditora.pt/produtos/ficha/revisao-da-literatura-e-sistematizacao-do-conhecimento/2990572>
9. Artigos, Schmidt Godoy A. INTRODUÇÃO À PESQUISA QUALITATIVA E SUAS POSSIBILIDADES [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rae/a/wf9CgwXVjpLFVgpwNkCgnnC/?format=pdf&lang=pt>
10. Pan C-W, Ramamurthy D, Saw S-M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2011 Dez 12;32(1):3–16.
11. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw S-M. Myopia. *The Lancet*. 2012 May;379(9827):1739–48.
12. Pärssinen O. The increased prevalence of myopia in Finland. *Acta Ophthalmologica*. 2011 Sep 8;90(6):497–502.
13. Parolini, B.; Pinackatt, S.; Frisina, R.; Baldi, A.; Di Salvatore, A.; Monfardini, A.; Noto, F. Scaroni, P. Miopia. In: Parolini, B.; Pinackatt, S.; Frisina, R.; Baldi, A.; Di Salvatore, A.; Monfardini, A.; Noto, F. Scaroni, P. In: Vilela MAP, Putz C, Dantas AM. *Retina Clínica*. Texto

- e Atlas. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2016, chapter 43, p.561-582.
14. Vilar MMC, Abrahão MM, Mendanha DB de A, Campos LM, Dalia ERC, Teixeira LP, et al. Increased prevalence of myopia in a ophthalmologic hospital in Goiânia – Goiás. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2016;75(5):356–9.
 15. Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, Noda Y, Arakawa S, Hashimoto S, et al. Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Sep 1 [citado em 6 fev. 2023];119(9):1760–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578442/>
 16. Gomes ACG, Castro LR, Brito LMP de, Cunha MA da, Ribeiro MVMR. Myopia caused by the use of electronic devices screen: a literature review. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. 2020;79(5). Available from: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/RqBxKbL4mgwxnZhFFftZYSM/?format=pdf&lang=en#:~:text=There%20was%20correlation%20between%20electronic>
 17. Pugazhendhi S, Ambati B, Hunter AA. Pathogenesis and Prevention of Worsening Axial Elongation in Pathological Myopia. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* [Internet]. 2020 Mar 18;14:853–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092688/>
 18. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. The impact of computer use on myopia development in childhood: The Generation R study. *Preventive Medicine*. 2020 Mar;132:105988.
 19. Guan H, Yu NN, Wang H, Boswell M, Shi Y, Rozelle S, et al. Impact of various types of near work and time spent outdoors at different times of day on visual acuity and refractive error among Chinese school-going children. Zheng Y, editor. *PLOS ONE*. 2019 Apr 26;14(4):e0215827.
 20. Hansen MH, Laigaard PP, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Kessel L, et al. Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16-17 years in the CCC2000 Eye Study. *Acta Ophthalmologica*. 2019 Sep 9;98(3):315–21.
 21. Paiva F. Crianças e smartphones no Brasil - Outubro de 2019 [Internet]. *Panorama Mobile Time/Opinion Box*. 2019 [cited 2023 Feb 6]. Available from: <https://www.mobilettime.com.br/pesquisas/criancas-e-smartphones-no-brasil-outubro-de-2019/>
 22. Ramaswamy S. How Micro-Moments Are Changing the Rules [Internet]. Think with Google. 2015. Available from: <https://www.thinkwithgoogle.com/marketing-strategies/app-and-mobile/how-micromoments-are-changing-rules/>
 23. Lingham G, Mackey DA, Lucas R, Yazar S. How does spending time outdoors protect against myopia? A review. *British Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2020 May 1;104(5):593–9. Available from: <https://bjo.bmj.com/content/104/5/593.full>
 24. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmology*. 2021 Jan 14;139(3).

IMPACTO DA PANDEMIA NA SAÚDE MENTAL INFANTIL

IMPACT OF THE PANDEMIC ON CHILD MENTAL HEALTH

¹Gabriela F. Carvalho; ²Thaís D. Ramos

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. gabibi.carvalho96@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: Com a pandemia de COVID-19, uma das estratégias para conter a disseminação da doença foi o distanciamento social, levando ao fechamento de escolas. Todo o contexto da pandemia, o medo, as informações desencontradas, as mortes e a necessidade de isolamento geraram consequências graves na saúde mental, inclusive infantil. Os cuidados de saúde mental da criança assumem especial relevância, pois sabe-se que a maioria das perturbações mentais se desenvolve nesta fase da vida e a intervenção precoce é determinante para um melhor prognóstico.

Objetivos: Dissertar sobre a necessidade de um olhar sobre as necessidades biopsicossociais das crianças pós-pandemia para que, quando necessário, seja feita uma intervenção precoce para um tratamento efetivo. Identificar, na literatura, de que forma a saúde mental das crianças foi afetada durante a pandemia de COVID-19. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica, de artigos indexados nas bases de dados da SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos, cujos dados foram provenientes de metodologia observacional, estudo de caso e formulação de diretrizes em saúde. **Conclusões:** As medidas de isolamento social geraram impacto biopsicossocial nas crianças, afetando sua saúde mental. Elas ficaram mais propensas a desenvolver estresse agudo e crônico, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e do apetite, irritabilidade, medo, insegurança e tiveram prejuízo nas interações sociais. Crianças de famílias mais vulneráveis psicossocialmente são mais propensas a apresentar psicopatologias nesse cenário. É importante que o governo desenvolva políticas públicas voltadas para a proteção das famílias com vulnerabilidades psicossociais pré-existentes, visando cuidado com sua saúde mental.

Descritores: Pandemia. COVID-19. Saúde mental. Criança.

ABSTRACT

Introduction: With the COVID-19 pandemic, one of the strategies to contain the spread of the disease was social distancing, leading to the closure of schools. The entire context of the pandemic, fear, misinformation, deaths, and the need for isolation have had serious consequences for mental health, including children. Children's mental health care is particularly relevant, as it is known that most mental disorders develop at this stage of life and early intervention is crucial for a better prognosis. **Aims:** Discuss the need for a look at the biopsychosocial needs of post-pandemic children so that, when necessary, early intervention is carried out for effective

treatment. To identify, in the literature, how the mental health of children was affected during the COVID-19 pandemic. **Method:** Integrative review of the medical literature, articles indexed in the SciELO and Virtual Health Library databases. **Results:** 12 articles were selected, whose data came from observational methodology, case study and formulation of health guidelines. **Conclusions:** Social isolation measures had a biopsychosocial impact on children, affecting their mental health. They were more likely to develop acute and chronic stress, anxiety, depression, sleep and appetite disorders, irritability, fear, insecurity, and impaired social interactions. Children from psychosocially more vulnerable families are more likely to present psychopathologies in this scenario. It is important for the government to develop public policies aimed at protecting families with pre-existing psychosocial vulnerabilities, aiming at taking care of their mental health.

Keywords: Pandemic. COVID-19. Mental health. Child.

INTRODUÇÃO

A doença *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é uma infecção respiratória provocada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). A doença foi identificada em dezembro de 2019, na China, e em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarou como uma pandemia. Entre as estratégias para conter a disseminação da doença, uma das principais medidas adotadas foi o distanciamento social, evitando aglomerações, o que levou ao fechamento do comércio e de escolas. Todo o contexto da pandemia, com o medo, as informações desencontradas, as mortes, a necessidade de isolamento entre outros fatores, geraram consequências graves na saúde mental.¹

No entanto, em meio a pandemia de COVID-19, evidenciou-se que as crianças não eram um grupo de risco para a doença, visto que o número de infectados é menor nessa população, geralmente apresentam formas mais leves da doença e muitas inclusive são assintomáticas.^{2,3} Talvez por isso essa faixa etária não tenha recebido a atenção que merecia durante esse evento pandêmico em saúde pública.

Perdas em meio a mudança na rotina imposta bruscamente pelo isolamento social, as crianças sofreram com as mudanças bruscas nas suas vidas. Afinal, todas as crianças estão suscetíveis às repercussões psicossociais da pandemia.² A saúde mental das crianças é um tema de importância pois o estresse tomou conta das famílias, fazendo com que pais tivessem que repensar o modo de viver. Afinal, o tempo e espaço adquiriram um novo significado. Reuniões de trabalho e aulas *online* ocorreram simultaneamente onde antes era apenas o seu lar. Em meio ao caos, as crianças tentaram buscar o seu espaço.

Mas ocorreu a privação do convívio físico de amigos, familiares e professores, gerando um aumento importante do tempo diário de exposição a telas. Todas essas mudanças acarretaram consequências imediatas, como alteração no sono e no humor, hiperatividade, agitação, apatia, depressão e ansiedade. Essa desorganização da rotina prévia e a privação dos contatos afetivos tiveram um impacto negativo sobre as crianças.^{3,4}

Os cuidados de saúde mental da criança assumem especial relevância nesse cenário, pois

é sabido que a maioria das perturbações mentais se desenvolve nesta fase vital e que a intervenção precoce é determinante para um melhor prognóstico.⁵ É importante escutar e acolher as angústias das crianças. O fato de que na pandemia, esse evento adverso com uma doença de potencial contaminação em larga escala, sem descoberta de medidas farmacológicas efetivas para detê-la, provocou um momento caótico e altamente estressor, que refletiu no sistema familiar e no desenvolvimento das crianças.

Justifica-se o interesse e a importância em abordar esse tema, pois a infância é o momento em que os circuitos neuronais estão sofrendo constantes influências das experiências, que geram impacto considerável no desenvolvimento. O confinamento teve significativa relevância, pois interferiu nas potencialidades das crianças, provocando dificuldades para a aquisição de novas habilidades e capacidades, além de prejudicar as interações e relações interpessoais dos jovens que são importantes na fase da infância.

Sendo assim, entender e reconhecer as necessidades das crianças na saúde mental uma atenção maior para essas crianças é de extrema importância. A saúde mental das crianças no contexto da pandemia com o distanciamento ou isolamento social deve ser um ponto de atenção, considerando-se que as crianças se constituem em uma população vulnerável.

OBJETIVOS

Primário: Dissertar sobre a necessidade de um olhar sobre as necessidades biopsicossociais das crianças pós-pandemia para que, quando necessário, seja feita uma intervenção precoce para um tratamento efetivo.

Secundário: Identificar, na literatura, de que forma a saúde mental das crianças foi afetada durante a pandemia de COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura médica, de artigos indexados nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores: (*pandemic*) AND (COVID-19) AND (*mental health*) AND (*child*).

A escolha da base de dados SciELO se deu por ser uma biblioteca digital de livre acesso para publicações digitais de periódicos científicos brasileiros, em parceria com o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), também fornecendo acesso à produção científica de vários outros países, como: África do Sul, Argentina, Bolívia, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Espanha, México, Peru, Portugal, Uruguai, Venezuela. Já a BVS foi escolhida por ser um espaço de integração de fontes de informação em saúde, também coordenada pela BIREME, que fornece acesso a publicações científicas e técnicas em saúde nas Américas e no Caribe, além de incluir as publicações da MEDLINE, que é a sigla em inglês para *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), que é a base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (*US National Library of Medicine* – NLM) que, por sua vez, inclui

publicações em saúde do mundo inteiro, de países de todos os continentes.

Os critérios de inclusão (filtros de pesquisa) foram: (1) artigos cujo texto pudesse ser acessado integralmente (*online* ou via *download*); (2) em idioma português, espanhol ou inglês; (3) com as seguintes metodologias: artigos clínicos, observacionais (transversais ou longitudinais, prospectivos ou retrospectivos), estudo de caso, formulação de diretrizes em saúde. Não foi estabelecido período de publicação, visto o fato de um dos descritores ser COVID-19, o que já limita os artigos àqueles publicados a partir de 2020.

Como a BVS apresentou uma quantidade grande de artigos (2.573), também foi estabelecido que os descritores “*mental health*” e “*child*” estivessem presentes no título, direcionando mais especificamente aos de maior interesse, ficando a pesquisa feita da seguinte forma:

- SciELO: (mental health) AND (child) AND (pandemic) AND (covid-19).
- BVS: (pandemic) AND (covid-19) AND (ti:(child)) AND (ti:(mental health)).

Os critérios de exclusão foram: (1) artigos que abordassem a saúde mental de crianças com outras comorbidades em saúde mental; (2) artigos sobre saúde mental em adolescentes ou adultos; (3) artigos de revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta as etapas e os resultados da seleção dos artigos que foram apresentados pelas bases de dados. Após estabelecidos os filtros de pesquisa e a combinação de descritores, o SciELO apresentou 22 artigos para análise e a BVS 42 artigos. Houve duplicidade de seis artigos, que foram descartados, portanto foram 58 artigos disponibilizados e analisados para aplicação dos critérios de exclusão, na primeira etapa pela análise de títulos e resumos e, na segunda etapa, pela leitura integral e análise de conteúdo.

Figura 1: Etapas e resultados da seleção dos artigos nas bases SciELO e BVS



Fonte: Elaborado pela autora.

Foram, portanto, selecionados 12 artigos para realização desse trabalho. Esses estudos são apresentados na Tabela 1, segundo seu ano de publicação, autores, país de realização da pesquisa, objetivo e método. Após a apresentação da Tabela, os resultados desses estudos são apresentados e discutidos entre si.

Tabela 1: Artigos selecionados das bases de dados SciELO e BVS.

Ano	Autor(es)	País	Objetivo	Método
2021	Gatell-Carbó et al.	Espanha	Avaliar o impacto psicopatológico do confinamento domiciliar e do fechamento da escola entre março e setembro de 2020 na saúde mental das crianças catalãs.	Observacional transversal
2021	Escalona-Zorita et al.	Espanha	Descrever uma proposta de reorganização aplicada em uma unidade de saúde mental infanto-juvenil (ambulatorial e comunitária) durante a pandemia de COVID-19.	Estudo de caso
2021	Hawrilenko et al.	Estados Unidos	Investigar a associação entre fechamento de escolas e resultados de saúde mental infantil e como ela varia entre fatores sociodemográficos.	Observacional transversal de base populacional
2021	Khoury et al.	Canadá	Avaliar mudanças nos problemas de internalização e externalização da criança antes e durante a pandemia e se a saúde mental ou o comportamento dos pais foram associados a essas mudanças.	Observacional longitudinal
2021	Li et al.	China	Analisar a desigualdade socioeconômica juntamente com o estilo de vida e os fatores do ambiente familiar que poderiam influenciar a saúde mental infantil durante a pandemia.	Observacional transversal de base populacional
2021	Mari et al.	Brasil	Formar um painel de especialistas brasileiros em saúde e compilar intervenções baseadas em evidências para apoiar as mudanças políticas sugeridas no Brasil para mitigar o aumento esperado de transtornos de saúde mental durante a pandemia.	Formulação de Diretrizes em Saúde
2021	Pereira et al.	Portugal, Reino Unido, Roménia, Espanha e Holanda	Examinar as relações entre vários domínios de fatores de risco e a saúde mental de cuidadores e crianças durante a primeira onda da pandemia de COVID-19 na Europa.	Observacional transversal
2021	Stewart et al.	Canadá	Analisar dados de 53 agências de saúde mental de Ontário, Canadá, para avaliar as apresentações de saúde mental e tendências de encaminhamento de crianças e jovens nas duas primeiras ondas da COVID-19.	Observacional transversal

2021	Westrupp et al.	Austrália	Examinar os padrões de saúde mental de pais e filhos durante a COVID-19, em comparação com dados pré-pandêmicos, e identificar famílias em maior risco de resultados ruins.	Observacional transversal de base populacional
2022	Price et al.	Austrália	Descrever as experiências de saúde mental de cuidadores e crianças, relatando diferenças relacionadas a características demográficas, socioeconômicas e de confinamento.	Observacional transversal de base populacional
2022	Tíscar-González et al.	Espanha	Explorar as experiências de escolares dos 7 aos 8 anos de idade durante o período de isolamento social na pandemia.	Observacional transversal
2022	Zijlmans et al.	Holanda	Examinar como a saúde mental infantil se desenvolveu desde o início da pandemia de COVID-19 até dois anos após seu início (abril de 2022).	Observacional longitudinal

Fonte: Elaborado pela autora.

Analisando agora os resultados trazidos por esses estudos, crianças e adolescentes constituíram o grupo mais vulnerável em relação a possíveis consequências psicológicas de perturbações familiares/sociais relacionadas à pandemia. Elas precisaram enfrentar distanciamento físico, fechamentos de escola, perdas econômicas e desemprego de pais/cuidadores, que impactaram negativamente os sistemas de apoio social, educacional e emocional dos quais essa população normalmente depende, mesmo durante emergências. Diante disso, o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro se encontra despreparado para lidar com a crise de saúde mental que se aproxima. Por outro lado, a população nunca precisou tanto de cuidados com a saúde mental como agora.⁶

Em estudo realizado em cinco países europeus (Portugal, Reino Unido, Romênia, Espanha e Holanda), o confinamento e o isolamento em casa durante a pandemia foram associados significativamente à ansiedade e ao bem-estar das crianças e a maior probabilidade de manifestar níveis mais elevados de problemas de saúde mental. Embora existam várias maneiras de manter contato remoto com amigos e familiares próximos, como avós (por exemplo, via *skype*, *zoom* ou *facetime*), esses métodos de comunicação digital podem ser difíceis para algumas crianças especialmente as crianças tímidas ou aquelas que não têm acesso a equipamento tecnológico adequado. Além disso, a privação do contato presencial com os amigos, mesmo mantendo algum contato remoto, se mostrou significativamente prejudicial para a saúde mental. Isso porque as interações sociais entre as crianças geralmente ocorrem enquanto estão envolvidas em atividades físicas lúdicas, que são impossíveis durante a comunicação à distância. A falta de exercício físico e as brincadeiras ao ar livre apresentam consequências negativas, não só para o desenvolvimento físico e para a saúde, mas também para a saúde mental da população infantil.⁷

Outro fator de grande relevância encontrado nesse estudo multipaíses foi a presença de vulnerabilidades psicossociais pré-existentes e sua influência nos resultados de saúde mental das crianças. Pode-se citar como desvantagens psicossociais uma menor escolaridade, casas

superlotadas e maior demanda de apoio a outros membros da família com problemas de saúde mental ou física. Estas aumentam o impacto negativo do isolamento social e do confinamento domiciliar, impactando a saúde mental direta ou indiretamente, por exemplo, através da tensão emocional dos pais e processos familiares interrompidos, incluindo hostilidade do casal, retraimento e paternidade severa, inconsistente ou não envolvida. Foi observado que a relação entre as adversidades relacionadas à pandemia e a ansiedade das crianças foi mais forte para as famílias com maior nível de fatores de risco psicossociais pré-existentes.⁷

Em outro estudo, constatou-se que as crianças viram suas fontes regulares de conexão social removidas, devido aos efeitos negativos do distanciamento social e o consequente fechamento das escolas. Essa situação ainda fez com que as famílias em situação de vulnerabilidade social pudessem oferecer menos recursos educacionais a seus filhos. Assim, o isolamento social fez com que crianças apresentassem taxas mais elevadas de sintomas ansiosos e depressivos. Nessa primeira fase da pandemia foi possível delinear um aumento de insônia, irritabilidade, ataques de ansiedade, aumento do uso de telas, medo de contágio, saudade de amigos, de vínculos escolares e de relacionamentos com parentes. Por outro lado, o posterior regresso à sala de aula acabou reativando a ansiedade de separação, devido à quebra do convívio familiar mais constante e à readaptação a novas rotinas. Nessa segunda fase, tem sido reportado um aumento de primeiras consultas de crianças e adolescentes com ideação e comportamentos suicidas e patologias alimentares. Estima-se que que 30% das crianças desenvolverão transtorno de estresse pós-traumático no pós-pandemia.⁵

Pesquisadores, ao avaliarem o impacto psicopatológico do confinamento domiciliar e do fechamento das escolas (entre março e setembro de 2020) na saúde mental das crianças catalãs, constataram que 9,8% eram casos prováveis de psicopatologia. O grupo mais acometido foi o de crianças de 5 a 8 anos. A percepção do nível de preocupação da criança com sua saúde e de sua família foi fator de risco para o surgimento de psicopatologias, enquanto o bom ambiente familiar foi fator de proteção. Foram detectados sintomas emocionais e comportamentais, distúrbios do sono e uso problemático de telas com mais frequência durante o confinamento do que no início do ano letivo. Os autores concluíram que o confinamento e a ausência de escolaridade durante seis meses tiveram um impacto negativo na saúde mental da população infanto-juvenil, que apresentou indicadores piores do que no ano anterior.⁸

Também foi identificada uma piora na saúde mental infantil na população em geral, na Holanda, durante a primeira fase da pandemia de COVID-19 (em 2020), com variados níveis de ansiedade, depressão, distúrbios do sono, raiva/agressividade e saúde global apresentando melhoras desde abril de 2021, mas ainda não retornou aos níveis pré-pandêmicos.⁹

Em outro estudo, pesquisadores também dividiram os dados analisados por eles entre as duas primeiras ondas de COVID-19 no Canadá, em relação a saúde mental de crianças e jovens. A Onda 1 consistiu em dados de março a junho de 2020, com a Onda 2 consistindo em dados de setembro de 2020 a janeiro de 2021. Segundo os dados analisados, a proporção de crianças expostas à violência doméstica e estressores parentais recentes aumentou em ambas as ondas da pandemia. Os sintomas depressivos e tentativas de autolesão foram mais prevalentes na segunda

onda da pandemia (período no qual os alunos tiveram a opção de frequentar aulas presenciais) quando comparada à primeira, mas observou-se uma diminuição na prevalência de comportamentos disruptivos/agressivos e risco de lesões a outras pessoas. Ainda, durante a segunda onda, as avaliações de crianças e jovens em bairros de baixa renda foram menores do que nos bairros de alta renda. Porém, cabe destacar que considerando que as famílias nesses bairros correm maior risco de exposição a estressores relacionados à pandemia, esse declínio provavelmente não reflete menor necessidade de tais serviços nessas comunidades. Na verdade, como muitas agências de saúde mental mudaram para a prestação de serviços *online* durante a pandemia, essa forma de prestação de serviços pode não ser acessível a todas as famílias, especialmente essas que vivem em bairros de baixa renda que podem não ter acesso às ferramentas e tecnologias necessárias para avaliações online. Essa suposição poderia explicar a menor procura por atendimento por essas famílias nesse período.¹⁰

Nesse sentido, foi investigada a associação entre fechamento de escolas e resultados de saúde mental infantil e como ela varia entre fatores sociodemográficos, nos Estados Unidos. Foi observado que que crianças negras e hispânicas, bem como aquelas de famílias com baixa renda, apresentaram maior comprometimento da saúde mental do que crianças brancas e de renda mais alta. Os autores também enfatizam a importância em garantir que todos os alunos tenham acesso a recursos educacionais e de saúde mental adicionais, devendo essa ser uma prioridade de saúde pública, atendida com financiamento adequado e aumento da força de trabalho, durante e após a pandemia do COVID-19.¹¹

Também, em estudo na Austrália, as experiências negativas de saúde mental da pandemia de COVID-19 em crianças estiveram significativamente associadas com diferenças relacionadas a características demográficas, socioeconômicas e de confinamento, especialmente àquelas relacionadas com má saúde mental do cuidador, que foi mais comum em famílias com adversidades socioeconômicas (especialmente as financeiras).¹²

Estudo realizado na China chegou a mesma conclusão, de que a desigualdade socioeconômica influenciou negativamente na saúde mental infantil durante a pandemia, como baixo nível de escolaridade dos pais, dificuldades financeiras, cuidado não parental, má saúde mental dos pais e parentalidade severa. Como o estilo de vida pouco saudável e o ambiente familiar desfavorável são fatores contribuintes, fica evidente que são necessárias intervenções prioritárias para reduzir a desigualdade socioeconômica nos problemas de saúde mental infantil.¹³

Durante a pandemia, foi constatado que crianças e adolescentes com transtornos relacionados à ansiedade, estresse e/ou humor apresentaram intensificação dos sintomas devido ao medo da doença. Enquanto isso, devido a interrupções na rotina e na estrutura familiar, aqueles com transtornos do neurodesenvolvimento (transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, autismo entre outros) experimentam exacerbção de sintomas comportamentais. Crianças com necessidades educacionais especiais e deficiências também constituem um grupo vulnerável que necessitou de apoio adicional. Mas, a ausência de um transtorno mental pré-existente não significou proteção em relação a problemas de saúde mental durante ou após a crise do COVID-19. Os impactos educacionais e socioemocionais da ausência prolongada da escola em crianças e

adolescentes ainda não foram totalmente compreendidos e precisam ser medidos, especialmente para os mais vulneráveis socialmente e aqueles com transtornos mentais pré-existentes.⁶

Outra questão a ser levada em conta é que as medidas de isolamento social implicaram, em muitos casos, na convivência intensiva de famílias não acostumadas a isso, com alto conflito relacional ou em condições habitacionais precárias. Isso gerou um aumento das situações de conflito entre pais e filhos durante o confinamento em 31% das famílias avaliadas no estudo dos autores citados, na Espanha. Em paralelo, muitos pais apresentaram elevados níveis de *stress* relacionados com a conjugação do teletrabalho e a criação dos filhos, desemprego e perda de rendimento econômico, preocupações com o risco de contágio ou sensibilização por morte de familiares e amigos, o que fatalmente acaba repercutindo nos filhos.⁵

Por exemplo, pesquisadores avaliaram se houve mudanças nos problemas de internalização e externalização de crianças antes e durante a pandemia e se a saúde mental dos pais (depressão, ansiedade, estresse) ou seu comportamento durante a pandemia de COVID-19 foram associados a essas alterações na saúde mental das crianças. As crianças participantes do estudo tinham aproximadamente cinco anos de idade no momento da inscrição e cerca de sete anos de idade ou mais ao final do período de acompanhamento. O estudo comprovou que houve maiores problemas de internalização e externalização dessas crianças durante a pandemia em comparação com o período anterior. Observou-se que a hostilidade dos pais foi exclusivamente associada a maiores mudanças nos problemas de externalização, enquanto a ansiedade materna foi associada a maiores aumentos nos problemas de internalização. Essas descobertas destacam a necessidade de apoio à saúde mental para as famílias, pois assim se conseguiria limitar o impacto de uma pandemia na saúde mental de crianças e pais.¹⁴

Da mesma forma, em estudo na Austrália, foram avaliados dados sobre mudanças em saúde mental de pais e filhos durante a pandemia, identificando que os pais relataram taxas mais altas de depressão, ansiedade e estresse, maior irritabilidade, menor expressividade positiva familiar e maior consumo de álcool durante a pandemia em comparação com o período anterior. Também se constatou que a idade dos pais (mais jovens), maior privação financeira, condições de saúde física e mental pré-existentes (dos pais e/ou dos filhos), estressores psicológicos e ambientais da COVID-19 e insatisfação com a moradia foram associados a um pior funcionamento dos pais e dos filhos e relações familiares mais tensas. Todas essas variáveis influíram diretamente na saúde mental das crianças. Diante disso, os autores apontam para a necessidade de ações de políticas públicas para ajudar as famílias com apoio financeiro, por exemplo, para minimizar os impactos familiares prejudiciais e abrangentes, associados à pandemia de COVID-19, na saúde mental de toda a família.¹⁵

Foi feita uma análise de ilustrações elaboradas por 71 escolares de 7 a 8 anos, em meio a situação de pandemia da COVID-19, constatando que as medidas de confinamento tiveram um impacto significativo na população escolar, visto que essa foi uma das que mais sofreu restrições de convívio. Foram identificados sentimentos de tristeza e medo nessas crianças, sendo que a infraestrutura da residência se apresentou como um claro diferencial nesse contexto, já que aprofunda as desigualdades sociais e o impacto que a situação tem sobre esses escolares. Com os

resultados encontrados, os autores fazem um alerta sobre a necessidade de se ampliar os estudos sobre o impacto psicossocial que essa situação terá a longo prazo na saúde física e mental das crianças.¹⁶

Nesse cenário, uma pesquisa apresentou recomendações aos formuladores de políticas públicas sobre o futuro da saúde mental no Brasil, tendo por base os exemplos dos desafios que surgiram durante a pandemia. De acordo com os autores do estudo, abordagens múltiplas são necessárias para proteger a saúde mental de crianças e adolescentes durante e após uma pandemia. É preciso que os profissionais de saúde identifiquem ativamente a exacerbação de sintomas mentais relacionados à pandemia. Além disso, como muitas famílias podem ter receio de levar seus filhos a unidades de saúde, é crucial fornecer educação baseada em evidências sobre a pandemia. De qualquer forma, proteger a saúde mental dos mais vulneráveis exige ação coordenada do governo para fornecer informações e apoio confiáveis a várias partes interessadas (por exemplo, jovens, pais, funcionários da escola, profissionais de saúde).⁶

A expansão do atendimento especializado para pacientes com primeiro episódio de algum sintoma em saúde mental é recomendada como uma estratégia custo-efetiva, juntamente com o investimento em desenvolvimentos tecnológicos para promover o atendimento coordenado. Sendo assim, é fundamental que a rede de atenção básica incorpore linhas de cuidado para rastrear as prescrições e as necessidades de saúde física e mental dos pacientes, melhorando a cobertura e reduzindo o risco de recaída. Por outro lado, houve uma consequência positiva, não intencional, das medidas de quarentena, pois elas certamente aceleraram a adoção de soluções *online*, como a telemedicina, que não era permitida pelo Conselho Federal de Medicina antes da pandemia, mas agora está no centro de uma revolução na saúde mental: reduzindo custos, promovendo atendimento coordenado, fornecendo orientações profissionais e facilitando o acesso dos pacientes. Os aplicativos móveis e a assistência à telessaúde são viáveis, econômicos, atraentes e bem aceitos, funcionando como instrumento de grande valor em um contexto pandêmico. Então, é fundamental desenvolver intervenções de telessaúde direcionadas aos transtornos mentais comuns e ampliar estratégias como a psicoterapia breve e a telemedicina, sempre aproveitando e fomentando a estratégia de atenção primária à saúde que é um dos pilares do SUS.⁶

É essencial que se promova ações educativas, buscando informar à população sobre a gestão do *stress* e da incerteza, abordando o medo de contágio e os possíveis sintomas derivados da situação de confinamento, alertando que essa situação também afeta as crianças. Na atenção primária, deve-se investir em protocolos de triagem dos casos mais vulneráveis relacionados a estressores associados à pandemia.⁵

Também como sugestão, é necessário desenvolver recursos de treinamento que forneçam informações precisas e adaptadas ao nível de desenvolvimento cognitivo e que promovam hábitos de vida saudáveis em casa. As crianças precisam se socializar e praticar esportes como parte de um desenvolvimento psicomotor e psicossocial saudável. Portanto, é fundamental o desenvolvimento de um plano de contingência para futuras situações como essa, que seja capaz de garantir o bem-estar físico e psicológico dos menores, bem como a homogeneização e regulação da atividade à distância e a interação dos diferentes centros educativos com os alunos durante o confinamento

domiciliar.¹⁶

CONCLUSÕES

Foi possível observar, nessa revisão integrativa, que as medidas de distanciamento e o isolamento social, impostos com o intuito de diminuir a transmissão do novo coronavírus, geraram impacto biopsicossocial nas crianças, afetando sua saúde mental. Foi constatado que elas ficaram mais propensas a desenvolver estresse crônico e agudo, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e do apetite, irritabilidade, medo, insegurança e tiveram prejuízo nas interações sociais.

Parte dos estudos analisados também evidenciou que crianças de famílias mais vulneráveis psicossocialmente são mais propensas a apresentar psicopatologias em um cenário pandêmico. Sendo assim, é importante que o governo desenvolva políticas públicas voltadas para a proteção das famílias com vulnerabilidades psicossociais pré-existentes, visando o cuidado com sua saúde mental.

REFERÊNCIAS

1. Pereira MD, Oliveira LC, Costa CFT, Bezerra CMO, Pereira MD, Santos CKA, Dantas EHM. A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2020; 9(7):1-35, e652974548.
2. Aydogdu ALF. Saúde mental das crianças durante a pandemia causada pelo novo coronavírus: revisão integrativa. *Journal Health NPEPS*. 2020; 5(2):e4891.
3. Melo B, Pereira D, Serpenoli F, Kabad J, Kadri M, Souza M, Rabelo I. Saúde mental e atenção psicossocial na pandemia COVID-19: crianças na pandemia Covid-19. Brasília, FIOCRUZ; 2020.
4. Mata IRS, Dias LSC, Saldanha CT, Picanço MRA. As implicações da pandemia da COVID-19 na saúde mental e o comportamento das crianças. *Residência Pediátrica*. 2020; 10(3):1-5.
5. Escalona-Zorita P, Moreno-Mayós A, Bellido-Zanin G, Vilagrà-Ruiz R, Junyent-Freixenet N, Franco JJ, Teixidó M. La reorganización de un servicio comunitario de salud mental infantil y juvenil ante la pandemia de COVID-19. *Pap. Psicol*. 2021; 42(3):215-221.
6. Mari JJ, Gadelha A, Kieling C, Ferri CP, Kapczinski F, Nardi AE, Almeida-Filho N, Sanchez ZM, Salum GA. Translating science into policy: mental health challenges during the COVID-19 pandemic. *Braz J Psychiatry*. 2021; 43(6):638-649.
7. Pereira AI, Muris P, Roberto MS, Stallard P, Garcia-Lopez LJ, Tulbure BT, et al. Cumulative risk exposure and social isolation as correlates of carer and child mental health during the COVID-19 pandemic: an online study with families from various european countries. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021; 29:1-13.
8. Gatell-Carbó A, Alcover-Bloch E, Balaguer-Martínez JV, Pérez-Porcuna T, Esteller-Carceller M, Álvarez-García P, et al. State of child and adolescent mental health during the first wave of the COVID-19 pandemic and at the beginning of the 2020-2021 school year. *An Pediatr (Engl*

- Ed). 2021; 95(5):354-363.
9. Zijlmans J, Tieskens JM, van Oers HA, Alrouh H, Luijten MAJ, Groot R, et al. The effects of COVID-19 on child mental and social health: biannual assessments up to April 2022 in a clinical and two general population samples. medRxiv preprint. 2022; Sep:1-26.
 10. Stewart SL, Vasudeva AS, Van Dyke JN, Poss JW. Following the epidemic waves: child and youth mental health assessments in Ontario through multiple pandemic waves. Front Psychiatry. 2021; 12(730915):1-14.
 11. Hawrilenko M, Kroshus E, Tandon P, Christakis D. The association between school closures and child mental health during COVID-19. JAMA Netw Open. 2021; 4(9):e2124092.
 12. Price AMH, Measey MA, Hoq M, Rhodes A, Goldfeld S. Child and caregiver mental health during 12 months of the COVID-19 pandemic in Australia: findings from national repeated cross-sectional surveys. medRxiv preprint. 2022; Apr:1-27.
 13. Li W, Wang Z, Wang G, Ip P, Sun X, Jiang Y, Jiang F. Socioeconomic inequality in child mental health during the COVID-19 pandemic: First evidence from China. J Affect Disord. 2021; 287:8-14.
 14. Khoury JE, Kaur H, Gonzalez A. Parental mental health and hostility are associated with longitudinal increases in child internalizing and externalizing problems during COVID-19. Front Psychol. 2021; 12:706168.
 15. Westrupp EM, Bennett C, Berkowitz T, Youssef GJ, Toumbourou JW, Tucker R, et al. Child, parent, and family mental health and functioning in Australia during COVID-19: comparison to pre-pandemic data. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021; 21:1-14.
 16. Tíscar-González V, Santiago-Garína J, Moreno-Casbas T, Zorrilla-Martínez I, Nonide-Robles M, Portuondo-Jiménez J. Percepciones y vivencias de escolares de 7 a 8 años del País Vasco durante la alerta sanitaria COVID-19. Gac Sanit. 2022; 36(1):19-24.

ALTERAÇÕES BIOPSIKOSSOCIAIS DA EPILEPSIA INFANTIL

BIOPSYCHOSOCIAL CHANGES IN CHILDHOOD EPILEPSY

Stephany B. M. Alho², Andreia S. S. Moreira¹; Gleyce P. de Oliveira¹

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

Graduanda em Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. stephany_alho@hotmail.com²

RESUMO

Introdução: a epilepsia infantil constitui a doença crônica neurológica mais comum entre crianças e adolescentes. Definida como a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas em um intervalo maior que 24 horas, sem evidência de injúrias agudas. A fase infanto-juvenil está intimamente associada com a morbimortalidade biopsicossocial do paciente; com a ocorrência da epilepsia essa morbidade se acentua. **Objetivos:** discorrer sobre os impactos biopsicossociais da epilepsia na infância. **Métodos:** revisão integrativa de literatura. **Resultados:** a partir da leitura de artigos selecionados, foi feito um breve resumo sobre epilepsia com sua classificação, epidemiologia, etiologia e tratamento. Alguns impactos biopsicossociais são citados como decorrentes dessa enfermidade, tais como disfunção em quesitos como atenção e cognição, maior chance de doenças psiquiátricas, como depressão; além de repercussões sociais, visto que ainda temos muito estigma associado com a doença. **Conclusão:** epilepsia é uma doença crônica com múltiplas etiologias, comorbidades e repercussões sobre a vida dos pacientes. Tanto a doença em si, quanto o tratamento medicamentoso com fármacos anticrises podem gerar consequências nas funções executivas do paciente, tais como atenção e cognição. Na infância, por termos um cérebro em desenvolvimento, muitas vezes esse impacto é perturbador. Embora as repercussões sociais e psicológicas da epilepsia sejam facilmente observadas, ainda há uma carência de estudos sobre esse tema.

Descritores: epilepsia infantil, neurologia, convulsões, crises epiléticas, qualidade de vida e doença crônica infanto-juvenil.

ABSTRACT

Introduction: childhood epilepsy is the most common chronic neurological disease among children and adolescents. Defined as the occurrence of two or more epileptic seizures in an interval greater than 24 hours, without evidence of acute injuries. The infant-juvenile phase is closely associated with the patient's biopsychosocial morbidity and mortality; with the occurrence of epilepsy, this morbidity is accentuated. **Objectives:** to discuss the biopsychosocial impacts of epilepsy in childhood. **Aims:** to discuss the biopsychosocial impacts of epilepsy in childhood. **Methods:** integrative literature review. **Results:** from the reading of selected articles, a brief summary of epilepsy was made with its classification, epidemiology, etiology and treatment. Some

biopsychosocial impacts are cited as resulting from this illness, such as dysfunction in aspects such as attention and cognition, greater chance of psychiatric illnesses, such as depression; in addition to social repercussions, since we still have a lot of stigma associated with the disease. **Conclusions:** epilepsy is a chronic disease with multiple etiologies, comorbidities and repercussions on the lives of patients. Both the disease itself and the drug treatment with anti-seizure drugs can have consequences on the patient's executive functions, such as attention and cognition. In childhood, because we have a developing brain, this impact is often disturbing. Although the social and psychological repercussions of epilepsy are easily observed, there is still a lack of studies on this topic.

Keywords: childhood epilepsy, neurology, seizures, epileptic seizures, quality of life and childhood chronic disease.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica caracterizada por crises epiléticas, ocasionadas por descargas elétricas cerebrais anormais excessivas ou sincrônicas, sendo recorrentes e imprevisíveis. Definida como a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas em um intervalo maior que 24 horas, sem evidências de injúrias agudas como febre, ingestão de álcool, intoxicação por drogas ou abstinência. Apresenta uma série de comorbidades e cursa com consequências neurológicas, sociais, cognitivas e psicológicas (2). A definição etiológica e das morbidades da epilepsia são fundamentais para uma abordagem terapêutica mais assertiva. A epilepsia possui diversas etiologias, que devem ser classificadas de acordo com as crises epiléticas e as condições determinantes para diagnóstico da patologia. (4). A doença é dividida em seis principais grupos etiológicos: estrutural, genético, metabólico, infeccioso, imune e desconhecido (5) Essa condição pode ocorrer em diversas fases da vida, tendo maior deflagração durante os períodos da infância e da adolescência, com potencial altamente prejudicial, já que não somente são associados os danos neurológicos, mas também prejuízos psicológicos e sociais(4).Estatisticamente, estima-se que maioria dos diagnosticados começou a apresentar crises antes de completarem 20 anos de idade e mais de 50% dos casos iniciaram-se na infância. Ou seja, grande parte dos pacientes vivenciaram sua primeira crise em uma faixa etária onde a aquisição e o desenvolvimento de habilidades cognitivas e sociais são impreteríveis para a inserção do indivíduo dentro da sociedade. É fundamental que o diagnóstico seja realizado precocemente, permitindo intervenção adequada, redução de danos e melhor prognóstico. Em contrapartida, sabe-se que a epilepsia é uma doença de evolução crônica e de baixa adesão ao tratamento adequado, o que acaba por afetar o desenvolvimento a longo prazo, causando prejuízos na vida acadêmica, nos relacionamentos interpessoais e atribuições laborais no decorrer da vida dos acometidos.(2,6) Qualquer doença crônica na infância acarreta prejuízos ao desenvolvimento físico, psíquico e cognitivo da criança, aumentando a morbidade psicossocial(7). No quadro da epilepsia, o estigma e o preconceito são considerados aspectos mais estressantes e prejudiciais do que a própria condição em si. (8). Lamentavelmente, a discriminação da epilepsia ainda é muito vigente e impõe dificuldades na vida do epilético, de seus familiares

e das comunidades nas quais o paciente encontra-se inserido. Parte do preconceito é devido ao desconhecimento e as crenças (9). Na antiguidade, os gregos criaram o termo estigma para referenciar sinais corporais extraordinários e ruins. A presença do estigma era característica de uma pessoa marcada, ritualmente poluída e que devia ser evitada. Até poucas décadas atrás, o estigma era abordado somente nos campos da psicologia e do direito, mas com todo o conhecimento e estudos recentes observa-se a importância e necessidade de abordar o estigma e suas repercussões na saúde. (8) O impacto da epilepsia no cotidiano desses elementos depende de vários fatores, incluindo a gravidade da epilepsia, a complexidade do manejo clínico, o significado da doença para a criança, família e sociedade, as restrições nas atividades realizadas de formas individuais ou coletivas, habilidades intrínsecas de enfrentamento da criança e da família, no que diz respeito a problemática, e o nível de apoio social juntamente com a extensão dos recursos disponíveis para lidar com a doença crônica. (7) É evidente que a epilepsia traz consigo as dificuldades físicas, psicológicas, escolares e sociais que as crianças experimentam associadas a ela, bem como distorção da autoestima, ratificação de estigmas e o embaraço das interações sociais. Cada um desses fatores implica de forma dinâmica e sinérgica, o que conflui para produzir uma densa rede de forças, que podem impedir a criança de atingir seu potencial total e íntegro. (7). Compreende-se assim, a epilepsia não como doença singular, mas uma variedade de distúrbios que refletem a disfunção cerebral subjacente que pode resultar de muitas causas diferentes, e afeta como um todo a qualidade de vida do paciente (10).

OBJETIVOS

Primário:

Discorrer sobre os impactos biopsicossociais da epilepsia na infância.

Secundários:

Apresentar, de forma sucinta, o conceito, a classificação, etiologia e tratamento da epilepsia na infância

Contextualizar as consequências na qualidade de vida dos acometidos pela doença na fase infanto-juvenil.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, onde foi realizada busca de artigos e jornais publicados em bases de dados eletrônicas, previamente selecionadas, além de livros texto de Neurologia e Neuropediatria. Foram consultadas como fonte de dados as bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis And Retrieval System Online* (MEDLINE) e Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE). Os descritores utilizados na busca foram: epilepsia infantil, neurologia, crises epiléticas qualidade de vida e doença crônica infanto-juvenil.

Os artigos selecionados obedeceram aos critérios de inclusão: estudos com tema central epilepsia infantil, abordagem dos âmbitos neuropsicosociais da epilepsia e alterações neurológicas e funcionais da epilepsia infanto-juvenil; serem disponíveis de forma gratuita; sendo majoritariamente utilizadas literaturas brasileiras. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos

que abordam tipos específicos de crises epiléticas, tratamentos específicos e os que abordavam qualidade de vida da população não brasileira, assim como artigos não encontrados na integra. O recorte final levou a 28 publicações sendo 20 dessas em português e outras 8 publicações em inglês

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Epidemiologia da epilepsia

No cenário internacional, as síndromes epiléticas estão entre as doenças neurológicas graves mais comuns em crianças e adolescentes, podendo ser observada diversas apresentações clínicas como sinais e sintomas motores, distúrbios sensoriais e alterações autonômicas. (11). Mundialmente, a epilepsia é uma doença neurológica muito comum sendo sua prevalência superior em países em desenvolvimento comparado a países desenvolvidos em torno de 1,5 a 2,0% de casos a mais. (12).

As taxas de incidência global estimadas oscilam entre 40 e 70/100.000 na população geral, elevando-se para 112 e 190/100.000 nos países em desenvolvimento (10). Estas altas taxas nos países em desenvolvimento podem ser atribuídas principalmente a causas parasitárias, infecções intracranianas virais e bacterianas e traumatismo crânio encefálico, já nos países desenvolvidos destacam-se as epilepsias idiopáticas e advindas dos distúrbios do desenvolvimento. (11)

Em relação à prevalência, estudos publicados no ano 2016, relatam uma prevalência pontual de epilepsia ativa de 6,38/1000 pessoas, sendo a taxa de prevalência pontual entre 0,4 e 1 % e as prevalências de vida entre 1,5 e 5%, estando as taxas de prevalência de estudos em larga escala equiparadas entre países em desenvolvimento e países desenvolvidos. (13).

Até o ano de 2016, havia 45,9 milhões de pacientes com epilepsia ativa ao redor do mundo, com uma prevalência padronizada por idade 621,5 por 100 000 habitantes, desses pacientes, 24,0 milhões apresentaram epilepsia idiopática ativa. A prevalência padronizada por gênero de epilepsia idiopática ativa foi de 329,3/100.000 em homens e 318.9 por 100.000 habitantes em mulheres. (14).

Entre as crianças e adolescentes, observou-se que a incidência anual de novos casos se reduz ao longo dos últimos anos, a taxa média anual de novos casos gira em torno de 5 a 7 casos para 10.000 crianças, com idade desde o nascimento até os quinze anos. Neste intervalo, os estudos indicam que provavelmente pelo menos 5 a cada 1.000 terão epilepsia (12)

No Brasil há escassez de estudos sobre a incidência e prevalência da epilepsia infantil. Nos estudos encontrados podemos ter uma acurácia baixa da real direção dos fatos, pois em sua maioria, são estudos de amostras pequenas, que não dimensionam adequadamente a quantidade real da população com epilepsia em geral sendo muito mais escasso na epilepsia infantil.

Almeida Figueira relatou em seu estudo, realizado 1982 na cidade de Amaralina, Salvador/Bahia, uma taxa de prevalência de epilepsia entre crianças de 8/1000, condizendo com 0,1% da população pesquisada, taxa extremamente baixa para os padrões da América Latina. (15). Estudantes da área da saúde da Universidade de São Paulo realizaram em 1986 uma pesquisa com pequena amostragem, que relatou taxa de prevalência de 11,9/1000 habitantes (16). Borges realizou

em 2004 um estudo em São José do Rio Preto que resultou na taxa de prevalência naquela cidade de 18,6/1000 e de epilepsia ativa de 8,2/1000 (17). Noronha, em 2007, realizou estudo nas cidades paulistas de Campinas e São José do Rio Preto apresentando como resultados prevalência maior de epilepsia em populações mais pobres de 7,5/1000, sendo a prevalência global ao longo da vida de 9,2/1000 e a prevalência de epilepsia ativa de 5,4/1000 pessoas (18). Da Costa, proporcionou em seu estudo na cidade de Porto Alegre, uma incidência de uma ou mais crises durante a vida de 0,2 a 2% da população.

Baseando-se nos estudos nacionais e internacionais podemos inferir com media na população brasileira pelo IBGE que há aproximadamente 340 mil novos casos ao ano, 1,8 milhões de pessoas com epilepsia ativa e 9 milhões de pessoas que já apresentaram crises epiléticas alguma vez na vida. (19)

Definição e Classificação

A epilepsia é definida pela recorrência de, ao menos duas, crises epiléticas não provocadas por alterações agudas do sistema nervoso central ou desequilíbrios toxico metabólicos, ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas ou uma crise não provocada e a probabilidade de ocorrência de futuras crises, estimada pelo risco de recorrência geral. Sendo uma crise epilética definida como ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a atividade neural cerebral anormal excessiva ou síncrona (20) Para que haja um tratamento adequado e melhora do prognostico foi proposto pela ILEA uma progressão que estabelece o diagnostico em três níveis identificando o tipo de crise, tipo de epilepsia, e uma síndrome epilética especifica, sendo de suma importância definir-se também sua etiologia.

Primeiro nível- Tipos de crises epiléticas:

Através dos achados clínicos e eletroencefalográficos classificam-se as crises epiléticas como crises de inicio focal, crises de inicio generalizado e crises de inicio desconhecido, de acordo com suas manifestações iniciais. (12)

As crises focais acometem somente um hemisfério cerebral, sendo divididas em 2 subgrupo,s de acordo com o nível de percepção do paciente. Crise focal perceptiva e crise focal disperceptiva. O individuo com percepção preservada é aquele que se encontra consciente de si e do ambiente a sua volta durante a crise, mesmo estando imóvel. As crises focais podem também ser caracterizadas por crises focais com inicio motor: automatismo, atônica, clônica, espasmos epiléticos, hipercinética, mioclônica e tônica. E crises focais com inicio não motor: autonômica, paragem de atividade cognitiva, emocionais e sensoriais (20)

As crises generalizadas acometem ambos os hemisférios cerebrais, sendo divididas em crises motoras que são: tônico-clônicas, clônicas, tônica, atônicas, mioclônica, mioclônicas-tônico-clônicas e espasmos epiléticos; e crises generalizadas não motoras, também denominadas crises de ausência: ausência típica, atípica, mioclônica e mioclônica palpebral. Crises idiopáticas estão associadas ao desconhecimento do inicio do quadro sendo ligada a falta de informações sobre o mesmo, as crises de inicio desconhecido podem ser nomeadas como não classificáveis ou com caraterísticas adicionais. As crises motoras de inicio desconhecido são tônico-clônicas e espasmos epiléticos. e as crises não motoras de inicio desconhecido são as paradas comportamentais (20)

Segundo nível - tipos de epilepsia:

Após definir o tipo de crise, podemos avaliar o tipo de epilepsia do paciente. Essa definição é de suma importância, não somente para definir-se a abordagem clínica do paciente e suas terapias de escolhas, mas para avaliar os prováveis outros tipos de crise que este paciente possa desenvolver, identificar precipitantes de crises e estabelecer seu prognóstico. Possibilita também definir prováveis comorbidades como transtornos de aprendizagem, déficits cognitivos, distúrbios psiquiátricos e o risco de mortalidade. Definimos as epilepsias em quatro grupos: focal, generalizada, epilepsia focal e generalizada concomitante, além de epilepsia de tipo desconhecida. (20) As epilepsias focais são aquelas onde as crises envolvem apenas um hemisfério cerebral, incluem desde distúrbios uni ou multifocais até crises que envolvem um hemisfério completo. (12). Cada tipo de crise teria um início ictal consistente, com padrão de propagação preferencial, podendo ou não envolver o hemisfério contralateral (11). Diversos tipos de crise são relatados nessa epilepsia, incluindo crises focais motoras, crises focais não motoras, crises focais sem preservação da consciência, crises focais com preservação da consciência e crises focais com evolução para tônico clônicas bilaterais. O EEG interictal mostra tipicamente descargas epileptiformes focais, sendo o seu diagnóstico clínico apoiado pelos achados eletroencefalográficos (20)

As epilepsias generalizadas têm diagnóstico clínico amparado pelos achados EEG que deverão mostrar atividade epileptiforme de ponta-onda generalizada. Pode-se observar nessa epilepsia crises de ausência, crises mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico clônicas. Nos casos de pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas e EEG normal, deve-se considerar outros fatores como abalos mioclônicos e história familiar positiva para apoio do diagnóstico clínico (20)

As epilepsias focais e generalizadas combinadas têm seu diagnóstico por apresentar ambos os tipos de crises com bases clínicas, auxiliadas pelas descargas no EEG. Foi pensado esse grupo para os pacientes que apresentam ambos os tipos de crises e não se enquadravam nas crises avulsas. O registro ictal é útil, mas não essencial. O EEG interictal pode mostrar descargas de ponta-onda generalizada e descargas epileptiformes focais, mas a atividade epileptiforme não é exigida para o diagnóstico. Exemplos onde ambos os tipos de crise ocorrem são a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (11).

A epilepsia do tipo desconhecida não apresenta evidências suficientes para classificá-la em nenhum dos outros grupos. São crises que não podem ser claramente classificadas até que demais informações permitam seu diagnóstico preciso (11)

Terceiro nível – síndromes epiléticas

Após definir-se o tipo de crise e o tipo de epilepsia deve-se avaliar a possibilidade de diagnosticar uma síndrome epilética. Esta será caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem concomitantemente e podem ser clínicos ou alterações detectadas pelo eletroencefalograma e imagiologia. Uma síndrome sempre terá correlação etiológica, prognóstica e terapêutica. De acordo com a atualização da ILEA de 2017 podemos definir as síndromes epiléticas em 2 grupos de principais síndromes: epilepsia generalizada idiopática e epilepsias focais autolimitadas. (20)

As Epilepsias Generalizadas Idiopáticas englobam 4 síndromes epiléticas: epilepsia

de ausências da infância, epilepsia de ausências juvenil, epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia somente com crises tônico-clônicas generalizadas. Para adaptação da nomenclatura devido as atualizações e descobertas científicas referem-se a este grupo de síndromes como epilepsias genéticas generalizadas. (20)

As epilepsias focais autolimitadas englobam tipicamente crises com início na infância, a mais comum é a epilepsia autolimitada com pontas centro temporais. Inclui-se também neste grupo as epilepsias autolimitadas occipitais da infância assim como outras epilepsias autolimitadas dos lobos frontal, temporal e parietal com início na adolescência até na idade adulta (11)

Etiologia

Após definir-se o tipo de epilepsia ou síndrome, definir a etiologia do quadro é de suma importância, principalmente visando o tratamento. Existem cinco grupos etiológicos definidos: genética, infecciosa, metabólica, imunológica e desconhecida. Sendo a epilepsia de um paciente passível de mais de um grupo etiológico (20) os grupos etiológicos estão ordenados por ordem de maior ao de menos incidência na faixa etária de interesse.

Etiologia genética aplica-se a epilepsia é o resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida, em que o principal sintoma da doença são as crises. Em sua maioria, os genes ainda não são conhecidos devendo-se considerar o histórico familiar sugestivo de hereditariedade autossômica dominante, como na síndrome de epilepsia neonatal benigna familiar. (20) A mutação dos genes é responsável pelas epilepsias em 30-50% das crianças com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento grave. (11). A etiologia genética predomina no período da infância e adolescência.

Etiologia estrutural é definida como epilepsia secundária a uma lesão cerebral estrutural identificável. Podendo essa ser congênita ou adquirida ocasionada por traumas, lesões estáticas ou progressivas (21) Como exemplos, temos traumatismos, infecções, encefalopatias hipóxico-isquêmicas ou genéticas com malformações do desenvolvimento cortical. Sendo assim a anomalia anatômica que determina a existência da epilepsia. (11)

Etiologia metabólica é derivada de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido, onde as crises são o sintoma principal. Normalmente as etiologias metabólicas e genéticas costumam estar associadas, mas algumas podem ser adquiridas. Essas causas referem-se a defeitos metabólicos com manifestações clínicas ou alterações bioquímicas por todo o organismo. Temos como exemplos a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises piridoxino-dependentes. A identificação precoce dessa causa é de extrema importância para o tratamento e prevenção de déficits intelectuais (20)

Etiologia imune é aquela onde a epilepsia se associa à causas imunológicas, onde haja evidência de inflamação do sistema nervoso imunologicamente mediada. Seu diagnóstico apresenta-se cada vez mais frequente devido ao maior acesso a exames imunológicos específicos, temos como exemplos encefalites antirreceptor NMDA e anti-LGI1. (11)

Etiologia infecciosa ocorre secundária a uma infecção conhecida, onde as crises são um sintoma central da doença, pode ocorrer também nos casos onde uma epilepsia que surge após uma infecção.

Etiologia desconhecida é aquela a qual a causa ainda não foi determinada, essa etiologia é determinada e redirecionada após maior rastreamento do caso. (21)

Comorbidades associadas

Com a crescente atualização do ramo da ciência, pode-se associar a epilepsia a diversas comorbidades, tais como problemas de aprendizagem, psicológicos e comportamentais. Esses distúrbios estão intimamente relacionados ao tipo e gravidade da doença de base, devem ser avaliados a idade de início, a frequência de crises, tipo de síndrome epiléptica e etiologia, grau de controle e respectiva frequência das crises e risco de acidentes, assim como efeitos adversos das terapêuticas medicamentosas e cirúrgicas. O rastreamento precoce dessas comorbidades de extrema importância, para que possa instituir o tratamento correto com o devido acompanhamento, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. (22).

Estudos genéticos realizados nos últimos anos demonstram uma quantidade significativa de sobreposição genética entre a epilepsia e outras disfunções do neurodesenvolvimento, sugerindo que todas elas tenham determinantes neurobiológicos relacionados. Foi estimado que 80% das crianças com epilepsia apresentam problemas cognitivos, psicossociais ou de funções executivas e motoras, 30% apresentavam atraso de desenvolvimento global, 25% apresentavam atraso de linguagem, 5-15% apresentam Transtorno do Espectro Autista, 20-30% apresentam Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (23).

A explicação mais plausível diz que o desenvolvimento cognitivo, incluindo a atenção é atingido por diversos fatores que envolvem a epilepsia, já que esta doença de base tem origem neurológica, como a atividade convulsiva, a terapêutica medicamentosa, local e extensão da disfunção cerebral, idade da primeira crise, assim como fatores genéticos, emocionais e ambientais. (24)

Estudos realizados por D'Agati et al. (2012), comparando-se crianças entre 8 e 15 anos de idade com epilepsia de ausência foram encontradas significativas diferenças no tempo total de planejamento de tarefas, fonológica e fluência verbal e atenção sustentada e dividida. (25)

A pesquisa realizada por Karina Zanni em 2010 teve como resultado, em uma amostra de 56 crianças, a presença de comorbidades relacionadas a quadros neurológicos, doenças crônicas e problemas comportamentais ou de aprendizado presente em 79% dos participantes. Além disso, estudos prévios revelaram que o surgimento das crises antes dos cinco anos de idade apresenta mais déficits cognitivos comparados aos pacientes que tiveram crises iniciadas após os cinco anos, tendo esses mais problemas de comportamento (7)

Em relação os transtornos mentais, a depressão e a ansiedade são os transtornos mais frequentes relacionados com epilepsia. Blum et. al descrevem em seu estudo que há uma prevalência de 29% de depressão em pacientes com epilepsia quando comparados com os 9% da população geral.. Em estudos realizados na Suíça observaram que história de depressão foi 17 vezes mais comum entre pacientes epilépticos. Tal fato sugere que sugere existe uma possível relação entre mecanismos etiopatogênicos das duas doenças (26.)

Estudos demonstraram que pacientes com crises generalizadas apresentaram escore de inteligência reduzido, quando comparados com pacientes com crises focais (24).

Estigma e qualidade de vida

O estigma relacionado com epilepsia continua grande e pode-se considerar a falta de conhecimento da população geral e dos próprios pacientes e familiares como o principal fator de redução da qualidade de vida desses pacientes.

Estudo brasileiro com o objetivo de avaliar o impacto das crises epiléticas na escolarização das crianças mostrou que 80% dos participantes haviam faltado ao menos um dia a escola por conta de crises. Dentre os responsáveis 46% relataram que o paciente ao ter crise é liberado imediatamente dos seus afazeres educacionais e por volta de 60% autoriza o aluno a se abster de aulas mesmo não apresentando crises no dia. Conclui-se por meio deste que o grau de conhecimento sobre a patologia interfere diretamente na vida da criança e principalmente no âmbito educacional e social (24)

Um fator de suma importância a ser analisado que interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes epiléticos é a terapia medicamentosa, a proposta da terapia é reduzir ao máximo o número de crises por meio da diminuição da excitabilidade neuronal, porém essa terapêutica apresenta efeitos colaterais que influenciam diretamente o dia a dia do paciente, gerando sintomas como lentificação psicomotora, redução do nível de atenção e concentração e alteração da memória, sendo necessário avaliar riscos e benefícios de cada droga antes de iniciar o tratamento e propor um acompanhamento multiprofissional para que o mesmo possa ter o menor prejuízo possível (7)

Ao analisar diversos artigos e estudos, pode-se inferir que o estudo sobre a qualidade de vida desses pacientes é muito escasso e raso, tendo grande necessidade de novas pesquisas com esse público.

Tratamento

O princípio do tratamento medicamentoso da epilepsia infantil é redução ou cessamento da excitabilidade neural anormal, pode-se atribuir com este intuito diversos medicamentos e propostas terapêuticas. A indicação inicial de tratamento da epilepsia é o uso de monoterapia com fármacos anticrises, se esta não apresentar resposta satisfatória, realiza-se duas outras monoterapias, a partir daí realiza-se combinação de fármacos. Se as combinações falharem e as crises persistirem avalia-se os riscos e benefícios da intervenção cirúrgica, bem como o uso de tratamentos alternativos como dieta cetogênica, estimulação do nervo vago e canabidiol.

CONCLUSÃO

Epilepsia é uma doença crônica com múltiplas etiologias, comorbidades e repercussões sobre a vida dos pacientes. Tanto a doença em si, quanto o tratamento medicamentoso com fármacos anticrises podem gerar consequências nas funções executivas do paciente, tais como atenção e cognição. Na infância, por termos um cérebro em desenvolvimento, muitas vezes esse impacto é perturbador.

Embora as repercussões sociais e psicológicas da epilepsia sejam facilmente observadas, ainda há uma carência de estudos sobre esse tema.

REFERÊNCIAS

1. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Sep;52:2–26.
2. Costa LL de O, Brandão EC, Marinho Segundo LM de B. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. *Rev. Med. (São Paulo)* [Internet]. 24 de abril de 2020 [citado 5 de dezembro de 2022];99(2):170-81. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>
3. Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *Jornal de Pediatria*. 2002 Aug;78.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Apr;55(4):475–82. A
5. Guilhoto LMFF. Revisão terminológica e conceitual para organização de crises e epilepsias: relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. *Novos Paradigmas? Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2011;17(3):100–5.
6. Meinardi H. The Outcome of Epilepsy and Its Measurement. *Epilepsia*. 1995 Jan;36(s1):36–40.
7. Zanni KP, Maia HS Filho, Matsukura TS. Impacto da epilepsia no processo de escolarização de crianças e adolescentes. *Revista Brasileira de Educação Especial*. 2010 Aug;16(2):215–30.
8. Pereira PPG, Monteiro S, Villela W, organizadores. *Estigma e Saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015 Apr;20(4):1307–8.
9. Fernandes PT, Li LM. Percepção de estigma na epilepsia. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2021 Dec 11];12:207–18.
10. Marchetti F, Wyrobek AJ. Mechanisms and consequences of paternally-transmitted chromosomal abnormalities. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2005;75(2):112–29.
11. Yacubian EMT. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas. *Revista Neurociências*. 2019 Jan 23;10(2):49–65.
12. Costa LLO, Brandão EC, Marinho Segundo LMB. Atualização em epilepsia: revisão de literatura / *Update on epilepsy: literature review*. *Rev Med (São Paulo)*. 2020 mar.-abr.;99(2):170-81.
13. Sender JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997 Jun 1;62(6):679–9.
14. Beghi ME. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Current Opinion in Neurology*. 2020 Apr;33(2):191–7.
15. Almeida N Filho. A clínica, a epidemiologia e a epidemiologia clínica. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 1993;3(1):35–53.
16. Marino R Jr, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1986;44(3):243-54.
17. Borges MA, Barros EP, Zanetta DM, Borges AP. Prevalência da epilepsia entre os índios bakairis do estado do Mato Grosso, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):80-5.
18. Noronha ALA, Borges MA, Marques LHN, Zanetta DMT, Fernandes PT, De Boer H, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW; Li LM. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. *Epilepsia*, 48: 880-885.
19. Gallucci J Neto, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais

- associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005 Dec;27(4):323–8.
20. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709
 21. Zuberi SM, Symonds JD. Atualização sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsia na infância. *J Pediatr*. 2015;91(6 Suppl.1):S67-S77. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.07.003. 1.
 22. Gomes MM. Epidemiologia: distribuição, fatores de risco e considerações prognósticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Cendes IL, editors. *Epilepsia*. São Paulo: Editora Lemos; 2000. p. 11-21.
 23. Souza EAPD. Qualidade de vida na epilepsia infantil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2022 Feb 13];57:34–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/djg3qYkD8tzVGKxrsRxdHFP/?format=html&lang=pt>
 24. Gomes R, Freitas A, Vasques A, Pereira A, Ferreira E, WettersPortuguez M. Epilepsia de Ausência na Infância e seu Impacto na Aprendizagem. *Revista Neurociências*. 2014 Feb 5;21(04):628–32.
 25. D’Agati E, Cerminara C, Casarelli L, Pitzianti M, Curatolo P. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Develop* 2012;34:812-7.
 26. Gallucci J Neto, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005 Dec;27(4):323–8.
 27. Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *Jornal de Pediatria* [online]. 2002, v. 78, suppl 1 [Acessado 11 Dezembro 2022], pp. S19-S27. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000700005>>. Epub 20 Ago 2008. ISSN 1678-4782. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000700005>.
 28. Júnior AMR, Paixão CS, Figueira LBS, Amâncio LJ, De Almeida ACG. Uso do canabidiol como terapia alternativa para tratamento de epilepsia: revisão sistemática / Uso do canabidiol como terapia alternativa para tratamento de epilepsia: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*. 2022 May 25;8(5):40580–97.

MANEJO TERAPÊUTICO ENDOVASCULAR NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

ENDOASCULAR THERAPEUTIC MANAGEMENT IN ISCHEMIC STROKE IN PEDIATRIC PATIENTS

Bernardo V. Nogueira¹; Lucas A. M. do Nascimento²

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: O Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) pediátrico é caracterizado por um evento cerebrovascular ocorrido entre os 28 dias e 18 anos de idade. Embora seja uma doença preocupante, é de difícil diagnóstico, pela grande variedade de apresentações clínicas em pacientes pediátricos. No que tange o tratamento, apesar de múltiplos ensaios clínicos evidenciarem a segurança e eficácia da terapia Endovascular para o AVEI em adultos, devido a discussões éticas, não há perspectivas da confecção de um ensaio clínico com pacientes pediátricos. **Objetivos:** Analisar a eficácia e segurança da terapia Endovascular no tratamento de Acidente Vascular Isquêmico em pacientes pediátricos. **Métodos:** O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura realizada a partir da pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline, Cochrane e Embase. A análise dos resultados foi realizada através da escala de *Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale* (PedNIHSS) comparando o estado inicial do paciente no momento do diagnóstico de Acidente Vascular Isquêmico Pediátrico, com o estado do paciente no momento da alta e pelo *Modified Ranking Scale* (mRS) da última consulta de acompanhamento. **Resultados:** Coletou-se dados de oito artigos para compor a revisão. No total a população estudada é de 53 pacientes pediátricos, tendo uma idade média no momento do AVC de 8,7 anos com variação de 2-18 anos. O PedNIHSS médio na admissão foi de 14 (IQR 10.5), e após a Terapia Endovascular tivemos uma média de 2,7 no momento da alta. **Conclusões:** Os achados deste estudo sugerem que o uso da Terapia Endovascular pode ser eficaz e seguro em casos de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico Infantil.

Descritores: Acidente Vascular Encefálico Isquêmico; Pediatria; Procedimentos Endovasculares.

ABSTRACT

Background: A pediatric Stroke is a cerebrovascular event occurring between 28 days and 18 years of life. Although it is a concerning disease, it is difficult to diagnose because of the wide variety of clinical presentations in children. Despite multiple clinical trials showing the

safety of endovascular therapy for Stroke in adults, there is no prospect of conducting a clinical trial in pediatric patients due to ethical disagreements. **Aims:** Analyze the safety and feasibility of Endovascular therapy in Pediatric Stroke. **Methods:** The following study consists of a systematic review of endovascular management in pediatric stroke, utilizing Pubmed, Embase and Cochrane databases for the articles search. The analysis of the results was performed using the PedNIHSS scale comparing the initial status of the patient at the time of diagnosis of Pediatric Ischemic Stroke, with the patient's status at the time of discharge and by the mRS of the last follow-up visit. **Results:** Data were collected from eight articles to compose the review. In total, the studied population is 53 pediatric patients, with a mean age at the time of a stroke of 8.7 years with a range of 2-18 years. The mean PedNIHSS at admission was 14 (IQR 10.5); after Endovascular Therapy, we had a mean of 2.7 at discharge. **Conclusion:** The findings of this study suggest that the use of Endovascular Therapy can be effective and safe in cases of childhood ischemic stroke.

Keywords: “Ischemic Stroke”, “Pediatric” and “Endovascular Procedure”.

INTRODUÇÃO

De acordo com a *American Stroke Association* (ASA), Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) é um episódio de disfunção neurológica causado por enfarte cerebral focal, espinal ou retiniano envolvendo um ramo vascular específico, apresentando sintomas com duração superior a 24 horas, ou até o falecimento do paciente, e com a presença de achados específicos na neuroimagem ou patologia, que evidenciam lesões isquêmicas.¹

Ainda seguindo essa definição, sendo classificado como um subtipo, o AVEI pediátrico é caracterizado como a ocorrência de um evento cerebrovascular acontecido entre os 28 dias e 18 anos de idade, sendo os eventos ocorridos anteriores a esse período chamados de AVEI neonatais, que apresentam diferentes etiologias e características.² Os AVEs pediátricos possuem como principais etiologias cardiopatias congênitas, infecções e traumas, diferentemente do adulto, que geralmente ocorrem por cardiopatias adquiridas ou secundário a outras doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e aterosclerose.^{2,3}

Epidemiologicamente, esse evento acomete 2.3 a cada 100.000 crianças nos Estados Unidos da América com um índice de mortalidade de 3% a 6%, e um índice de morbidade atingindo 70%.^{3,4} Apesar da alta capacidade de neuroplasticidade nas crianças, ainda possuímos essa alta taxa de morbidade, que causam efeitos negativos diretos na expectativa de vida e na qualidade de vida da criança.^{3,5} Dessa forma, afetando não somente os pacientes, como também sua família e a gestão em saúde pública, devido ao aumento considerável de custo de vida do paciente.⁵

Embora seja uma doença extremamente preocupante, é de difícil diagnóstico, por conta da grande variedade de apresentações clínicas do AVEI em pacientes pediátricos, apesar de 94% apresentarem déficits neurológicos focais, os pacientes também podem apresentar outras manifestações, como estado mental alterado (28%), dores de cabeça (22%), febre (35-40%), ou convulsões (16%).⁶

No que tange o tratamento, múltiplos ensaios clínicos já evidenciam a segurança e eficácia

da terapia Endovascular para o AVEI, fazendo com que essa técnica seja cada vez mais utilizada. No entanto esses achados estatísticos estão restritos à população adulta, devido a presença do critério de inclusão exigindo dos participantes a idade mínima de 18 anos, na maioria desses estudos. E infelizmente, devido a discussões éticas, não temos perspectivas da confecção de um ensaio clínico com pacientes pediátricos. Em virtude desse cenário é inexistente a presença de diretrizes bem estabelecidas com níveis de evidência satisfatórios para o manejo terapêutico nessa população.^{7,8}

Sendo assim, o presente estudo almeja realizar um apanhado dos presentes estudos realizados sobre o tema que estão dispersos pela literatura em formatos de estudos retrospectivos e relatos de caso.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Analisar a eficácia e segurança da terapia Endovascular no tratamento de Acidente Vascular Isquêmico em pacientes pediátricos.

Objetivo Secundário:

Explorar o processo de diagnóstico do Acidente Vascular Isquêmico em pacientes pediátricos.

Compilar os novos conhecimentos acerca do tratamento de AVEI pediátrico através da terapia Endovascular.

MÉTODOS

Desenho de Estudo:

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, a qual realizou sua pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline, Cochrane e Embase, fazendo uso dos descritores da língua inglesa, presentes no Mesh (*Medical Subject Headings*), “Ischemic Stroke”, “Pediatric” e “Endovascular Procedure”, que seriam equivalentes aos seguintes termo no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) “Acidente Vascular Encefálico Isquêmico”, “Pediatria” e “Procedimentos Endovasculares”; sendo os anteriores relacionados pelo uso do operador booleano “AND”.

No resultado inicial tivemos um total de 460 referências encontradas, as quais ao passarem pelo processo de desduplicação manual nos deu um montante de 253 artigos. Esses 253 artigos passaram pelo processo de triagem e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão nos trazendo um total de 8 artigos para serem utilizados nos resultados do atual trabalho.

Além destes artigos obtidos através da estratégia de busca, outros foram adicionados às referências por pesquisa paralela através, inclusive, dos demais artigos encontrados nas buscas, para a confecção da introdução e abordagens da discussão.

Critérios de Inclusão:

Na coleta de dados, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão para seleção dos artigos:

- Pacientes com histórico de AVE com idade > 28 dias e inferiores a 18 anos;
- Tratamento realizado por técnica de terapia Endovascular;
- Artigos em língua inglesa ou portuguesa;
- Ensaios Clínicos Randomizados;
- Relatos de caso;
- Séries de caso;
- Estudo Transversal;
- Coorte;
- Caso Controle;

Crítérios de Exclusão:

Na coleta de dados, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão para seleção dos artigos:

- Artigos que possuem pacientes com histórico de trauma;
- Estudos que incluem AVE neonatal;
- Artigos que não utilizaram a escala *Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale* (PedNIHSS) para reportar estado inicial do paciente, nas primeiras 24 horas de aparecimento dos sintomas;
- Artigos que não utilizaram a escala PedNIHSS, *Modified Ranking Scale* (mRS) ou *Pediatric Stroke Outcome Measure* (PSOM) para reportar seu desfecho.

Análise dos Resultados:

Como forma de analisar os resultados, será utilizado a comparação do estado inicial do paciente no momento do diagnóstico de Acidente Vascular Isquêmico Pediátrico, aferido através da escala de PedNIHSS, em relação com o estado do paciente no momento da alta e no momento da última consulta de acompanhamento após o evento isquêmico, analisado pelo PedNIHSS ou mRS.

O PedNIHSS consiste em uma escala desenvolvida a partir da escala NIHSS, modificada de acordo com as variações idade dependente, objetivando mensurar quantitativamente o déficit neurológico relacionado ao AVC em pacientes de 2-18 anos, tendo sua graduação variada de 0 a 69 pontos.⁹ O mRS, por sua vez, é uma escala com o objetivo de avaliar a recuperação do paciente após um episódio de AVC, variando de 0 a 6, sendo 0 a recuperação total e 6 o falecimento.¹⁰

RESULTADOS

A presente revisão realizou a coleta de dados de 8 diferentes artigos. As características das populações estudadas, incluindo a falta de dados, encontram-se no Quadro 01. No total a população estudada é de 53 pacientes pediátricos, dos quais 24 (45.2%) são do sexo masculino e 28 (53%) do feminino e 1 (1.8%) não informado, tendo uma idade média no momento do AVC de 8,7 anos com variação de 2-18 anos. Em sua maioria, os pacientes já apresentavam patologias pregressas, históricos de procedimentos ou infecções que poderiam explicar a ocorrência do acidente vascular, sendo eles: 21 cardiopatias isoladas, 4 cardiopatias associadas a Dispositivo de

Assistência Ventricular Esquerda, 2 cardiopatias associadas a histórico de cateterismo cardíaco, 7 disseções, 1 embolia séptica, 2 infecções por varicela, 1 síndrome inflamatória sistêmica (sem causa reportada), 2 Arteriopatias Cerebrais Focais Inflamatórias, 2 Coagulopatia, 1 Displasia Fibromuscular 1 vasculite Secundária.

A sintomatologia e localização anatômica do acidente encontram-se no Quadro 02. No total, foram reportados sintomas de 34 pacientes, sendo eles: agitação (4), anisocoria (1), astenia de membro inferior esquerdo (1), convulsão (1), disfagia (1), hemianopsia homônima (1), hemiparesia esquerda (1), hemiplegia direita (1), paresia de membro inferior esquerdo (1), plegia de membro superior esquerdo (1), tremores de membro inferior direito (1), hemiparesia/hemiplegia (10) (não foram especificados o lado, nem realizado distinção), disartria (2), hemiparesia direita (2), hemiparesia facial direita (2), paresia de membro inferior direito (2), plegia de membro superior direito (2), síncope (2), cefaleia (3), déficit de nervo craniano (3) (não especificando o achado clínico encontrado), desvio ocular esquerdo (3), hemiplegia esquerda (3), hemiplegia facial esquerda (3), afasia (7).

Oclusões únicas representaram um total de 49 casos, acometendo as artérias artéria cerebral média (34), Artéria Basilar (7) e Artéria Carótida Interna (8). Já o quadro de oclusão múltipla representou 3 casos: Artéria Cerebral Média e Artéria Cerebral Anterior; Artéria Carótida Interna e Artéria Cerebral Média; e Artéria carótida Interna e Artéria Cerebral Média. Quanto a lateralidade foram 7 oclusões direitas, 4 esquerdas e 42 indiferenciadas.

O PedNIHSS médio na admissão foi de 14 (IQR 10.5), sendo o tempo médio do início dos sintomas até o início do atendimento ou admissão no Departamento de Emergência (DE) de 4.6 horas/276 minutos; e até o início da terapia foi de 6,4 horas/388 minutos. Como desfecho após a Terapia Endovascular tivemos em média um PEDNIHSS no momento da alta de 2,7 (IQR 4); o mRS foi de 1,72 e tivemos um total de 4 óbitos.

Quadro 01: Características dos Estudos Incluídos e suas Populações.

Estudo	Design	Nº de Pacientes	Idade em anos Média (Variação)	Sexo Masculino	Sexo Feminino	História Patológica Progressa
Souto Silva 2019 ¹¹	Relato de Caso	1	4	1	0	Cardiopatias
Ghannam 2021 ¹²	Relato de Caso	1	7	0	1	Nenhum reportado
Ravindra 2022 ¹³	Coorte Retrospectivo	21	11,5 (2.1-18)	10	11	Cardiopatias – 12; Cateterismo Cardíaco – 2; DAVE – 2; Dissecação – 6; Embolia Séptica – 1; Nenhum Reportado – 2. § *

van Es 2021 ¹⁴	Coorte Prospectivo	7	12,6 (3-16)	4	3	Cardiopatias – 5; DAVE – 2; Nenhum Reportado – 2.*
Fragata 2021 ¹⁵	Coorte Retrospectivo	7	13(2-17)	2	5	Cardiopatias – 5; Infecção por Varicela – 1; Nenhum Reportado – 1.
Christi 2021 ¹⁶	Série de Casos	1	13	0	1	Infecção por Varicela
Pabst 2022 ¹⁷	Relato de Caso	1	Idade Escolar	NI	NI	Síndrome Inflamatória Sistêmica
Sporns 2019 ¹⁸	Coorte	12	14 (5-7)	6	6	Arteriopatia Cerebral Focal Inflamatória – 2; Cardiopatias – 5; Coagulopatia – 2; Displasia Fibromuscular – 1; Dissecção – 1; Vasculite Secundária – 1.

Nas cardiopatias estão incluídas as seguintes patologias: Fibrilação Atrial, Bloqueio cardíaco, Cardiopatias Congênitas (Forame Oval, Defeito do Septo Ventricular, Embolia paradoxal), Síndrome de Wolf-Parkinson-White, Cardiomiopatia hipertrófica, Shunt Direito-Esquerdo e Regurgitação Mitril.

Abreviações utilizadas: DAVE – Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda; NI – Não informado.

§ 2 pacientes apresentam concomitante mente Cardiopatia e Cateterismo cardíaco.

* 2 pacientes apresentam concomitantemente Cardiopatia e Dispositivo de Assistência ventricular.

Quadro 02: Características do AVE e Sintomatologia.

Estudo	Sintomas	Vaso Acometido	PedNIHSS Admissão Média (variação)
Souto Silva 2019 ¹¹	Hemiparesia direita, Tremores de MID.	ACM Segmento M1	14
Ghannam 2021 ¹²	Afasia, Astenia de MIE, Cefaleia, Hemiparesia Facial Direita.	ACM Esquerda Segmento M1 e M2	4

Ravindra 2022 ¹³	Agitação/ <i>unresponsiviness</i> – 4; Afasia – 2. Cefaleia – 1; Convulsão – 1; Déficit de Nervo Craniano – 3; Hemiparesia/Hemiplegia – 10; Síncope – 2.*	Artéria Basilar – 6; ACI – 7; ACM – 7; ACM Segmento M1 + ACA Segmento A1 – 1; ACI Direita + ACM Segmento M1 – 1. ¶	13 (4 – 33)
van Es 2021 ¹⁴	Afasia - 4; Desvio Ocular Esquerdo - 3; Disartria - 1 ; Hemiparesia Direita - 1; Hemiparesia Esquerda -1; Hemiplegia Direita – 1; Hemiplegia Esquerda – 1; Plegia de MSD – 2; Plegia de MSE – 1; Plegia Facial Esquerda -1; Paresia de MID – 2 ; Paresia de MIE – 1; Paresia Facial Direita – 1. *	ACI – 1; ACM Esquerda Segmento M1 – 3; ACM Direita Segmento M1 – 2; ACM Direita Segmento M2 – 1.	17 (11 – 21)
Fragata 2021 ¹⁵	NI.	Artéria Basilar – 1; ACM Direita Segmento M1 – 2; ACM Direita Segmento M2 – 1; ACM Esquerda Segmento M1 – 1; ACM Esquerda Segmento M2 – 2.	15 (3 – 24)
Christi 2021 ¹⁶	Anisocoria, Cefaleia, Disfagia, Hemiplegia Esquerda, Hemiplegia Facial Esquerda.	ACM Direita Segmento M2.	10
Pabst 2022 ¹⁷	Disartria, hemianopsia homônima, Hemiplegia Esquerda, hemiplegia Facial Esquerda;	ACM Direita Segmento M1.	16
Sporns 2019 ¹⁸	NI.	ACM Segmento M1 - 9; ACM Segmento M2 - 1; ACI + ACM Segmento M1 - 2;	12.5 (3-35)

Abreviações utilizadas: MID- Membro Inferior Direito; MIE- Membro Inferior Esquerdo; MSD – Membro Superior Direito;
 MSE – Membro superior esquerdo; ACM – Artéria Cerebral Média; ACI – Artéria Carótida Interna; NI – Não informado

*Pacientes podem apresentar mais de 1 sintoma;

¶ 1 Paciente sofreu 2 AVCs isolados de diferentes artérias.

Quadro 03: Desfechos

Estudo	PedNIHSS Admissão Média (variação)	Início do Atendimento Horas / minutos	Diagnóstico por Imagem Horas / minutos	Início dos Sintomas até:		Desfechos Tardios:	
				Terapia Endovascular Horas / minutos	PedNIHSS na Alta Hospitalar Média (variação)	mRS Média (variação)	Óbitos
Souto Silva 2019 ¹¹	14	0,5 / 30	1 / 60	9 / 540	2	NI	0
Ghannam 2021 ¹²	4	9,5 / 570	10 / 600	11 / 660	1	NI	0
Ravindra 2022 ¹³	13 (4 – 33)	6,05 / 363	NI	NI	2 (0- 26)	1 (0-6)	1
van Es 2021 ¹⁴	17 (11 – 21)	NI	1,88 / 113	3.5 / 210	4 (1-13)	2.6 (0-6)	2
Fragata 2021 ¹⁵	15 (3 – 24)	NI	4,75 / 285	7.1 / 426	NI	3 (0-6)	1
Christi 2021 ¹⁶	10	1 / 60	2 / 120	6 / 360	1	1	0
Pabst 2022 ¹⁷	16	6 / 360	NI	NI	1	NI	0
Sporns 2019 ¹⁸	12.5 (3-35)	NI	1.6 / 96	2.2 / 132	3.5 (0-15)	1 (0-3)	0

Abreviações utilizadas: NI – Não informado

DISCUSSÃO

Atualmente uma das questões mais prementes nas pesquisas de AVE pediátrico é a possibilidade da abordagem Terapêutica Endovascular, explorando sua viabilidade, segurança e eficácia em crianças que tenham tido um AVEI agudo. Os principais achados dessa revisão evidenciaram que a prática desse tratamento levou a uma resposta positiva em curto e longo prazo aos pacientes, promovendo uma queda significativa do PedNIHSS de em média 11 pontos e atingindo bons resultados no mRS. Trazendo uma independência funcional para pelo menos 2/3 dos pacientes, chegando a ter uma resposta melhor que em adultos.^{3, 20, 21}

Uma das principais preocupações durante o procedimento é a segurança, sendo particularmente relevante na população pediátrica devido aos menores vasos e maior propensão a vasoespasmos, aumentando as chances de acidentes que podem levar a incapacitação ou a sangramentos fatais.^{22, 23} Porém, nenhum dos artigos analisados reportaram intercorrências ou falhas durante os procedimento, assim mostrando uma alta taxa de sucesso, que em caso de

ampliação do espaço amostral chegaria em porções similares as taxas de sucesso em adultos que beira os 85%.²⁵

Para o diagnóstico, é necessário se atentar a epidemiologia, fatores de risco, sintomas e possíveis etiologias apresentados pelo paciente, já que eles são muito distintos em comparação aos adultos.^{2,8} Ao que tange a epidemiologia, a literatura evidencia uma similaridade entre os número de crianças do sexo feminino e masculino, sendo respectivamente 49% e 51%, o que até certo ponto, vai de acordo com o presente estudo, que apresentou 53% e 45,2%, podendo essa disparidade ser ocasionada pela diferença de espaço amostral presente nos estudos.⁴ Essa diferença entre os gêneros, apesar de pequena, pode colocar o sexo masculino como um possível fator de risco, isso pode ser explicado pela maior incidência e prevalência de anomalias cardíacas congênitas no sexo masculino, representando 68% do total de casos.¹⁹

Os pacientes com cardiopatias são os mais acometidos pelo acidente vascular cerebral pediátrico chegando à 30% do total de casos, devido ao considerável aumento nas chances de formação de coágulos, principalmente aqueles em uso de suporte cardíaco externo, como o dispositivo de assistência ventricular, possuindo até 16% a mais de chance de virem a desenvolver um AVEI.^{4,24} Seguido das arteriopatias, doenças infecciosas e inflamatórias que juntas representam 60% dos casos.^{2,3}

Indo de acordo com os resultados encontrados, a sintomatologia mais comum são os déficits neurológicos focais, seguido de alterações do estado mental, cefaleia e febre. Devido a considerável presenta de sintomas pouco específicos nessa população é necessário um olhar mais amplo para o estado do paciente, para que não seja confundido com demais patologias. Esta confusão, por vezes, traz o atraso do diagnóstico e do tratamento, podendo levar a danos irreversíveis ao paciente.^{6,24}

O tempo para o diagnóstico e início do tratamento consiste em um dos fatores mais importantes para o bom prognóstico destes pacientes, sendo recomendado o início do tratamento em pelo menos 6 horas após o início dos sintomas. Centros especializados, como os dos artigos aqui analisados, conseguiram uma boa média, se mantendo em 6,4 horas para o começo da terapia, porém, de forma geral, menos de 50% dos pacientes se quer são diagnosticados em 6 horas.²⁶

Limitações

A presente revisão possui algumas limitações, devido aos tipos de estudo incluídos, que por serem, em sua maioria, retrospectivos e relatos de caso podem apresentar algum viés a favor da Terapia Endovascular. Além de limitar o espaço amostral apresentado, algo que não advém somente dos tipos de estudo selecionados, mas também da baixa prevalência e dificuldade diagnóstica do AVEI pediátrico. Vale ressaltar que não foram mencionadas outras alternativas de tratamento pela falta de estudos comparativos com a Terapia Endovascular.

CONCLUSÕES

Os achados deste estudo sugerem que o uso da Terapia Endovascular pode ser eficaz e seguro não só em adultos, mas também em casos de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

Infantil. No entanto é necessário ter cuidado, pois as características dos acidentes vasculares cerebrais infantis diferem do adulto, mudando assim, a abordagem e olhar diagnóstico para que haja sucesso Terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. *European Journal of Pediatrics* . 2021 Jul 29;181(1):45–58.
2. Christerson S, Strömberg B. Childhood stroke in Sweden I: incidence, symptoms, risk factors and short-term outcome. *Acta Paediatrica*. 2010 Jul 20;99(11):1641–9.
3. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic Outcome in Survivors of Childhood Arterial Ischemic Stroke and Sinovenous Thrombosis. *Journal of Child Neurology*. 2000 May;15(5):316–24.
4. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: Ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003 Jul 21;61(2):189–94.
5. Ellis MJ, Amlie-Lefond C, Orbach DB. Endovascular therapy in children with acute ischemic stroke: Review and recommendations. *Neurology*. 2012 Sep 24;79(Issue 13, Supplement 1):S158–64.
6. Tsze DS, Valente JH. Pediatric Stroke: A Review. *Emergency Medicine International*. 2011;2011.
7. Chabrier S, Ozanne A, Naggara O, Boulouis G, Husson B, Kossorotoff M. Hyperacute recanalization strategies and childhood stroke in the evidence age. *Stroke*. (2021) 52:381–4. doi: 10.1161/strokeaha.120.031133\
8. Sporns PB, Psychogios M. Thrombectomy in childhood stroke: important considerations in borderline indications. *Stroke*. (2020) 51:2890–1. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032038
9. Ichord RN, Bastian R, Abraham L, Askalan R, Benedict S, Bernard TJ, et al. Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):613–7.
10. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091–6.
11. Silva RS, Rodrigues R, Monteiro DR, Tavares S, Pereira JP, Xavier J, et al. Acute Ischemic Stroke in a Child Successfully Treated with Thrombolytic Therapy and Mechanical Thrombectomy. *Case Reports in Neurology*. 2019;11(1):47–52.
12. Ghannam M, Zakarna L, Alawneh I, Al-Chalabi M, Kenney-Jung D. Endovascular Therapy for Childhood Ischemic Stroke. *American Journal of Case Reports*. 2021 Jan 5;22.
13. Ravindra VM, Alexander M, Taussky P, Bollo RJ, Hassan AE, Scoville JP, et al. Endovascular Thrombectomy for Pediatric Acute Ischemic Stroke: A Multi-Institutional Experience of Technical and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Dec 15;88(1):46–54.
14. van Es ACGM, Hunfeld MAW, van den Wijngaard I, Kraemer U, Engelen M, van Hasselt

- BAAM, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Children. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):781–8.
15. Fragata I, Morais T, Silva R, Nunes AP, Loureiro P, Diogo Martins J, et al. Endovascular treatment of pediatric ischemic stroke: A single center experience and review of the literature. *Interventional Neuroradiology*. 2020 Sep 9 ;27(1):16–24.
 16. Christi AY, Suroto NS, Bajamal Z, Al Fauzi A. Primary mechanical thrombectomy for anterior circulation stroke in children: Report of two cases and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021 Dec 1 ;89:106655.
 17. Pabst LM, Zyck SA, Youssef P. Successful thrombectomy in a pediatric patient with large vessel occlusion and COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences*. 2022 Feb 15; 15910199221080873.
 18. Sporns PB, Kemmling A, Hanning U, Minnerup J, Sträter R, Niederstadt T, et al. Thrombectomy in Childhood Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Mar 5;8(5):e011335.
 19. Soares ACHAM. Perfil epidemiológico de crianças com cardiopatias congênitas internadas em hospital de referência em Pediatria do Distrito Federal. *Health Residencies Journal - HRJ*. 2020 Jun 5;1(5):62–74.
 20. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 58–70.
 21. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2020 Apr 1;26(2):310.
 22. Tabone L, Mediamolle N, Bellesme C, et al. Regional Pediatric Acute Stroke Protocol: Initial Experience During 3 Years and 13 Recanalization Treatments in Children. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2278-2281.
 23. Tatum J, Farid H, Cooke D, et al. Mechanical embolectomy for treatment of large vessel acute ischemic stroke in children. *J Neurointerv Surg*. 2013 Mar;5(2):128-134.
 24. Huang JY, Ignjatovic V, Sheridan BJ, et al. Bleeding and thrombotic events occur early in children on durable ventricular assist devices. *Thromb Res* 2019; 173: 65–70.
 25. Satti S, Chen J, Sivapatham T, et al. Mechanical thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke: review of the literature. *J NeuroIntervent Surg* 2017; 9: 732–737.
 26. Bigi S, Dulcey A, Gralla J, Bernasconi C, Melliger A, Datta AN, et al. Feasibility, safety, and outcome of recanalization treatment in childhood stroke. *Annals of Neurology*. 2018 Jun 1;83(6):1125–32.

TROMBOFILIAS E ABORTO RECORRENTE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

THROMBOPHILIA AND RECURRENT ABORTION: A LITERATURE REVIEW

Maressa D. L. Bomfim³; Gustavo Gama¹; Sâmela D. L. Defáveri²;

¹ Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. marevest@outlook.com

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

³ Médica pelo UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: A gestação causa um estado de hipercoagulabilidade na mulher, proporciona estase venosa e aumenta os fatores de coagulação. Estas mudanças elevam o risco de tromboembolismo venoso, sendo maior em portadoras de trombofilias. Esta doença é marcada por anormalidades hereditárias ou adquiridas do sistema de coagulação que predispõem à formação de coágulos no sistema circulatório, podendo ocasionar complicações obstétricas como o aborto recorrente que consiste na ocorrência de três ou mais perdas gestacionais sucessivas, antes da 22^a semana de gestação ou feto com peso inferior a 500g. **Objetivo:** Discutir a relação entre abortamento espontâneo recorrente e trombofilias através da revisão de pesquisas e publicações relevantes sobre o tema. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa que visa responder a seguinte pergunta norteadora: Qual é a relação existente entre trombofilia e abortamento recorrente em mulheres em idade fértil? A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Google acadêmico, Scielo e LILACS, utilizando critérios de inclusão e exclusão para seleção de artigos. **Resultado:** Foram selecionados doze artigos para compor essa revisão, incluindo estudos sobre a relação causa e efeito entre as trombofilias e o aborto recorrente, sobre a necessidade de rastreio de diagnóstico de trombofilias nas gestantes e sobre as terapêuticas possíveis para profilaxia de desfechos adversos. **Conclusões:** São necessários mais estudos para que protocolos mais completos sejam desenvolvidos, com o objetivo de reduzir os casos de aborto recorrente associados a trombofilias, diminuindo assim, o impacto psicológico e financeiro na vida de diversas mulheres.

Descritores: Trombofilia; Aborto; Triagem; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy causes a state of hypercoagulability in women, while also providing venous stasis and increasing coagulation factors. These changes increase the risk of venous thromboembolism, which is higher in carriers of thrombophilia. This disease is characterized by hereditary or acquired abnormalities of the coagulation system, that predispose to clots formations in the circulatory system, and may cause obstetric complications such as recurrent abortion, that consists in the occurrence of three or more successive pregnancy losses before the 22nd week of gestation or a fetus weighing less than 500g. **Aims:** To discuss the relationship between recurrent

abortion and thrombophilias by reviewing relevant research and publications on the topic. **Methods:** This is a narrative literature review with a qualitative approach that aims to answer the following guiding question: What is the relationship between thrombophilia and recurrent abortion in women of fertile age? The search was conducted in the Pubmed, Google academic, Scielo, and LILACS, using inclusion and exclusion criteria for article selection. **Results:** Twelve articles were selected to compose this review, including studies on the cause-and-effect relationship between thrombophilias and recurrent abortion, on the need for diagnostic screening for thrombophilias in pregnant women, and on possible therapies for prophylaxis of adverse outcomes. **Conclusions:** More studies are needed so that more complete protocols can be developed to reduce the cases of recurrent abortion associated with thrombophilia, reducing the psychological and financial impact on the lives of many women.

Keyword: Thrombophilia; Abortion; Triage; Treatment.

INTRODUÇÃO

A gestação altera o sistema hemostático da mulher para um estado de hipercoagulabilidade, que vai aumentando progressivamente no decorrer da gravidez¹. Nesse período, ocorrem modificações que favorecem a tríade de Virchow, marcada por: estase venosa, alterações da cascata de coagulação e lesão endotelial², que existem para funcionar como uma “rede de segurança” fisiológica para o período periparto, protegendo a gestante de sangramentos excessivos^{1,2}.

A estase venosa durante o período gravídico é marcada por uma redução do tônus e obstrução do fluxo venoso em consequência do tamanho uterino, já no parâmetro da cascata de coagulação, há um aumento da geração de fibrina e dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X, associado a uma redução da proteína S e da atividade fibrinolítica; por fim, a lesão endotelial ocorre devido ao processo de nidação e remodelamento vascular das artérias uteroespiraladas².

Não obstante, todas essas mudanças, apesar de serem benéficas para o período gravídico acabam propiciando uma elevação do risco em 4 a 5 vezes de desenvolvimento de Tromboembolismo Venoso (TEV); condição marcada por uma incidência global entre 0,76 a 1,72 por 1.000 gravidezes e responsável por 9,3% das mortes maternas nos Estados Unidos².

O risco de formação de TEV na gestação aumenta consideravelmente em mulheres portadoras de trombofilias¹. Uma vez que, tal doença é marcada por anormalidades hereditárias ou adquiridas do sistema de coagulação que predis põem à formação de coágulos no sistema circulatório^{2,4}. É válido lembrar que afecção ainda não possui uma cura estabelecida e somente é possível realizar controle e prevenção dos eventos trombóticos.

A trombolifia hereditária está associada a uma mutação genética que pode gerar ganho ou perda de função de determinada proteína/fator da coagulação. As mutações de perda de função resultam em uma diminuição dos fatores de proteção, como a antitrombina (AT), a proteína C (PC) e a proteína S (PS). Já as mutações de ganho de função, tem-se um aumento dos fatores pró-coagulação, como a presença do fator V Leiden (FVL) e as mutações do gene da protrombina 20210 A/G (PGM)⁵.

No que tange as trombofilias adquiridas, existem diversas síndromes, no entanto a principal representante é a síndrome do antifosfolípide (SAF). Condição na qual há a presença de anticorpos que atuam contra o revestimento interno dos vasos sanguíneos, estimulando a coagulação e a formação de trombos⁶; os anticorpos antifosfolípides identificados nessa situação são a anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL) e anticorpos anti- γ -2-glicoproteína I¹.

Desta forma, a presença de trombofilias associado a um estado hipercoagulabilidade fisiológica durante a gestação podem sugerir uma relação de causa e efeito entre o estado trombofílico com graves complicações obstétricas⁵. Essas complicações variam desde edema e alterações cutâneas até o desprendimento placentário, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e aborto espontâneo recorrente².

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), o aborto recorrente se define pela ocorrência de três ou mais perdas gestacionais sucessivas, antes da 22ª semana de gestação ou feto com peso inferior a 500g⁶. Universalmente, esta condição clínica ocorre em 3 a cada 100 casais, sendo que o risco de recorrência aumenta progressivamente à medida que um novo aborto espontâneo acontece⁶.

Existem inúmeras causas para a possibilidade de aborto recorrente, no entanto as trombofilias ainda persiste como uma das principais; isto ocorre, porque as pacientes portadoras de trombofilias no momento da formação placentária, há formação de um trombo no espaço intervilo que interrompe e prejudica a obtenção de nutrientes necessários para o desenvolvimento fetal, culminando na interrupção precoce da gestação⁶. Como as trombofilias não possuem cura, a cada nova gestação, há o risco de recorrência de formação de trombos e com isso, de novos abortos. Essa conjuntura gera intensa carga psicológica sobre os casais e aumenta o risco de morte materna, o que se torna um grande problema de saúde pública no país^{6,7}.

Entretanto, no Brasil, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia do Ministério da Saúde de 2021, o rastreamento de trombofilias para todas as gestantes não está indicado. A avaliação laboratorial deve ser efetuada apenas em casos de: mulheres com história pessoal de TEV, mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau, e em mulheres com história clínica compatível com SAF². Ainda segundo essa diretriz, apenas as mulheres com diagnóstico confirmado de trombofilia hereditária ou adquirida podem receber a profilaxia de anticoagulação².

Contudo, tendo em vista o impacto psicológico e físico na saúde da mulher fértil **é imprescindível o estudo da relação entre** trombofilias e abortos recorrentes, para permitir o seu diagnóstico precoce e prevenir novos desfechos negativos da gestação; uma vez que as complicações da gravidez de mulheres portadora da doença podem ser reduzidas a partir da profilaxia com a utilização de anticoagulantes⁷.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Discutir a relação entre abortamento espontâneo recorrente e trombofilias através da revisão de pesquisas e publicações relevantes sobre o tema.

Objetivos Secundários:

1. Compreender o perfil epidemiológico das trombofilias em abortos recorrentes;
2. Ressaltar as principais mutações trombofílicas associados aos insucessos gestacionais;
3. Avaliar os benefícios da implementação do rastreio de trombofilias em pacientes com abortos recorrentes;
4. Deliberar as terapêuticas a serem implantadas em gestantes portadoras de trombofilias como forma de prevenção contra abortos recorrentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo:

O estudo constitui-se uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa, ou seja, trata-se de um estudo que tem por objetivo sintetizar artigos e ideias, de forma que consiga compilar conteúdos de diferentes obras e por fim, apresentar essa síntese de forma compreensiva. Desta forma, esse tipo de estudo é realizado seguindo seis etapas, ordenadas da seguinte maneira: a escolha do tema; busca na literatura; seleção de fontes; leitura transversal; redação e; referências⁸.

Foi escolhido a abordagem qualitativa, pois essa consiste em uma pesquisa que não se preocupa com representatividade numérica, mas, sim, com o aprofundamento da compreensão de um grupo social, de uma organização possui as seguintes características: objetivação do fenômeno; hierarquização das ações de descrever, compreender, explicar; respeito ao caráter interativo entre os objetivos buscados pelos investigadores, suas orientações teóricas e seus dados empíricos; busca de resultados os mais fidedignos possíveis; oposição ao pressuposto que defende um modelo único de pesquisa para todas as ciências⁹.

Para o desenvolvimento do presente estudo, seguiu-se as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; síntese e discussão dos resultados; e apresentação da revisão.

Para elaboração da questão norteadora, foi utilizado a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho)¹⁰. Com isso, estabeleceu-se a seguinte pergunta: Qual é a relação existente entre trombofilia e abortamento recorrente em mulheres em idade fértil?

As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Google acadêmico, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*). Para a coleta de dados, foram utilizados descritores língua portuguesa Trombofilia, Aborto, Triagem e Tratamento, disponíveis no âmbito dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS), sendo relacionados pelo operador booleano “AND”. Selecionou-se a literatura compreendida no período de 16 anos, entre 2005 e 2021.

Critério de Inclusão:

Durante a coleta de dados, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão para seleção dos artigos:

- Artigos que abordem mais de três insucessos gestacionais em até 22 semanas;
- Abordem abortamentos recorrentes relacionados a trombofilia hereditária;
- Abordem abortamentos recorrentes relacionados a trombofilia adquirida;
- Artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola;
- Artigos de coorte
- Relatos de caso
- Metanálises
- Estudo de corte transversal
- Estudo caso-controle
- Trabalhos de conclusão de curso
- Revisões da literatura
- Protocolo e diretrizes do Ministério da Saúde

Critérios de Exclusão:

Foram excluídos os artigos que:

- Artigos que abordem interrupção provocada da gestação;
- Abordem insucesso da gestação após 22 semanas;
- Abordem abortamentos sem relação com trombofilias;
- Artigos de opinião.

RESULTADOS

Com as buscas realizadas nas bases de dados, foram encontrados vinte (20) artigos que contemplassem o assunto principal deste estudo. Desses, quatro (4) foram excluídos por envolverem perdas gestacionais após 22 semanas e dois (4) foram excluídos por não responderem a questão norteadora. Assim, foram selecionados doze (12) artigos para compor essa revisão da literatura, uma vez que atendiam aos critérios de inclusão.

Durante a pesquisa, foi possível perceber que a base de dados PubMed ofertou o maior número de artigos que atendessem aos critérios de inclusão e que a maioria dos trabalhos se encontram na língua inglesa. Para melhor análise dos artigos selecionados, foi utilizada a tabela 1 que contém a síntese das principais informações de cada trabalho.

Tabela 1. Apresentação dos artigos selecionados para a revisão da literatura.

Ref*	Ano	Título do artigo	Delineamento do estudo	Objetivos
A1	2021	Trombofilia hereditária e perda gestacional recorrente: uma revisão sistemática e metanálise	Revisão sistemática e metanálise.	Realizar uma meta-análise renovada e abrangente da relação entre trombofilia hereditária e risco de LPR.
A2	2021	Causas Imunológicas e Trombofílicas na Perda Gestacional Recorrente	Revisão bibliográfica	Compreender os fatores imunológicos e trombofílicos como causa de perda gestacional recorrente.
A3	2020	O aborto recorrente não está associado a uma maior prevalência de trombofilia hereditária e adquirida	Estudo retrospectivo multicêntrico de caso-controle (2011-2019)	Relatar a prevalência de trombofilia hereditária e adquirida em um grande e bem definido coorte de pacientes com aborto recorrente e comparar os dados com um grupo controle de mulheres.
A4	2020	Rastreamento de trombofilia revisitado: uma questão de medicina personalizada	Revisão Bibliográfica	Argumentar a favor de uma tomada de decisão individual sobre o rastreamento de trombofilia apenas em pacientes selecionados com TEV.
A5	2019	Trombofilia, fatores de risco e prevenção	Revisão Bibliográfica	Avaliar o conhecimento atual sobre trombofilia herdada e adquirida e resumir as principais vias fisiopatológicas e estratégias de prevenção da trombose.

A6	2019	Fatores de risco e papel da heparina de baixo peso molecular nas complicações obstétricas em mulheres com trombofilia hereditária – um estudo de coorte	Estudo de coorte retrospectivo (2002-2017)	Avaliar a prevalência de aborto recorrente, complicações mediadas pela placenta e perda fetal nas gestações de mulheres com trombofilia estabelecer os fatores de risco associados que podem predispor as mulheres a essas complicações obstétricas e avaliar o papel da terapia com heparina de baixo peso molecular.
A7	2018	Trombofilia e perda da gravidez recorrente: o enigma continua	Estudo retrospectivo (2012-2016)	Avaliar as etiologias de pacientes com RPL turcos e investigar as diferenças entre mulheres com 2 versus 3 ou mais perdas gestacionais.
A8	2018	Perda Recorrente de Gravidez	Revisão bibliográfica	Fornecer um resumo da etiologia, investigações e manejo da perda recorrente da gravidez, que se baseia nas três diretrizes internacionais mais recentes (European Society of Human Reproduction and Embryology, 2017; American Society for Reproductive Medicine, 2012 ; e o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011).

A9	2017	Trombopprofilaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas	Estudo retrospectivo (2009-2013)	Avaliar os desfechos maternos-fetais da trombopprofilaxia com enoxaparina com base em sistema de pontuação em mulheres com marcadores séricos para trombofilia hereditária e antecedentes de complicações obstétricas.
A10	2012	Trombofilia e perda precoce da gravidez	Revisão da literatura	Verificar o efeito da trombofilia na perda precoce da gravidez e estabelecer um protocolo de tratamento baseado em evidências.
A11	2006	Trombofilia hereditária e adquirida: resultado da gravidez e tratamento	Revisão da Literatura	Destacar o papel dos distúrbios tombofílicos hereditários e adquiridos no aborto espontâneo, tanto precoce quanto tardio, recorrente ou isolado, no retardo do crescimento intrauterino, no descolamento de placenta, na pré-eclâmpsia e no tromboembolismo venoso.
A12	2005	Trombofilia na gravidez e seu papel no aborto	Revisão narrativa da literatura	Discutir dados recentes sobre trombofilia e patologia vascular placentária e as modalidades terapêuticas disponíveis para prevenir a trombose vascular placentária e maximizar o sucesso da gestação.

Dentre os estudos selecionados, cinco (5) abordam se há ou não uma relação de causa e efeito entre as trombofilias e o aborto recorrente, três (3) abordam a necessidade de rastreamento e diagnóstico de trombofilias em gestantes, e quatro (4) apresentam as terapêuticas que podem ser realizadas nas gestantes portadoras de trombofilias.

DISCUSSÃO

Aborto Recorrente:

O aborto recorrente consiste em três ou mais perdas gestacionais sucessivas, antes da 22ª semana de gestação ou feto com peso inferior a 500g⁶. É uma doença complexa que envolve a interação de fatores genéticos e ambientais, podendo ter múltiplas causas, como: fatores endocrinológicos, trombofilias, fatores psicológicos e masculinos, sendo que em 50% dos casos, a causa é inexplicável¹¹. Achados comuns em placentas de abortos são deposição de fibrina e trombos nos espaços intervilosos e nos vasos fetais, que culminam na hipoperfusão e hipóxia, responsáveis pelo insucesso da gestação¹².

Este é então um evento que ocorre em aproximadamente 1,5% dos casais, sendo considerado um evento doloroso para os genitores, afetando-os de forma física e psicológica, ou seja, estabelecendo um estado de luto¹¹.

Em vista desse cenário, iniciou uma grande busca para identificar as principais causas de AR e assim, estabelecer profilaxias que permitam o sucesso da gestação.

Trombofilias e Aborto Recorrente:

As trombofilias compreende a um conjunto de doenças marcadas por anormalidades hereditárias ou adquiridas do sistema de coagulação que predisõem à formação de coágulos no sistema circulatório^{2,4}.

A trombofilia adquirida (TA) mais relevante é a Síndrome Antifosfolípídeo (SAF), distúrbio no qual há formação de anticorpos que desempenham efeitos prejudiciais na formação dos trofoblastos, fazendo com que tenha alteração na diferenciação do mesmo, menor invasão da decídua, e aumento da inflamação local, o que pode levar a interrupção da gravidez^{2,13}.

O diagnóstico da SAF é realizado através dos critérios de Sapporo que foram atualizados em 2006, passando a ser chamados de Critérios de Sydney; esses, afirmam que para que tenha-se o diagnóstico da doença é necessário existir um critério clínico e um critério laboratorial da lista detalhada na tabela 2¹⁴.

Tabela 2. Critérios atualizados de Sydney para diagnóstico de SAF¹⁴.

<p>Critérios Clínicos</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombose venosa arterial ou de pequenos vasos, confirmada por imagem ou histopatologia; 2. Morbidade gestacional: <ol style="list-style-type: none"> a. Uma ou mais ocorrências inexplicadas de morte de feto morfológicamente normal na ou após a 10a semana de gestação, confirmada por ultrassom ou exame do feto; ou b. Um ou mais nascimentos prematuros (antes da 34a semana de gestação) de neonato morfológicamente normal devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária; ou c. Três ou mais abortamentos espontâneos inexplicados consecutivos antes da 10a semana de gravidez, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas.
<p>Critérios Laboratoriais</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulante lúpico (LA) detectado em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas; ou 2. Anticorpo anticardiolipina (aCL) IgG ou IgM detectado no soro ou no plasma em título médio a alto (> 40 unidades GPL ou MPL ou > 99o percentil) em duas ou mais ocasiões separadas por no mínimo 12 semanas, mensurado por ELISA padronizado; ou 3. Anticorpo anti-β2-glicoproteína I (anti-β2-GPI) detectado no soro ou no plasma em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas, mensurado através de ELISA padronizado.

No contexto das trombofilias hereditárias (TH), as principais causas são as mutações genéticas no fator V de Leiden; mutação no gene da protrombina; deficiências de antitrombina, de proteína C e de proteína S². A avaliação diagnóstica dessas trombofilias geralmente consiste em ensaios de função para atividades de proteínas ou análise de Ácido Desoxirribonucleico (DNA)¹³.

Com o conhecimento acerca dessas trombofilias, estudos a respeito da relação entre elas e abortos recorrentes são realizados visando compreender melhor essa associação causa e consequência.

Um estudo realizado em 2018 por Barut e colaboradores⁷, com uma amostra de 2.660 pacientes que tiveram pelo menos 2 abortos antes de 20 semanas gestacionais, demonstrou que 47% dos casos de AR estariam associados a uma trombofilia; sendo que 1.259 das gestantes apresentaram alguma mutação genética.

Em 2005, Brenner¹⁵ acreditava que havia uma relação entre as trombofilias e os abortos recorrente, acreditando ainda que as TH possuem grande papel nas interrupções gestacionais

precoces, e que as principais mutações genéticas envolvidas seriam do fator VII e polimorfismo do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Já, Santis et. al¹⁶ identificaram que as principais TH envolvidas com AR seriam as mutações fator V Leiden (FVL), mutação da protrombina G20210A (PTM) e hiper-homocisteína. Xiaoling et. al¹¹ realizou uma metanálise que incluiu 89 artigos, nos quais foram estudadas ao todo 30.254 mulheres, onde foi sugerido que a TH possui associação com a ocorrência de AR, principalmente a partir de mutações do fator V Leiden, mutação da proteína G e deficiência da proteína S.

No entanto, de acordo com McNamee et. al¹⁷, a relação entre TH e AR é controversa, uma vez que mesmo após uma perda gestacional, a TH aparentemente não tem efeito sobre o resultado da próxima gravidez. Isso pode ser reafirmado em Vomstein et. al¹⁸, no qual a partir de um estudo retrospectivo multicêntrico de caso-controle realizado no ano de 2020, demonstrou que prevalência de trombofilia em pacientes com aborto recorrente é semelhante à da população geral, não havendo uma relação consolidada entre elas.

Por outro lado, a maioria dos artigos afirmam que o AR no contexto das trombofilias adquiridas, principalmente na SAF, é mais bem compreendido, pois como estudado por McNamee et. al¹⁷, os autoanticorpos dessa patologia promovem ativação das células endoteliais, monócitos e plaquetas, causando o aumento da produção de tromboxano A2 e fator tecidual, o que favorece à formação de microtrombos nos vasos placentários, que geram desfechos adversos como aborto, pré-eclâmpsia e outros.

Rastreamento:

Segundo Alecssandru et al.¹³, a triagem para TH deve ser limitada para as pacientes que tenham histórico pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso. Corroborando com isso, Colucci e colaboradores¹⁹ afirmam que o risco de tromboembolismo venoso em mulheres com trombofilia hereditária e história familiar positiva é alto, e por isso, a triagem as trombofilias deve ser realizada em mulheres que possuem as seguintes condições: TEV durante uma gravidez anterior ou puerpério, TEV durante uso de anticoncepcional ou reposição hormonal, múltiplas perdas gestacionais inexplicáveis e história familiar fortemente positiva para trombofilias e TEV.

Hong et. al²⁰ revisaram três diretrizes internacionais sobre aborto recorrente da gravidez, sendo elas as diretrizes de 2011 do Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), as diretrizes de 2012 da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e as diretrizes de 2017 da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia. Nessa revisão, concluiu-se que não é recomendada a investigação de trombofilias hereditárias em todas as mulheres com aborto recorrente. Em contrapartida, todas sugerem testes para rastreio de anticorpo antifosfolípide em gestantes com perdas gestacionais precoces e recorrentes em que as anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e as causas cromossômicas foram excluídas.

Já no Brasil, as condutas a serem tomadas acerca da relação entre gestação e trombofilias são instituídas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia (PCDT) elaborado em 2021 pelo Ministério da Saúde. No qual, o rastreamento de trombofilias para todas as gestantes não é indicado, devendo ser realizado apenas nos seguintes casos²:

- Mulheres com história pessoal de TEV, com ou sem fator de risco recorrente e sem teste de trombofilia prévio;
- Mulheres com história familiar de trombofilia hereditária em parentes de primeiro grau (apenas investigar trombofilias hereditárias); ou
- Mulheres com história clínica compatível com Síndrome Antifosfolípideo.

Terapêuticas disponíveis:

Campello et. al⁴ constatou a partir da sua revisão de literatura, a presença de duas vertentes para o tratamento. Na primeira vertente, recomenda-se o estabelecimento de uma profilaxia contra TEV para todas as gestantes com diagnóstico de trombofilias no período pré-natal a partir do uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM); já no segundo quadro, a vigilância clínica durante o pré-natal é o suficiente para mulheres com trombofilia leve; devendo considerar a profilaxia com HBPM apenas na presença de fatores de risco adicionais, como história familiar positiva, hipomobilidade, obesidade, idade acima de 35 anos e presença de varizes em membros inferiores.

Reafirmando a primeira vertente de Campello et. Al⁴, Clavijo e colaboradores²¹ realizaram um estudo coorte retrospectivo incluindo gestantes com trombofilia, que tiveram complicações obstétricas prévias. Em relação à terapia com HBPM, comparando com gestações de mulheres que não receberam tratamento, as pacientes que receberam a terapia precoce com HBPM tiveram melhores resultados.

Para explicar como que a HBPM agiria nas gestantes, Ferreira et. al²², a partir de um estudo retrospectivo sugeriu que além da ação anticoagulante, esse fármaco é capaz de inibir a ativação do sistema complemento, diminuir a resistência vascular e modular a invasão trofoblástica, estimulando a atividade de proteases específicas ou reduzindo o complexo epitelial de adesão celular; situações que em conjunto facilitam a invasão trofoblástica e assim diminuem as chances de aborto recorrente.

Além do uso da HBPM, de acordo com o estudo realizado por Colucci et al¹⁹, a heparina deve ser associada ao uso de aspirina. É recomendado que a dose de HBPM seja de 75–100 UI/kg de peso corporal/dia, até o aparecimento das dores do parto, sendo que um intervalo de 12 horas da última dose é suficiente para realizar uma raquianestesia. Outras medidas preventivas que podem ser empregadas segundo os autores são: o uso de meias compressivas e realização de hidratação.

De acordo com o manual técnico brasileiro, a abordagem terapêutica ideal deve ser realizada com heparina de baixo peso molecular (HPMB) e ácido acetilsalicílico (AAS); terapêutica que pode ser realizada durante o pré-natal até 6 semanas pós-parto em mulheres que preencham os critérios para rastreio de trombofilia e/ou tenha-se trombofilia ou TEV confirmados².

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a relação causa e consequência entre trombofilias adquiridas e os abortos recorrentes, é mais bem compreendido do que essa relação com as trombofilias hereditárias. Desta forma, é necessário que mais estudos sejam realizados para melhor conhecimento de quais complicações obstétricas as TH estão relacionadas.

No que tange o rastreio para trombofilias em pacientes com AR, só deve ser realizado na presença de fatores de risco associados que aumentem as chances de efeitos tromboembólicos. A triagem nesses casos deve iniciar com a pesquisa de TA e caso seja descartada e a mulher tenha alto risco para TEV, as trombofilias hereditárias devem ser pesquisadas em segundo plano.

Além disso, este estudo infere-se que a partir do momento em que a mulher recebe o diagnóstico de trombofilia de alto risco, é necessário que medidas profiláticas contra TEV sejam estabelecidas para evitar que desfechos ruins. Essa profilaxia deve ser realizada com heparina de baixo peso molecular associada ao uso de aspirina, sendo que a primeira deve ser interrompida até 12h antes do parto e após ele, deve ser reiniciada e mantida por até 6 semanas de puerpério.

Por fim, o estudo conclui que é necessários mais estudos para que protocolos mais completos sejam desenvolvidos, com o objetivo de reduzir consideravelmente os casos de aborto recorrente associado a trombofilias, diminuindo assim, o impacto psicológico e financeiro na vida de diversas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28418–28.
2. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Relatório de Recomendação, nº 681. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_pcdt_prevencao_de_tromboembolismo_gestantes.pdf
3. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487–97.
4. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(3):147–58.
5. Kupferminc MJ. Trombofilia e gravidez. *Biologia Reprodutiva e Endocrinologia*. 2003; 1:111
6. Dias YHF, Moreira MV, Muffato BG, Abreu GVT, Fonseca ALS, Carvalho ALC, Citrangulo GL. Aborto recorrente e trombofilia gestacional: de aspectos epidemiológicos à profilaxia. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(3):12550–63.
7. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, Imirzalioglu N, Kubar A, et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The enigma continues. *Med Sci Monit*. 2018;24:4288–94.
8. Batista LS, Kumada KMO. Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Rev Bras Iniciação Científica*. 2021;8:1–17.
9. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Secretaria de Educação a Distância, Graduação Tecnológica Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural. Métodos de Pesquisa. Porto Alegre, 2009. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf>
10. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta

- de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508–11.
11. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213–29.
 12. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Bsamen HRU, Rogenhofer N, Hasbargen UWE, et al. Mutações gênicas trombofílicas e recorrentes Aborto Espontâneo : Mutações de Protrombina Aumenta o risco no primeiro trimestre. 2001;124–31.
 13. Alecsandru D, Ph D, Klimczak AM, Velasco AG. Causas imunológicas e trombofilia recorrente perda de gravidez. 2021;115:561–6.
 14. Funke A, Danowski A, Andrade DCO, Rêgo J, Levy RA. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2017 Apr-Jun; 16(2):140-149. Disponível em: <https://www.jvascbras.org/article/doi/10.1590/1677-5449.011416>
 15. Brenner B. Trombofilia na gravidez e seu papel no aborto. *Saúde da Mulher*. 2005;1(1):35-38.
 16. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A. Inherited and acquired thrombophilia: Pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol*. 2006;22(2):227–33.
 17. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):91–102.
 18. Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggl T, Strowitzki T, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(1).
 19. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017 Nov; 23(8):893-99.
 20. Li YH, Marren A. Perda de gravidez recorrente. Um resumo das diretrizes e práticas internacionais. 2018;47:432–6.
 21. Clavijo MM, Mahuad CV, Angeles MDL, Reparaz V, Aizpurua MF, Ventura A, et al. Fatores de risco e papel da heparina de baixo peso molecular nas complicações obstétricas em mulheres com trombofilia hereditária – um estudo de coorte. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*. 2019;41(4):303–9.
 22. Ferreira CM, Figueiró-Filho EA, de Oliveira VM, Pereira ÉF de V. Tromboprofilaxia e desfechos materno-fetais de mulheres com marcadores séricos para trombofilias hereditárias e antecedentes de complicações obstétricas. *Rev Bras Saude Matern Infant*. 2017;17(4):693–8.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS: HIPOCALCEMIA COMO EFEITO ADVERSO E SUAS COMPLICAÇÕES

ANTIEPILEPTIC DRUGS: HYPOCALCEMIA AS AN ADVERSE EFFECT AND ITS COMPLICATIONS

William G. da S. Oliveira¹ ; Lucas A. M. do Nascimento²

¹ Discente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos;

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

RESUMO

Introdução: Os medicamentos antiepiléticos são utilizados em grande escala no tratamento de crises convulsivas e no controle de alguns transtornos psiquiátricos. A prescrição inadequada ou acompanhamento irregular dos pacientes podem gerar repercussões negativas, como a ocorrência da hipocalcemia. O que deve ser levado em conta são os efeitos neurológicos desse desequilíbrio eletrolítico, sendo a indução de crises convulsivas um deles. **Objetivos:** Compreender as repercussões neurológicas da hipocalcemia e sua relação com o tratamento não assistido da epilepsia e dos transtornos de humor. Avaliar o mecanismo de ação do Fenobarbital, Carbamazepina e Ácido valpróico e sua relação com a hipocalcemia, além de abordar um tratamento profilático com o objetivo de evitar a hipocalcemia induzida. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando as bases de dados Lilacs, Pubmed e Scielo. A partir da análise trabalhos encontrados, foram selecionados 18 artigos que abordavam a temática do estudo. **Resultado e discussão:** A hipocalcemia induzida por medicamentos antiepiléticos, é vista principalmente em pacientes seguindo tratamento ambulatorial, de forma irregular, a longo prazo. Dentre as drogas analisadas foi visto que é possível a perda de íons cálcio por diferentes metabolismos. Dentre eles o metabolismo hepático, pela sua hepatotoxicidade e por seu efeito deletério na vitamina D ou pela via renal, por sua nefrotoxicidade e aumento da excreção renal. **Conclusões:** A utilização de drogas antiepiléticas deve ser monitorada por um profissional, sendo, durante tratamento, solicitados exames complementares para acompanhamento, reajustes de dose e assim possibilitar a intervenção precoce com prescrição de profilaxias para evitar efeitos colaterais provenientes da hipocalcemia.

Descritores: Drogas antiepiléticas; Hipocalcemia; Convulsão; Profilaxia;

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs are widely used in the treatment of seizures and in the control of some psychiatric disorders. Inadequate prescription or irregular monitoring of patients can have negative repercussions, such as the occurrence of hypocalcemia. What should be taken into account are the neurological effects of this electrolyte imbalance, the induction of seizures being one of them. **Aims:** To understand the neurological repercussions of hypocalcemia

and its relationship with the unassisted treatment of epilepsy and mood disorders. Evaluate the mechanism of action of Phenobarbital, Carbamazepine and Valproic acid and their relationship with hypocalcemia, in addition to addressing a prophylactic treatment with the aim of avoiding induced hypocalcemia. Methods: A literature review was carried out using the Lilacs, Pubmed and Scielo databases. From the analysis of works found, 18 articles were selected that addressed the theme of the study. **Result and discussion:** Hypocalcemia induced by antiepileptic drugs is seen mainly in patients undergoing outpatient treatment, irregularly, in the long term. Among the analyzed drugs, it was seen that the loss of calcium ions by different metabolisms is possible. Among them, hepatic metabolism, due to its hepatotoxicity and its deleterious effect on vitamin D, or via the kidneys, due to its nephrotoxicity and increased renal excretion. **Conclusions:** The use of antiepileptic drugs must be monitored by a professional, and, during treatment, additional tests are requested for follow-up, dose readjustments and thus enable early intervention with prescription of prophylaxis to avoid side effects from hypocalcemia.

Keywords: Antiepileptic drugs; Hypocalcemia; Convulsion; Prophylaxis;

INTRODUÇÃO

Os medicamentos antiepilépticos têm sido utilizados em grande escala no tratamento de crises convulsivas e de forma recorrente no tratamento dos transtornos psiquiátricos, como droga estabilizadora de humor, durante décadas, sendo no caso da epilepsia, a droga de primeira escolha. Porém, a prescrição inadequada ou acompanhamento irregular dos pacientes podem gerar repercussões negativas, que vão desde o risco da existência de interações medicamentosas à exacerbação de seus efeitos colaterais, sendo um deles a hipocalcemia.¹⁻²

Isso se dá, graças ao mecanismo de ação desses fármacos e a forma que ocorre seu metabolismo. Levando em conta a ação hepática, as drogas antiepilépticas podem agir sobre o citocromo P450, fazendo com que a degradação da vitamina D ocorra de forma mais rápida, comprometendo assim, a absorção do cálcio. Além disso, seu efeito hepatotóxico também contribui para essa repercussão. Esses medicamentos também podem ter uma ação nefrotóxica, o que induz a um aumento da excreção renal do cálcio na urina. Medicamentos como ácido valpróico, carbamazepina e fenobarbital são exemplos causadores dessa complicação em caso de tratamento a longo prazo de forma não assistida.³⁻⁴

Deve-se, então, ser levado em conta os efeitos neurológicos desse desequilíbrio eletrolítico, que pode repercutir em sintomas como tetania, parkinsonismo e a indução de crises convulsivas. No caso das convulsões, foi visto que cerca de 20-25% dos pacientes que possuem laboratorialmente esse desequilíbrio podem apresentar esse quadro. Sendo necessário um acompanhamento laboratorial para identificação desse distúrbio de forma precoce, evitando assim desfechos indesejáveis o que acabaria comprometendo a continuidade do tratamento, relação médico-paciente, além de maiores agravos à saúde.⁵⁻⁶

OBJETIVOS

Primário:

Compreender as repercussões neurológicas da hipocalcemia e sua relação com o tratamento não assistido da epilepsia e dos transtornos de humor;

Secundário:

Avaliar o mecanismo de ação do Fenobarbital, Carbamazepina e Ácido valpróico e sua relação com a hipocalcemia;

Abordar um tratamento profilático com o objetivo de evitar a hipocalcemia induzida;

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, utilizando as bases de dados Lilacs, Pubmed e Scielo, com os seguintes descritores e operadores booleanos “(Carbamazepine OR Valproic acid OR Phenobarbital) AND hypocalcemia AND Epilepsy”; “(Carbamazepine OR Valproic acid OR Phenobarbital) AND Convulsion”; “Hypocalcemia AND Antiepileptic Medications”.

Como filtros foram utilizados artigos publicados nos últimos 20 anos, que continham acesso ao texto completo, nos idiomas português, espanhol e inglês, sendo encontradas um total de 273 publicações e a partir da análise dos seus resumos e metodologias foram selecionados 18 artigos que abordavam a temática principal do estudo. Com exceção de um artigo que foi publicado em 1999 e foi selecionado por expor pontos importantes da temática abordada neste trabalho.

Também foi selecionado um livro como referência, que abordava princípios da psicofarmacologia, disponibilizado pela biblioteca pelo Unifeso - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

Como critérios de escolha das drogas antiepiléticas a serem abordadas, foram vistos a categoria que apresentava efeitos colaterais mais significativos e as medicações mais utilizadas. De acordo com os artigos selecionados, dentre as três gerações de medicamentos, foram as drogas de primeira geração que se enquadravam no critério. Dessas incluem, a fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, clonazepam, primidona, clobazam e etossuximida. E dentre esses medicamentos, foram escolhidos os quais se apresentavam como primeira linha do tratamento para epilepsia e os mais utilizados no mundo. Com isso foram colocadas em foco o Fenobarbital, a Carbamazepina e o Ácido Valpróico.¹⁻⁴

RESULTADO E DISCUSSÃO

Hipocalcemia

A hipocalcemia é definida pela presença de um desequilíbrio eletrolítico, onde os níveis séricos de cálcio na corrente sanguínea encontram-se inferiores ao valor de referência laboratorial, associada a níveis normais de proteínas plasmáticas, ou níveis de cálcio iônico também inferiores à referência laboratorial. Esta deficiência pode ocorrer devido a fatores como falha no mecanismo de homeostase, deficiência de vitamina D, doenças renais e resposta celular ineficiente aos hormônios da

paratireoide ou falha em sua secreção. Tal desequilíbrio pode acarretar manifestações neurológicas como parestesias, tetania, parkinsonismo e até convulsões. Isso ocorre pois há um aumento na excitabilidade da membrana neuronal ocasionado pela entrada de sódio, em excesso, nas células. Esse efeito está relacionado à concentração de cálcio nos canais de sódio das membranas, onde o íon age no fechamento dos canais e no término do potencial de ação, já que a velocidade é proporcional à sua concentração extracelular.⁵⁻⁶

A ocorrência de convulsões nos pacientes com achados laboratoriais de hipocalcemia é relativamente comum, estando presentes em cerca de 20 a 25% dos casos, entretanto não há um valor de cálcio específico que seja precursor das crises. Mas um dado importante é que o aparecimento desses sintomas pode estar relacionado com a velocidade do desenvolvimento dessa desconformidade eletrolítica. Outro fator determinante é o fato de a hipocalcemia causar redução no limiar excitatório da convulsão, o que contribui para o surgimento de quadros convulsivos indesejados.⁴⁻⁷⁻⁸

Epilepsia e drogas antiepilépticas

A epilepsia é um acometimento neuropatológico, temporário e reversível, decorrente da hiperatividade neuronal, ocasionada por uma descarga elétrica anormal no interior da substância cinzenta cortical, que leva a alterações no sensorio, motor e na cognição. Essa patologia acomete cerca de 50 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo o terceiro transtorno neurológico mais evidente.⁹⁻¹⁹

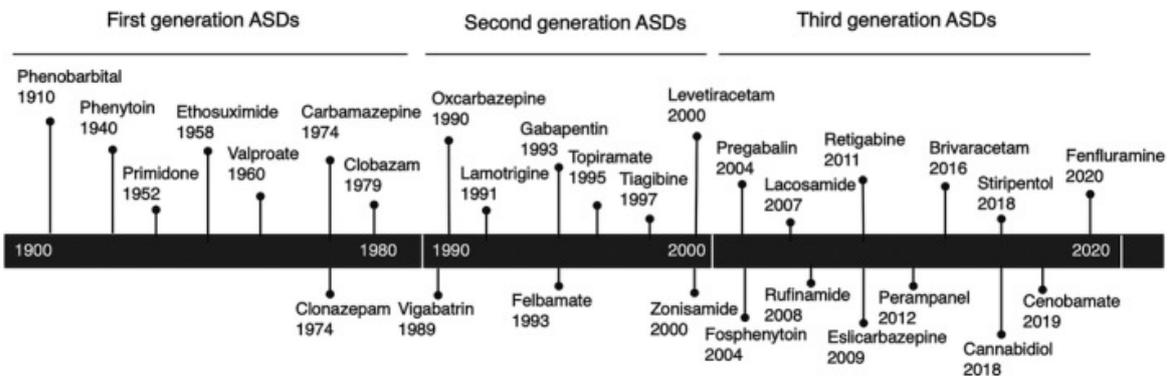
Seu diagnóstico clínico pode ser alcançado através de uma anamnese minuciosa, buscando dados como número de crises, duração, espaço de tempo entre os quadros, se houve uma causa evidente, estado pós-ictal e por exames complementares. Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE), devem estar presentes duas ou mais crises, não provocadas em um intervalo de 24 horas ou uma crise não provocada somada a uma chance maior ou igual a 60% de novos episódios subsequentes, confirmado por exames de imagem e presença de condições de pior prognóstico. Seguindo os critérios de classificação da ILAE, as crises epiléticas podem ser divididas em focais, generalizadas e desconhecidas e a epilepsia dividida em focal, generalizada, focal e generalizada combinada e desconhecida.¹⁻⁹⁻¹⁰

Para o quadro da epilepsia existem diferentes opções de tratamento, como a estimulação elétrica do nervo vago, abordagens cirúrgicas, neuroestimulação responsiva cerebral e o uso das drogas antiepilépticas, que é considerada a primeira escolha e o alicerce do tratamento. Visto que após introdução da terapia com drogas antiepilépticas, cerca de 70%, não apresentaram mais quadros convulsivos.²⁻¹¹⁻¹²

Os medicamentos antiepilépticos são considerados a primeira escolha de tratamento para os quadros de epilepsia e tiveram o início de seu uso, com esse fim, no ano de 1857. A partir disso, foram introduzidos, na prática clínica, mais de 25 medicamentos, que agem no tratamento de diferentes tipos de epilepsia (figura.1). Além de serem utilizados no controle das crises epiléticas, essas drogas também são recomendadas para o controle de outras patologias como transtornos psiquiátricos, dores neuropáticas, cefaleias, dentre outros. As drogas antiepilépticas têm como principais mecanismos de ação o bloqueio dos canais de sódio, bloqueio dos canais de cálcio

dependentes de voltagem, bloqueio ao glutamato e a intensificação da inibição mediada por GABA.²⁻¹³

Figura 1:



A figura acima mostra uma linha do tempo evidenciando o ano de início da utilização das medicações e a geração medicamentosa a qual se enquadram. (fonte: Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. Neuropsychopharmacology Reports. 2021 Jul 23;41(3):336–51)

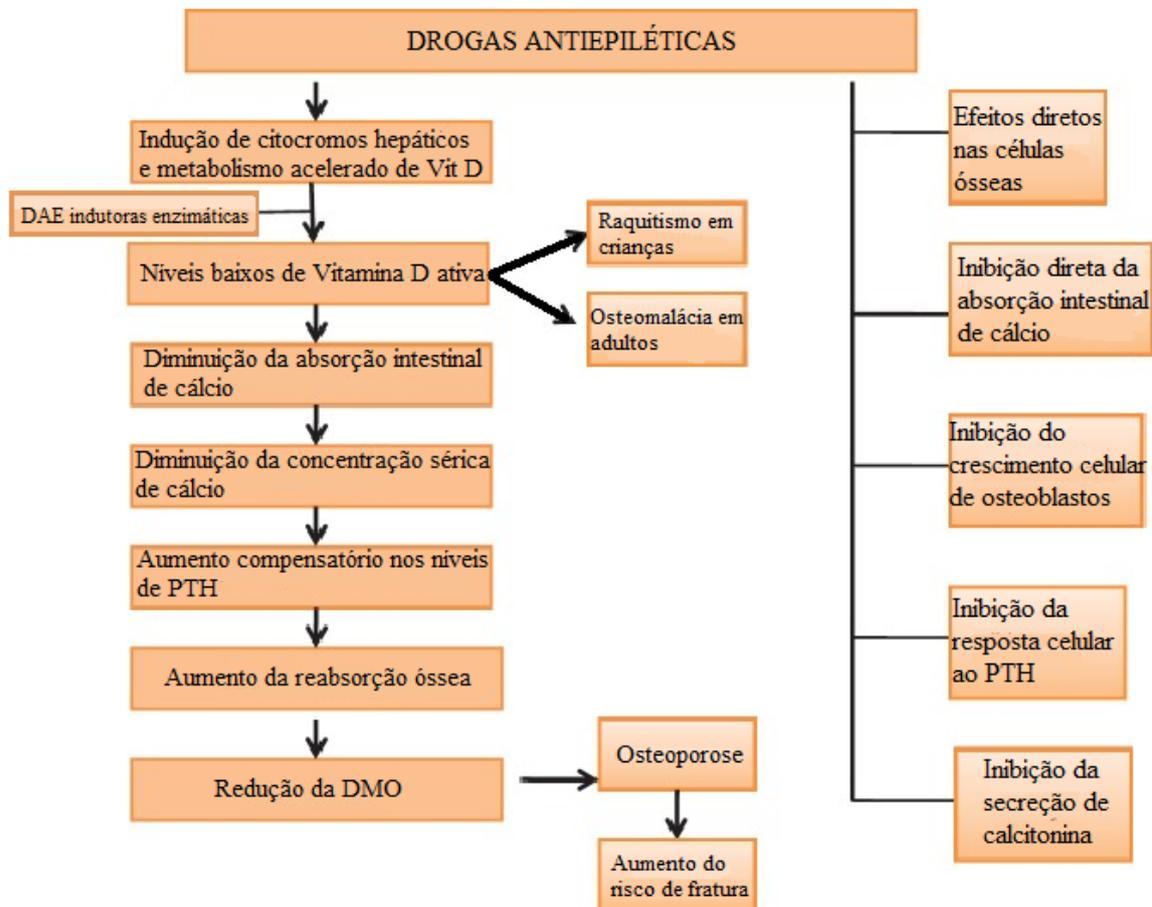
Hoje essa classe medicamentosa é dividida em três gerações, onde a 1ª geração é a qual se encontram os medicamentos mais utilizados e que apresentam os efeitos colaterais mais significativos. Esse fato acaba comprometendo o tratamento, dificultando a adesão à medicação. O fenobarbital, a carbamazepina e o ácido valpróico são exemplos de drogas de 1ª geração e estão dentro das mais comuns no tratamento da epilepsia. Um ponto pouco abordado sobre essas medicações é o fato de que em meio aos seus efeitos colaterais, um se destaca e acaba gerando controvérsias, que é o caso do desenvolvimento da hipocalcemia.¹⁻¹³

Um artigo publicado por Luis Gustavo C. Bortolini et al, buscou esclarecer alguns fatos sobre a ação das drogas antiepilépticas sobre o metabolismo ósseo. Em meio ao estudo é abordado que alguns desses medicamentos são classificados como indutores hepáticos, por serem metabolizados por meio do citocromo P450, e evidenciou que entre eles estão a carbamazepina e o fenobarbital. Esse tipo de mecanismo de ação contribui para o aumento do catabolismo da vitamina D3, contribuindo para a formação de produtos inativos e reduzindo sua biodisponibilidade.⁴

Além disso, o Fenobarbital estava relacionado a uma resistência nos órgãos alvo ao calcitriol, e a inibição da absorção de cálcio, mediada pela vitamina D, no intestino. Já o ácido valpróico não é metabolizado no fígado, não entrando na classe das drogas indutoras hepáticas. Sua ação na perda de cálcio foi associada a sua toxicidade renal, o que ocasionaria a perda deste íon pela urina.⁴⁻¹⁴

Alguns estudos também relacionam essa redução nos níveis séricos de cálcio, induzida pelo uso das drogas antiepilépticas, com um aumento da reabsorção óssea, perda de massa óssea e aumento no risco de fraturas, contribuindo para acometimentos como raquitismo, osteomalácia e osteoporose. A sequência para essa causa pode ser evidenciada no fluxograma (figura.2) 6-18

Figura 2:



(Fonte: Gupta Y, Arora E, Singh H. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016;5(2):248)

Foi abordado em alguns estudos o fato desse desequilíbrio eletrolítico estar diretamente relacionado ao uso dessas medicações, a longo prazo, o que é devido às repercussões de seu uso sem acompanhamento. Um ponto evidenciado em outro estudo é a relação da hipocalcemia com a ocorrência de crises convulsivas. Esse estudo selecionou um grupo de 78 pessoas que faziam uso de bebida alcoólica a longo prazo e expôs que um dos efeitos do uso excessivo dessa droga é o desenvolvimento da hipocalcemia. Após analisar os diferentes grupos, foi visto que o grupo que apresentava hipocalcemia, evidenciada laboratorialmente, acabaram manifestando crises convulsivas, já o grupo que não possuía esse achado laboratorial, não apresentava crises.⁸

Após análise de diversos estudos, pode-se observar que existe a necessidade de monitorização e início de uma profilaxia que reduziria riscos do aparecimento de efeitos adversos e, conseqüentemente, contribuiria para a continuidade do tratamento e melhor qualidade de vida do paciente. Foram abordados para esse fim o uso de suplementação com vitamina D e cálcio, e incentivo a atividade física e aumento da exposição solar. Como a hipocalcemia é um desequilíbrio de fácil controle, a suplementação com cálcio e vitamina D se mostrou eficiente em um curto período de tempo, cessando os episódios de crise convulsiva. Já a exposição solar e o início da

realização de atividade física, agiriam reforçando a ação da vitamina D auxiliando na reabsorção do cálcio.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

Com isso foi visto que é válida uma conversa abrangente com o paciente, deixando clara todas as repercussões possíveis do tratamento anticonvulsivante e as condições de sua patologia. Torna-se importante apresentar medidas simples que podem auxiliar na prevenção dos efeitos adversos, como cessar o etilismo e o tabagismo, incentivar a o início de uma dieta que promova a ingestão adequada de cálcio, além das medidas citadas anteriormente.

CONCLUSÕES

Com isso foi visto que existe uma grande relação entre as drogas antiepilépticas e a hipocalcemia, por esses medicamentos interferirem diretamente no metabolismo e na ação da vitamina D, o que leva a diminuição da absorção do cálcio no intestino, ou por agir de forma nefrotóxica, acarretando na perda de cálcio pela urina. Além disso, foi evidenciado a estreita relação entre esse desequilíbrio eletrolítico e a indução de crises convulsivas, já que a diminuição desse íon leva diminuição do limiar convulsivo, e aumento na excitabilidade da membrana neuronal ocasionado pela entrada de sódio, em excesso, nas células, o que está relacionado à concentração de cálcio nos canais de sódio das membranas, onde o íon age no fechamento dos canais e no término do potencial de ação, já que a velocidade é proporcional à sua concentração extracelular.

Dessa forma a utilização de drogas antiepilépticas deve ser monitorada por um profissional, sendo, durante tratamento, solicitados exames complementares para acompanhamento, reajustes de dose e assim possibilitar a intervenção precoce com a prescrição de profilaxias e aconselhamento sobre a mudança no estilo de vida, para que sejam evitados efeitos colaterais provenientes da hipocalcemia.

REFERÊNCIAS

1. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2021 Jul 23;41(3):336–51.
2. Fan H-C, Lee H-S, Chang K-P, Lee Y-Y, Lai H-C, Hung P-L, et al. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Aug 1;17(8):1242.
3. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current Neuropharmacology* [Internet]. [cited 2022 Jun 30];17(10):926–46. Available from: <http://www.eurekaselect.com/article/95475>
4. Bortolini LGC, Kulak CAM, Borba VZC, Silvado CE, Boguszewski CL. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Jun 30];53:795–803. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/FCvRBzZYTrMk7S6N45C3dtJ/?lang=pt>
5. Martini F. *Medicinanet.com.br*. 2015 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.>

medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/6782/consequencias_neurologicas_de_disturbios_eletroliticos.html

6. Gupta Y, Arora E, Singh H. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2016;5(2):248.
7. Praticó A, Pavone P, Scuderi M, Volti G, Bernardini R, Cantarella G, et al. Symptomatic hypocalcemia in an epileptic child treated with valproic acid plus lamotrigine: a case report. *Cases Journal*. 2009;
8. Kayath MJ, Argentoni M, Vieira JGH. Hipocalcemia e síndrome convulsiva em alcoólatras - uma associação frequentemente não diagnosticada. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 1999 Mar;45(1).
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia Robert. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82
10. Gomes M da M. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology [Internet]*. 2006 Sep 1 [cited 2021 Dec 11];12:161–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/tzcyqCyW9Y64cC3R6hFhx/abstract/?lang=pt>
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia [Internet]*. 2014 Apr;55(4):475–82. Available from: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition2014.pdf>
12. Rocha C, Gonfinetti N, Pelluci L, Rocha MSG. Hipocalcemia e crises neonatais: Um caso raro de hipoparatiroidismo congênito. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria [Internet]*. 2002 Mar [cited 2022 Dec 5];60(1):138–41. Available from: <https://www.scielo.br/j/anp/a/MpqS9LfdXbrcwcpNnvDxsy/?lang=pt&format=pdf>
13. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge, United Kingdom New York Cambridge University Press; 2021.
14. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA. Loss of seizure control due to anticonvulsant-induced hypocalcemia. *The Annals of Pharmacotherapy [Internet]*. 2004 Jun 1 [cited 2022 Dec 5];38(6):1002–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084684/#:~:text=Loss%20of%20seizure%20control%20in>
15. TeixeiraPJR,RochaFL.Efeitosadversosmetabólicosdeantipsicóticoseseestabilizadoresdehumor. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul [Internet]*. 2006 Aug 1 [cited 2022 Jul 8];28:186–96. Available from: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/K8yHYNDvcHLjXf59RjDxHvg/?lang=pt>
16. Docampo PC, Parodi C, Domínguez M, Rodríguez E, Gallo I, Laguado Nieto MA. Intoxicación severa por ácido valproico. *Acta toxicológica argentina [Internet]*. 2014 Sep 1 [cited 2022 Dec 5];22(2):90–4. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432014000200004&lng=es&nrm=iso
17. Romano-Moreno S, Medina-Rojas E, Salas-Ortiz A, Vargas-Morales J, Trinidad Pérez-Urizar J, Rodríguez-Leyva I. Farmacocinética poblacional de carbamacepina en pacientes epilépticos adultos ARTÍCULO ORIGINAL [Internet]. [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v57n1/v57n1a5.pdf>

18. Hamed SA. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2015 Dec 17;9(2):267–86.
19. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* [Internet]. 2002 Apr 23 [cited 2021 Feb 17];58(8 Suppl 5):S9-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11971128/>

DOENÇA DE PARKINSON: NOVOS TRATAMENTOS SOB O OLHAR DA DISBIOSE

PARKINSON'S DISEASE: NEW TREATMENTS FROM THE VIEW OF DYSBIOSIS

Laís P. S. C. Campos¹; Marcelo H. Ferrari²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. lais.pessanha6@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: A microbiota intestinal é essencial para a manutenção da homeostase. Assim, postula-se que seu desequilíbrio corrobore com o aparecimento de doenças, inclusive neurodegenerativas sem propostas curativas como a DP. **Objetivos:** O presente estudo almeja reunir as evidências atuais sobre o papel da disbiose na DP, bem como as novas perspectivas de tratamento com base nesse conceito. **Métodos:** Esta revisão de literatura debruçou-se nos artigos publicados nas plataformas BVS e PubMed. 15 artigos foram selecionados a partir dos seguintes descritores e seu respectivo operador booleano: doença de Parkinson AND probióticos; doença de Parkinson AND dietoterapia. **Resultados:** Foi demonstrado que há tendência de redução de *Prevotellaceae*, *Bacteroidetes* e dos gêneros *Butiricimonas* e *Odoribacter* e aumento relativo de *Actinobactérias*, *Firmicutes*, *Negativicute* e do filo *Proteobacteria* na DP, assim como tais alterações estavam correlacionadas com diferentes sintomatologias. Somado a isso, encontraram ligação entre o uso de probióticos e a redução da inflamação sistêmica e da perda de neurônios dopaminérgicos. Por fim, foi exposto que a alimentação age diretamente na manutenção do microbioma saudável, possuindo papéis antiinflamatórios e antioxidantes relevantes para os pacientes com DP. **Conclusões:** Apesar das limitações intrínsecas a cada estudo analisado nesta revisão, há evidências iniciais do benefício das intervenções supracitadas. Assim, investimentos devem ser realizados a fim de compreender o papel da disbiose na DP, para que novos arsenais terapêuticos e preventivos possam ser aventados.

Descritores: Doença de Parkinson; disbiose; dietoterapia; probióticos.

ABSTRACT

Introduction: The intestinal microbiota is essential for the maintenance of homeostasis. Thus, it is postulated that its imbalance corroborates with the onset of diseases, including neurodegenerative diseases without curative proposals such as PD. **Aims:** The present study aims to gather the current evidence on the role of dysbiosis in PD, as well as the new perspectives of treatment based on this concept. **Methods:** This literature review focused on the articles published on the BVS and PubMed platforms. 15 articles were selected from the following descriptors and their respective Boolean operator: Parkinson's disease AND probiotics; Parkinson's disease AND dietotherapy. **Results:** It has been shown that there is a tendency to reduce *Prevotellaceae*,

Bacteroidetes and the genera *Butiricimonas* and *Odoribacter* and a relative increase in Actinobacteria, Firmicutes, Negativicute and the phylum Proteobacteria in PD, as well as such changes were correlated with different symptoms. In addition, they found a link between the use of probiotics and the reduction of systemic inflammation and the loss of dopamine neurons. Finally, it was exposed that the diet acts directly in the maintenance of the healthy microbiome, having anti-inflammatory Agents and antioxidant roles relevant to PD patients. **Conclusions:** Despite the intrinsic limitations of each study analyzed in this review, there is initial evidence of the benefit of the aforementioned interventions. Thus, investments must be made in order to understand the role of dysbiosis in PD, so that new therapeutic and preventive arsenals can be suggested.

Keywords: Parkinson Disease; dysbiosis; diet therapy; probiotics.

INTRODUÇÃO

O microbioma intestinal é um ecossistema complexo com importante implicação na saúde do indivíduo, de forma que, em seu estado de equilíbrio, contribui para homeostase local e sistêmica. Apesar da grande variabilidade interpessoal existente entre os microbiomas, alguns filos são citados na grande maioria dos artigos: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria e Proteobacteria. Essa diversidade é uma característica saudável e contribui para funções imunológicas, endócrinas, metabólicas e neurológicas do organismo. [1]

A disbiose é definida como desbalanço na comunidade bacteriana intestinal o que pode ser explicado pela influência de diversos fatores, a exemplo da dieta, do uso de medicamentos, e até mesmo o genoma do hospedeiro. Tais fatores são capazes de gerar um estado inflamatório crônico por ativação das células do sistema imune, com consequente lise bacteriana, que perpetua esse ciclo inflamatório hostil. [2] Sendo assim, um número crescente de estudos vem sendo realizado com o propósito de relacionar patologias neurodegenerativas, como doença de Parkinson (DP), a alterações da microbiota intestinal e seus efeitos no eixo intestino-cérebro. [3]

A DP tem sua maior incidência em homens entre 50 e 65 anos, manifestando-se através de sintomas motores, não motores e sensoriais, o que gera diminuição da qualidade de vida. [4] Por muito tempo acreditou-se que sua fisiopatologia se restringia à perda de neurônios dopaminérgicos no eixo substância nigra-estriado. Entretanto, estudos também identificaram alterações dopaminérgicas nas vias mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal; redução de neurônios do locus coeruleus, núcleo dorsal do vago e núcleos hipotalâmicos, levando à perda de função noradrenérgica; e diminuição da função colinérgica no núcleo dorsal da rafe. [5] Apesar dos grandes avanços científicos e dos conhecimentos sobre a fisiopatologia supracitada, a DP ainda não possui um plano terapêutico curativo. Nessa perspectiva, os tratamentos mais convencionais baseiam-se na redução dos sintomas com o uso de drogas anticolinérgicas e com o levodopa, considerado de primeira linha, apesar do aparecimento de efeitos comportamentais adversos. [6]

Visto, portanto, o aumento na expectativa de vida da população, há a estimativa de que a incidência da DP aumente em mais de 30% até 2030 [7]. Tal fato tem aumentado as pesquisas acerca da relação entre microbiota e eixo intestino-cérebro o que corrobora a necessidade de investigar a

modulação das bactérias autóctones e seus possíveis efeitos benéficos nessa doença, visto ser uma condição com pouco arsenal terapêutico. Nesse sentido, o presente estudo irá se aprofundar na perspectiva de intervenção através de dietoterapia e probióticos na evolução natural da DP.

OBJETIVOS

Primário

Entender a disbiose no contexto da doença de Parkinson com foco nas perspectivas de tratamento.

Secundários

- Compreender a comunicação entre o sistema nervoso entérico e o sistema nervoso central;
- Comparar a microbiota intestinal do indivíduo saudável e do indivíduo com DP;
- Expor os mecanismos pelos quais as alterações da microbiota intestinal podem corroborar para a doença de Parkinson;
- Analisar a influência da alimentação na DP;
- Analisar o uso de probióticos na DP.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa sobre as perspectivas de tratamento da doença de Parkinson sob o olhar da disbiose. Para tanto, buscou-se artigos científicos publicados em revistas indexadas nas Bases de Dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – Bireme) e na plataforma PubMed. Os descritores utilizados foram os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) controlados, expostos a seguir com o respectivo operador booleano: doença de Parkinson AND probióticos; doença de Parkinson AND dietoterapia.

Como critérios de inclusão para a busca nas bases de dados foram utilizados: relevância do tema, data de publicação entre 2017 e 2022, nos idiomas português e inglês. Houve preferência pelas revistas indexadas Lilacs e Medline e pelos seguintes tipos de estudo: ensaio clínico randomizado, ensaio clínicos e estudos prognósticos. Um total de 78 artigos foi encontrado e filtrado a partir da correlação do título e, posteriormente, dos resumos, com o tema central deste estudo. Foram excluídos os artigos em que o texto completo não estava disponível, artigos pagos, textos completos que não correspondiam ao tema desejado, assim como os que foram duplicados. Com isso, 15 artigos foram selecionados para compor a presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os artigos selecionados para compor o presente estudo, as principais temáticas encontradas foram: disbiose e neuroinflamação como supostos mecanismos etiopatogênicos na DP, a perspectiva do uso de probióticos e intervenções dietéticas na DP. Assim, a exposição dos dados foi organizada nas categorias supracitadas.

Disbiose e neuroinflamação

Duas revisões sistemáticas de literatura e um estudo caso-controle feitos sobre a correlação entre microbiota e doenças neurodegenerativas, especialmente a DP, identificaram alterações na mesma, se comparada com a composição de pacientes saudáveis. [8,9,10] No estudo caso-controle, a microbiota intestinal de 54 pacientes com DP foi analisada e demonstrou tendência de redução de *Prevotellaceae*, *Bacteroidetes* e dos gêneros *Butiricimonas* e *Odoribacter*. Além disso, foi descrito aumento relativo de *Actinobactérias*, *Firmicutes*, *Negativicute* e do filo *Proteobacteria* em comparação com o grupo controle. [10] Consonante a isso, Banerjee et al reuniram dados provando que *Prevotellaceae* foi reduzida em 80% nas fezes de pacientes com DP, bem como bactérias do gênero *Blautia*, *Coprococcus* e *Roseburia* diminuíram significativamente. Não obstante, Vuuren et al reuniu dados que descrevem o papel da alteração da microbiota periodontal e intestinal no estado inflamatório nocivo que se perpetua na DP.

Sob esta perspectiva, infere-se que a disbiose é um mecanismo etiopatogênico da DP, visto que a mesma pode levar à desregulação de citocinas inflamatórias, corresponsáveis por danificar neurônios dopaminérgicos [8]. Entretanto, a pequena monta de pacientes no estudo citado, assim como a dificuldade de padronizar formas de estudar composição da microbiota dos pacientes, implicam na necessidade maiores esforços para determinar sua atuação na doença discutida.

Sabe-se que há uma comunicação bidirecional importante entre intestino e cérebro, de forma que alterações na microbiota podem alterar funções do sistema nervoso central (SNC) através de vias neurais, com destaque para o nervo vago, ou mediadores como hormônios, neurotransmissores, metabólitos bacterianos (como ácidos graxos de cadeia curta [SCFAs]) e citocinas. Anteriormente, corroborando a ideia de intercomunicação entre SNE e SNC, foi visto que perfis específicos do microbioma intestinal podem estar ligados a determinados traços comportamentais, como alto grau de sociabilidade ou desenvolvimento de transtornos do humor, como ansiedade e depressão. [1,9]

Os SCFAs produzidos pelas bactérias são essenciais para manter a homeostase do epitélio intestinal, regulação da motilidade e processos imunológicos do corpo, com inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias – e quase todos os seus produtores estão diminuídos na DP. [10] Além disso, as bactérias possuem outra atribuição importante que é a capacidade de modular funções cerebrais, como a ativação da micróglia. Nesse sentido, entende-se que a alteração das bactérias autóctones pode levar à liberação de metabólitos inflamatórios e, por consequência, aumentar a permeabilidade das barreiras intestinal e hematoencefálica, sendo responsável por dar início à uma cascata inflamatória sistêmica. Foi estudado que na DP há níveis circulatórios elevados de IL-1, interleucina-6 (IL-6) e TNF- γ , da mesma forma que há aumento da ativação microglial. Dessa forma, é possível afirmar que o ciclo inflamatório, cujo início ocorre com a disbiose, tem mecanismos autorregulatórios positivos, de forma que a resposta é amplificada, gerando neuroinflamação e subsequente progressão da doença. [9]

Os resultados dos artigos cujo tema abrange a correlação da disbiose com DP estão listados na tabela a seguir.

Tabela 01. Síntese dos estudos que correlacionaram disbiose, neuroinflamação e DP.

Autor/ano	Objetivos	Desenhos dos estudos	Principais achados
Vuuren et al, 2021[8]	Reunir evidências de que o desenvolvimento e a presença de DP dependem de fatores interligados que incluem inflamação, dano celular induzido por α -Syn, disfunção vascular, desregulação do ferro e disbiose intestinal e periodontal.	Revisão de literatura	Mostrou-se que a DP está associada à moléculas inflamatórias, ferro e citocinas desregulados. Há também evidências de que pré e probióticos podem ser tratamentos valiosos na DP.
Banerjee et al, 2021[9]	Desvendar potencial da microbiota intestinal na saúde cerebral e a atual perspectiva para o desenvolvimento de neuroterapêutica	Revisão de literatura	Demonstrou-se que a microbiota intestinal tem uma função essencial na comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino. A disbiose pode causar efeitos adversos através de metabólitos bacterianos e aumento de citocinas inflamatórias, culminando em neuroinflamação.
Hegelmaier et al, 2020[10]	Avaliar a microbiota de pacientes com DP e saudáveis, além de testar se intervenções dietéticas e limpeza intestinal podem alterar a microbiota intestinal na DP.	Estudo caso-controle	Foi possível confirmar alterações na microbiota de pacientes com DP. Além disso, ambos os grupos intervenção dietética combinada com limpeza intestinal e grupo intervenção dietética isolada melhoram a clínica quantificada pela UPDRS III.

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Uso de probióticos na DP

No que tange ao uso de probióticos na DP, foram selecionados 9 artigos de interesse para a presente revisão, entre eles: estudos experimentais, ensaios clínicos e revisões de literatura.

Em um ensaio clínico randomizado, Borzabadi et al. [11] realizaram suplementação probiótica (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. reuteri* e *Lactobacillus fermentum*) em 50 pacientes com DP durante 12 semanas. Foi visto que o tratamento elevou as quantidades de TGB- β e PPAR- γ em células mononucleares do sangue periférico, resultando em neuroproteção em termos de diminuição de estresse oxidativo, apoptose e neuroinflamação. Além

disso, foi possível observar regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-8 e TNF- γ , que parecem levar à perda de neurônios dopaminérgicos em modelos experimentais de DP. Outro ensaio clínico randomizado proveu tratamento com probióticos, de composição semelhante ao anterior, e também obteve resultados positivos em parâmetros metabólicos, além da melhora clínica dos pacientes em relação ao grupo controle. [12] Por outro lado, ambos os trabalhos avaliaram outras moléculas, como LDLR e VEGF, que não foram alterados significativamente com os probióticos. [11,12] Em suma, os dois estudos apontaram para o possível benefício de probióticos, não apenas no metabolismo e neuroinflamação, mas também na redução da sintomatologia dos grupos que receberam a intervenção.

Castelli et al.[13], em seu ensaio clínico, investigaram os efeitos de uma formulação de probióticos (uma mistura de bifidobactérias e lactobacilos), já testada em modelos animais de DA, em modelos de DP *in vitro* e *in vivo*. Neste estudo, indicaram que os probióticos estimulam a via do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), diminuindo as proteínas responsáveis pela morte neuronal. Além disso, *in vivo*, foi capaz de neutralizar o efeito da substância utilizada para indução da doença, devido, provavelmente, à proteção direta contra a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra. Não obstante, foi possível constatar a atividade antioxidante dos probióticos, reestabelecendo a atividade da via Nrf2/HO-1, responsável por controlar vias antioxidantes endógenas. Outros estudos corroboram com esses achados e defendem o papel dos probióticos como neuroprotetores [8,14,15]. Nesse sentido, um estudo experimental demonstrou que os probióticos atuam atenuando a neuroinflamação através da suprarregulação da via AKT/GSK3 γ , inativação da via TLR4/NF κ B e restauração da microbiota intestinal, melhorando a movimentação de modelos de camundongos DP. [15] Em uma revisão de literatura foi descrito, corroborando com os estudos anteriores, que a DP está associada à exacerbação de citocinas inflamatórias, além de correlacioná-la à desregulação do ferro. No mesmo estudo, foram identificadas várias vias metabólicas do hospedeiro reguladas em resposta à exposição aos probióticos, incluindo o metabolismo dos esfingolipídeos. [8] Nesse sentido, torna-se imprescindível que estudos se debrucem sobre as vias pelas quais os probióticos podem atuar na melhora de parâmetros bioquímicos que interferem na DP.

É, atualmente, bem conhecido de que a DP tem como condição central para sua existência o acúmulo de agregados de α -sinucleína que adquirem propriedades neurotóxicas. Desta forma, um estudo experimental descreveu que probióticos contendo *B. subtilis* puderam inibir agregação de α -sinucleína em modelo de DP em nematódeo *C. elegans*. O mecanismo apontado no estudo em questão foi a alteração na via dos esfingolipídeos, especialmente nas enzimas ceramida sintase e esfingomielinase, propondo que o *B. subtilis* altera a composição lipídica da célula e interfere diretamente na deposição de α -sinucleína. [16] Em outro estudo experimental, foi avaliada uma mistura de probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, e *Lactobacillus fermentum* em camundongos com DP induzida, os quais obtiveram melhora neurológica clinicamente avaliada por parâmetros como o comportamento rotacional e função cognitiva. [17]

Diante do exposto, entende-se que é necessário considerar que os probióticos sejam uma

nova linha de tratamento para DP, devido às suas propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras [10,14,15]. Entretanto, é imprescindível considerar que os estudos apresentados possuem limitações, como o restrito número de pacientes estudados, a diferença de duração de doença e sintomatologia entre eles, bem como metodologias e composições probióticas distintas, vide tabela 02. Nesse sentido, mais pesquisas deverão ser feitas para determinar a efetividade dessa intervenção na DP.

Tabela 02. Síntese dos estudos que correlacionaram probióticos e DP.

Autor/ano	Objetivos	Desenhos dos estudos	Principais achados
Borzabadi et al, 2018 [11]	Avaliar os efeitos da suplementação probiótica na expressão gênica relacionada a inflamação, insulina e lipídios em pacientes com DP.	Ensaio clínico randomizado.	Depois de 12 semanas de intervenção, os probióticos diminuíram a expressão de IL-1, IL-8, e TNF-alfa. Por outro lado, aumentou a expressão de TGF-B e PPAR-y.
Tamtaji et al, 2018 [12]	Avaliar os impactos da suplementação probiótica no movimento e parâmetros metabólicos em indivíduos com DP.	Ensaio clínico randomizado.	Tomar probióticos por 12 semanas por pessoas com DP teve impactos favoráveis em MDS-UPDRS, PCR, GHS, MDA e metabolismo da insulina.
Castelli et al, 2020[13]	Investigar os efeitos da formulação SLAB51 na DP.	Ensaio clínico	A administração de probióticos foi capaz de proteger os neurônios dopaminérgicos e melhorar as deficiências comportamentais, neutralizar a neuroinflamação e o estresse oxidativo, tanto in vivo quanto in vitro.
Leta et al, 2021[14]	Realizar uma revisão sistemática de todos os achados disponíveis gerados de estudos pré-clínicos e clínicos que investigam o papel dos probióticos nas mecanismos subjacentes à patologia da DP.	Revisão sistemática	Destaca-se o benefício dos probióticos no metabolismo, inflamação, neurogênese e aspectos clínicos da DP em ambos os tipos de estudo.

<p>Fang, et al, 2020[15]</p>	<p>Avaliar o efeito neuroprotetor de uma cepa projetada MG136-pMG36e-GLP em camundongos AD e PD, através dos efeitos probióticos de <i>Lactococcus lactis</i> MG1363 e do peptídeo semelhante ao Glucagon-1 (GLP-).</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Conclui-se que a cepa em questão atenua a neuroinflamação através da regulação negativa da via TLR4/NFκB, regulação positiva da via de sinalização AKT/GSK3γ e restauração da microbiota, de modo a melhorar distúrbios de memória de camundongos AD e a capacidade de movimento e exploração de camundongos DP.</p>
<p>Goya et al, 2020[16]</p>	<p>Avaliar a ação da cepa probiótica de <i>Bacillus subtilis</i> PXN21 na agregação de a-sinucleína em um modelo estabelecido de sinucleinopatia de <i>Caenorhabditis elegans</i>.</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>A cepa <i>Bacillus subtilis</i> PXN21 inibe a agregação de a-sinucleína e limpa os agregados pré-formados em um modelo estabelecido de sinucleinopatia de <i>Caenorhabditis elegans</i>.</p>
<p>Alipour et al, 2020[17]</p>	<p>Avaliar os efeitos da suplementação de probióticos no modelo experimental de DP</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Foi demonstrado que uma mistura de probióticos poderiam melhorar o comportamento rotacional, função cognitiva, peroxidação lipídica, e danos neuronais no grupo que recebeu probiótico, em comparação com os demais grupos.</p>
<p>Tan et al, 2020[18]</p>	<p>Avaliar as evidências atuais sobre o uso de probióticos na DP.</p>	<p>Revisão de literatura</p>	<p>Foram demonstrados potenciais efeitos dos probióticos na redução da degeneração neuronal dopaminérgica e na melhora da constipação na DP.</p>
<p>Lu et al, 2021[19]</p>	<p>Avaliar o efeito de <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 em doentes com DP.</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Após 12 semanas de suplementação com PS128, os escores motores da UPDRS melhoraram significativamente nos estados OFF e ON.</p>

IL-1, interleucina-1; IL-8, interleucina-8; TNF- α , fator de necrose tumoral-alfa; TGF- β , fator de crescimento beta;

PPAR- γ , receptores ativados por proliferadores de peroxissoma; LDLR, receptor de lipoproteína de baixa densidade; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale;; PCR, proteína C reativa, MDS-UPDRS, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MD, malondialdeído; DA, doença de Alzheimer; GSH, glutatona total;

Intervenção alimentar na DP

Sabe-se que os metabólitos bacterianos são significativamente influenciados pela alimentação do indivíduo. [9] Sendo assim, é plausível que a dieta possa influenciar na saúde neuronal, devido à conexão microbiota-intestino-cérebro. Para avaliar o parâmetro dietético na DP, foram separados 4 estudos com diferentes metodologias, sumarizados na tabela 03.

Em um estudo caso-controle, 16 pacientes com DP foram submetidos à uma dieta ovolactovegetariana, incluindo SCAFs em sua composição, e 10 deles, adicionalmente, receberam tratamento com enema fecal. Ambas as intervenções levaram à melhora clínica, quantificada pela UPDRS III. [10] Além disso, um estudo experimental *in vivo* com *C. elegans* propôs que a alimentação pode alterar o metabolismo dos esfingolípídeos, atuando benéficamente na agregação de α -sinucleína. [16]

Outro estudo de mesma modalidade buscou investigar a correlação entre ingestão de PUFAs e gravidade da DP em estágio inicial, devido a seu suposto papel na neuroinflamação. Foram analisados 38 pacientes com DP e 33 controles através de questionário alimentar e dosagem de PUFAs no sangue. Nos pacientes com DP, os níveis plasmáticos de ALA, LA, DHA e AA estavam diminuídos em relação aos controles, associados a sintomas mais graves. Vale destacar que os níveis plasmáticos não foram proporcionais à ingestão de PUFAs, sugerindo alteração do metabolismo de ácidos graxos nesses pacientes. [20] Li et al. [21], citam o potencial dos PUFAs no tratamento da DP devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras, bem como à atuação na permeabilidade da membrana celular e na motricidade (precursores endógenos dos canabinóides) através do resultado de estudos clínicos e em modelos de animais. Contudo, em sua revisão há divergência, principalmente, entre os ensaios clínicos quanto ao benefício dos PUFAs no início e sintomatologia DP, sugerindo que mais estudos precisam ser realizados para confirmar a potencial benefício desses ácidos graxos nas doenças neurodegenerativas.

Paknahad et al. [22], em seu ensaio clínico randomizado, submeteram 35 pacientes com DP à dieta mediterrânea durante 10 semanas. Após a finalização da intervenção foi observado, através da escala MoCA, que a pontuação de funções cognitivas como função executiva, linguagem, atenção, concentração e memória ativa melhoraram expressivamente. Por outro lado, não houve alteração em outros escores, incluindo habilidade espaço-visual e aprendizado, entre os grupos intervenção e controle.

Wang et al. [23] simularam um modelo de DP em ratos, dividindo-os em um grupo tratado com dieta rica em triptofano (Trp) e outro com deficiência deste aminoácido. O Trp dietético melhorou déficits motores, comprimentos móveis totais e velocidade média em ratos com DP induzida. Não obstante, o grupo não tratado obteve níveis plasmáticos maiores de mediadores neuroinflamatórios, como IL-6 e TNF- γ .

Nesse contexto, nota-se que componentes alimentares, principalmente os que possuem correlação intrínseca com as bactérias intestinais, parecem influenciar positivamente na clínica e nos mecanismos fisiopatológicos propostos para a DP. Sendo assim, apesar da variedade dos componentes alimentícios e do baixo montante de pacientes analisados, os resultados apresentados abrem precedentes para o estudo aprofundado da influência da dieta na microbiota, inflamação e, conseqüentemente, nos sintomas e no prognóstico da DP.

Tabela 03. Síntese dos estudos que correlacionaram dieta e DP.

Autor/ ano	Objetivos	Desenhos dos estudos	Principais achados
Yoo et al, 2021[20]	Investigar a correlação entre a ingestão dietética e as concentrações plasmáticas de PUFA e suas associações com a gravidade clínica na doença de Parkinson (DP) em estágio inicial.	Estudo caso-controle	Níveis plasmáticos mais baixos de ALA e LA foram associados a sintomas motores mais graves em pacientes com DP, enquanto níveis plasmáticos de DHA e AA foram associados a sintomas não motores mais graves na DP.
Li et al, 2020[21]	Apresentar e analisar o efeito dos tratamentos com n-3 PUFA em anormalidades comportamentais e neuropatológicas relacionadas à DP em pacientes clínicos e diferentes modelos celulares e animais de DP.	Revisão de literatura	Demonstrou-se que os n-3 PUFAs podem melhorar a DP através da inibição de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a expressão do fator neurotrófico, recuperando a função mitocondrial e a fluidez da membrana, diminuindo os níveis de produção de oxidantes, manutenção da proteostase da γ -sinucleína, homeostase do cálcio, transporte axonal e redução do estresse do retículo endoplasmático.
Paknahad et al, 2020[22]	Investigar os efeitos da dieta mediterrânea na cognição de pacientes com DP.	Ensaio clínico randomizado	Notou-se melhora na função cognitiva dos pacientes do grupo controle, enquanto não houve mudança nos demais parâmetros.

Wang et al, 2021[23]	Determinar o papel neuroprotetor da suplementação de triptofano em um modelo de DP em ratos.	Estudo experimental	O triptofano dietético melhorou a função motora, regulou a expressão da tirosina hidroxilase, inibiu o fator nuclear kappa B na substância negra, além da diminuição de citocinas inflamatórias no plasma de ratos com DP.
----------------------	--	---------------------	--

ALA, ácido γ -linolênico; LA, ácido linoleico; AA, ácido araquidônico; DHA, ácido docosahexaenóico; PUFA, ácidos graxos poli-insaturados

CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou a análise de maior prevalência da disbiose em indivíduos com DP, quando comparados com pessoas híginas. Além disso, promoveu a reflexão sobre como a flora bacteriana pode perpetuar um ciclo maléfico de inflamação sistêmica e neuroinflamação, que parece culminar em danos às vias dopaminérgicas. Não obstante, descreveu a comunicação entre intestino e cérebro, via nervo vago, hormônios e sistema imune, que podem explicar como tal processo ocorre. Sob este ponto de vista, ainda buscou compreender as atuais evidências de tratamento que usam a disbiose como fundamento: a intervenção dietética e os probióticos, tendo sido encontrados, majoritariamente, resultados favoráveis a estas terapêuticas.

É necessário destacar que o arsenal de estudos sobre o tema em questão ainda é muito escasso, visto que carece de consenso acerca de quais bactérias são benéficas, bem como encontra-se dificuldade na mensuração da flora bacteriana. Sendo assim, a falta de padronização nos estudos avaliados podem ter interferido nos resultados aqui apresentados. Entretanto, visto que a DP é diretamente proporcional ao aumento da expectativa de vida atualmente vivenciado, bem como afeta significativamente a qualidade de vida de seus portadores, é necessário que existam esforços a fim de compreender a fundo o papel do microbioma intestinal na sua etiologia. Com isso, poderia haver esforços em atuar na prevenção primária desta doença.

REFERÊNCIAS

1. Faintuch J, editor. Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia. São Paulo: Manole; 2017.
2. Abreu JP. Microbiota Intestinal: Da Disbiose à Doença Extra-Intestinal Coimbra [Dissertação para Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]. Coimbra; Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2017.
3. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol. Psychiatry* [Internet]. 2016 Apr [acesso em: 09 maio 2022];21(6):738. Disponível em: [From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811111/).

4. Moreira C, Martins K, Neri V, Araújo PG. Doença de Parkinson: Como Diagnosticar e Tratar. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos [Internet]*. 2007 Dez [acesso em 08 maio 2022]; 2(2):20-27. Disponível em: [DOENÇA DE PARKINSON: COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR | Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos \(fmc.br\)](#)
5. Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol [Internet]*. 1987 Jan [acesso em 08 maio 2022]; 45:1-18. Disponível em: [Overview of morphological changes in Parkinson's disease - PubMed \(nih.gov\)](#)
6. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med [Internet]*. 2005 Set [acesso em 09 maio 2022]; 353(10): 1021-7. Disponível em: [Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease - PubMed \(nih.gov\)](#)
7. Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen THH, Yen MF, Wu HM et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology [Internet]*. 2001 Nov [acesso em: 09 maio 2022]; 57(9). Disponível em: [Prevalence, incidence, and mortality of PD | Neurology](#)
8. Vuuren MJV, Nell TA, Carr JA, Kell DB, Pretorius E. Iron Dysregulation and Inflammagens Related to Oral and Gut Health Are Central to the Development of Parkinson's Disease. *Biomolecules [Internet]*. 2020 Dec 29 [acesso em: 30 Out 2022]; 11(1):30. Disponível em: [Iron Dysregulation and Inflammagens Related to Oral and Gut Health Are Central to the Development of Parkinson's Disease - PubMed \(nih.gov\)](#)
9. Banerjee A, Pradhan LK, Sahoo PK, et al. Unravelling the potential of gut microbiota in sustaining brain health and their current prospective towards development of neurotherapeutics. *Arch Microbiol [Internet]*. 2021 Aug [acesso em: 30 Out 2022]; 203(6):2895-2910. Disponível em: [Unravelling the potential of gut microbiota in sustaining brain health and their current prospective towards development of neurotherapeutics - PubMed \(nih.gov\)](#)
10. Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, Tomaske L, Tonges L, Holm JB et al. Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cells [Internet]*. 2020 Feb 6; [acesso em: 30 Out 2022]; 9(2):376. Disponível em: [Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease - PubMed \(nih.gov\)](#)
11. Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, Aghadavod E, Kakhaki RD, Tamtaji OR et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin and Lipid in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial. *Arch Iran Med [Internet]*. 2018 Jul 1 [acesso em 30 Out 2022]; 21(7):289-295. Disponível em: [The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin and Lipid in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
12. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Kakhaki RD, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr [Internet]*. 2018 May [acesso

- em: 30 out 2022];38(3):1031-5. Disponível em: [Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
13. Castelli V, d'Angelo M, Lombardi F, Alfonsetti M, Antonosante A, Catanesi M et al. Effects of the probiotic formulation SLAB51 in *in vitro* and *in vivo* Parkinson's disease models. *Aging (Albany NY) [Internet]*. 2020 Mar 9 [acesso em: 30 Out 2022];12(5):4641-4659. Disponível em: [Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models - PubMed \(nih.gov\)](#) doi:10.18632/aging.102927
 14. Leta V, Ray Chaudhuri K, Milner O, Chung-Faye G, Metta V, Pariante CM et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2021 Nov [acesso em: 30 Out 2022];98:59-73. Disponível em: [Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence - PubMed \(nih.gov\)](#)
 15. Fang X, Zhou X, Miao Y, Han Y, Wei J, Chen T. Therapeutic effect of GLP-1 engineered strain on mice model of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *AMB Express [Internet]*. 2020 Apr 24 [acesso em: 30 Out 2022];10(1):80. Disponível em: [Therapeutic effect of GLP-1 engineered strain on mice model of Alzheimer's disease and Parkinson's disease - PubMed \(nih.gov\)](#)
 16. Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-Quevedo C, Arnaouteli S, Riquelme-Dominguez L, Romanowski A et al. Probiotic *Bacillus subtilis* Protects against α -Synuclein Aggregation in *C. elegans*. *Cell Rep [Internet]*. 2020 Jan 14 [acesso em 30 Out 2022];30(2):367-380. Disponível em: [Probiotic *Bacillus subtilis* Protects against \$\alpha\$ -Synuclein Aggregation in *C. elegans* - PubMed \(nih.gov\)](#)
 17. Alipour EN, Tamtaji OR, Alibolandi Z, Sarkar P, Ghazanfari M, Tameh AA et al. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study. *J Immunoassay Immunochem [Internet]*. 2021 Out 20 [acesso em: 30 Out 2022];42(2):106-120. Disponível em: [Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study - PubMed \(nih.gov\)](#)
 18. Tan AH, Hor JW, Chong CW, Lim SY. Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future directions. *JGH Open [Internet]*. 2020 Nov [acesso em: 30 Out 2022];5(4):414-419. Disponível em: [Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future directions - PubMed \(nih.gov\)](#)
 19. Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC. The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Front Nutr [Internet]*. 2021 Jun 30 [acesso em: 30 Out 2022];8:650053. Disponível em: [The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study - PubMed \(nih.gov\)](#)

20. Yoo D, Lim Y, Son Y, Rho H, Shin C, Ahn T. Dietary intake and plasma levels of polyunsaturated fatty acids in early-stage Parkinson's disease. *Sci Rep [Internet]*. 2021 Jun 14 [acesso em: 30 Out 2022]; 11(12489). Disponível em: [Dietary intake and plasma levels of polyunsaturated fatty acids in early-stage Parkinson's disease | Scientific Reports \(nature.com\)](#)
21. Li P, Song C. Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Nutr Neurosci [Internet]*. 2022 Jan [acesso em: 30 Out 2022];25(1):180-191. Disponível em: [Potential treatment of Parkinson's disease with omega-3 polyunsaturated fatty acids - PubMed \(nih.gov\)](#)
22. Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, Bagherniya M, Chitsaz A. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. *Complementary therapies in medicine [Internet]*. 2020 Mar [acesso em: 30 out 2022]; 50 (102366). Disponível em: [The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#) doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102366>
23. Wang Y, Chen S, Tan J, Gao Y, Yan H, Liu Y et al. Tryptophan in the diet ameliorates motor deficits in a rotenone-induced rat Parkinson's disease model via activating the aromatic hydrocarbon receptor pathway. *Brain Behav [Internet]*. 2021 Jun 9 [acesso em: 30 Out 2022];11(8):e2226. Disponível em: [Tryptophan in the diet ameliorates motor deficits in a rotenone-induced rat Parkinson's disease model via activating the aromatic hydrocarbon receptor pathway - PubMed \(nih.gov\)](#)

MORTE SÚBITA EM ATLETAS COM CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

SUDDEN DEATH IN ATHLETES WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Fernando G. D. Gonçalves¹; José E. C. Gircys²; Rafael S. Costa³

1Estudante de curso de Medicina da UNIFESO - Centro universitário Serra dos Órgãos; 2Professor do curso de Medicina da UNIFESO - Centro universitário Serra dos Órgãos; 3Médico Cardiologista formado pela IPGMRJ - Instituto de Pós Graduação Médica do Rio de Janeiro.

RESUMO

Introdução: A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença congênita autossômica dominante em que a principal característica é a hipertrofia do ventrículo esquerdo. O desarranjo das fibras musculares cardíacas e a hipertrofia septal assimétrica causa uma obstrução das vias de saída do ventrículo. Estima-se que a prevalência de cardiomiopatia hipertrófica seja de 0,2% na população adulta. Ela pode não manifestar nenhum sintoma, porém pode causar uma insuficiência cardíaca refratária na presença sintomatologia que se relaciona à arritmias ventriculares graves e em casos mais severos a morte súbita. Dentre as mutações genéticas a mutação na cadeia de betamiosina pesada possui destaque, além desta predispor ao aparecimento de arritmias ventriculares malignas, ocasionando síncope ou morte súbita. **Objetivo:** Propor uma investigação e um diagnóstico precoce da cardiomiopatia hipertrófica, correlacionando os benefícios dessa prática e o bom prognóstico desta. **Metodologia:** O presente artigo trata-se de uma revisão na literatura existente por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Pubmed e Google acadêmico, no período entre 2013 e 2022, nos idiomas português e inglês, que estivessem disponíveis em texto completo e *online*, sendo que, após aplicação dos filtros, descritores selecionados e leitura de seus títulos e resumos, foram selecionados 15 estudos. **Resultados:** Estudos utilizados nesta revisão de literatura demonstraram que pacientes com cardiomiopatia hipertrófica que param de praticar atividade física aumentam o risco de morte súbita, e os que continuam a prática destas atividades, melhoram não só o desempenho cardíaco, mas também a sobrevida, melhorando assim a qualidade de vida destes. **Conclusão:** A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença genética que pode ter um desfecho grave, porém com o passar dos anos e o avanço da tecnologia utilizada, o manejo e principalmente a sobrevida dos pacientes estão cada vez melhores.

Descritores: Cardiomiopatia hipertrófica; Atleta; Jovem; Morte súbita; Coração.

ABSTRACT

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy is an autosomal dominant congenital disease in which the main characteristic is left ventricular hypertrophy. Disarrangement of cardiac muscle fibers and asymmetric septal hypertrophy cause an obstruction of the ventricular exit pathways. It is estimated that the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy is 0.2% in the adult population.

It may not manifest any symptoms, but it can cause refractory heart failure in the presence of symptoms that relate to severe ventricular arrhythmias and in more severe cases sudden death. Among the genetic mutations, the mutation in the heavy betamiosin chain is highlighted, in addition to predisposing to the appearance of malignant ventricular arrhythmias, causing syncope or sudden death. **Objective:** To propose an investigation and an early diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, correlating the benefits of this practice and the good prognosis of this. **Methods:** This article is a review of the existing literature by publications indexed in electronic databases: SciELO, Pubmed and Google academic, in the period between 2002 and 2022, in the Portuguese and English languages, which were available in full text and online. **Results:** Studies used in this literature review have shown that patients with hypertrophic cardiomyopathy who stop practicing physical activity increase the risk of sudden death, and those who continue to practice these activities improve not only heart performance, but also survival, thus improving their quality of life. **Conclusion:** Hypertrophic cardiomyopathy is a genetic disease that can have a serious outcome, but over the years and the advancement of the technology used, the management and especially the survival of patients are getting better and better.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy; Athlete; Young; Sudden death; Heart.

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (HCM) é a doença cardiovascular hereditária mais comum caracterizada por hipertrofia ventricular esquerda (LVH) que é inexplicável por condições de carga anormais, com hipertrofia e desordem de miócitos e aumento da fibrose miocárdica como principais marcas histopatológicas. Essas características podem levar à função diastólica prejudicada, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (LVOTO) e arritmias cardíacas, resultando em complicações cardíacas significativas, além de sintomas como fadiga, dispneia, dor no peito, palpitações e síncope. A morte cardíaca súbita representa a apresentação mais grave e devastadora da HCM, e geralmente é vista em jovens atletas.^{1,2}

HCM é relatada historicamente como a causa mais comum de morte cardíaca súbita em atletas com menos de 35 anos de idade.² A prevalência é estimada em 1:500 e o curso clínico apresenta uma grande heterogeneidade inter e intrafamiliar, que variam de sintomas leves de insuficiência cardíaca, em idade avançada, até morte súbita cardíaca, em indivíduos jovens.³

Um diagnóstico de HCM pode ser desafiador em atletas, pois a hipertrofia patológica do ventrículo esquerdo também pode imitar a hipertrofia ventricular esquerda fisiológica (LVH) em resposta ao exercício. A diferenciação do LVH fisiológico do HCM requer uma série de ferramentas clínicas que dependem da detecção de características sutis da doença em uma pessoa supostamente saudável que representa o segmento da sociedade com a maior capacidade funcional.²

OBJETIVOS

Objetivo primário

Propor uma investigação e um diagnóstico precoce da cardiomiopatia hipertrófica,

correlacionando os benefícios dessa prática e o bom prognóstico desta.

Objetivos secundários

Analisar a fisiopatologia da cardiomiopatia hipertrófica;

Estabelecer as mutações genéticas precursoras da cardiomiopatia hipertrófica;

Analisar os preditores e a avaliação de risco de morte súbita;

Apresentar o avanço dos exames complementares e como estes permitem o diagnóstico precoce;

Apresentar a relação entre a prática de exercícios e a evolução da doença.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura, realizada através da busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, durante o período de julho a outubro de 2022, utilizando os descritores: “Cardiomiopatia hipertrófica”, “Atleta”, “Morte súbita” e “Jovem” em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Para elaboração deste artigo, foram selecionadas publicações que abordassem a cardiomiopatia hipertrófica, bem como a relação entre o diagnóstico precoce e a sobrevida dos pacientes, assim como outros procedimentos e fármacos utilizados no tratamento e os fatores genéticos precursores dessa doença.

Os critérios de inclusão estabelecidos, foram: publicações indexadas nas bases de dados supracitadas no período entre 2013 e 2022, disponíveis em texto completo e online, nos idiomas português e inglês; e que fizessem relação com o tema em questão.

Foram excluídas 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.

A seleção das publicações ocorreu inicialmente através da leitura dos títulos e resumos a fim de checar se as mesmas de fato atendiam aos objetivos de estudo propostos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, essas foram lidas na íntegra para análise, extração de dados e redação dos resultados.

RESULTADO E DISCUSSÃO

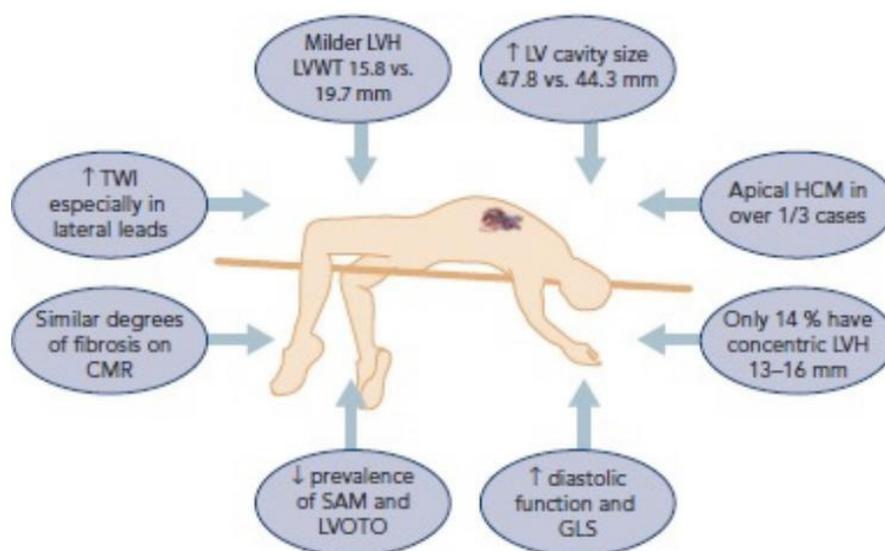
Hipertrofia fisiológica e CMH

Os atletas que realizam regimes de exercícios regulares e intensos desenvolvem uma variedade de adaptações cardíacas, elétricas e estruturais que se manifestam funcionalmente para melhorar o volume e o desempenho. Até um quinto dos jovens atletas (com idades entre 14 e 35 anos) revelam maior espessura da parede ventricular esquerda (VE) em comparação com os controles sedentários, embora a maioria caia abaixo de 12 mm. Uma pequena proporção de atletas, no entanto, revela uma espessura de parede do VE de 13 a 16 mm, que se sobrepõe à cardiomiopatia hipertrófica morfológicamente leve.²

A CMH é definida como a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) não dilatada na ausência de outras causas cardíacas ou sistêmicas de HVE. Clinicamente em adultos, uma espessura de parede do ventrículo esquerdo (VE) de >15 mm por ecocardiografia ou por ressonância magnética cardíaca (RMC) indica CMH. Em crianças, é definido como aumento da espessura da parede do VE ≥ 2 desvios padrão da média para essa idade ou índice de massa corporal. O CMH subclínico é definido como genótipo positivo com a ausência de expressão do fenótipo.⁴ Geralmente há função sistólica hiperdinâmica concomitante, um tamanho relativamente pequeno da cavidade do VE e função diastólica reduzida. A obstrução dinâmica do trato de saída do VE (LVOTO) pode ser causada pelo movimento sistólico anterior da válvula mitral em até um terço dos pacientes. O LVOTO pode estar presente durante o exercício em até 70% dos pacientes com CMH.²

Em vez de depender de métodos convencionais para diferenciar o LVH fisiológico do CMH, estudos recentes se concentraram em comparações diretas entre atletas com CMH e aqueles com LVH fisiológico para fornecer uma melhor compreensão das características clínicas da CMH em um atleta (Figura 1). Uma ampla gama de ferramentas clínicas estão disponíveis para criar algoritmos de diagnóstico para facilitar essa diferenciação, incluindo sintomas clínicos e histórico familiar, ECG, ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca (CMR), testes de estresse de exercícios e testes genéticos.²

Figura 1: Characteristics of Athletes with Hypertrophic Cardiomyopathy Compared to Sedentary Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy that Highlight the Need to Utilize an Array of Clinical Tools Available to the Clinician.



Legenda:

CMR = ressonância magnética cardíaca; ECG = eletrocardiograma; GLS = tensão longitudinal global; LV = ventricular esquerdo; LVH = hipertrofia ventricular esquerda; LVOTO = obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo; SAM = movimento anterior sistólico; TWI = inversão da onda T.

Fonte: Malhotra A²

Achados fisiopatológicos

O HVE é classicamente descrito como assimétrico e, comumente, o septo interventricular

é afetado; portanto, o termo hipertrofia septal assimétrica. O padrão e a distribuição do LVH são extremamente variáveis. Embora a predominância do septo seja mais comum, a hipertrofia pode ser isolada à parede livre do VE, ao ápice e à parede anterolateral, raramente a hipertrofia concêntrica também é descrita. A hipertrofia também pode afetar os músculos papilares e o ventrículo direito. A hipertrofia maciça é considerada quando a espessura da parede do VE é >3 cm e tem importantes considerações prognósticas.⁴

A hipertrofia ventricular resulta em um gradiente de pressão dinâmico através do trato de saída do ventrículo esquerdo, que está associado a um maior estreitamento durante a sístole. Durante este ciclo cardíaco, a válvula mitral é puxada em direção ao septo por vários mecanismos propostos: contração dos músculos papilares, localização anormal no trato de saída e baixa pressão que ocorre quando o sangue é ejetado em alta velocidade através de um trato de saída estreito (efeito Venturi).⁵

Os sintomas da CMH estão relacionados à combinação de disfunção diastólica, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, regurgitação mitral, isquemia miocárdica e arritmias.⁶

Histologicamente ocorre uma hipertrofia miocárdica com uma desordem grosseira das miofibrilas e desorganização da arquitetura muscular, além de ser possível a visualização de cicatrizes fibrosas e vasos coronários internos anormais.¹⁰

Essas características não aparecem simultaneamente, e uma classificação de 4 estágios foi proposta para auxiliar o diagnóstico e o manejo de pacientes: CMH não-hipertrofica, fenótipo clássico, remodelação adversa e disfunção evidente. Conforme o paciente avança através dos estágios, ele sofre uma perda de fração de ejeção, um aumento da massa ventricular esquerda, uma piora da disfunção microvascular e diastólica, uma intensificação dos sintomas e uma perda de obstrução prévia da via de saída do ventrículo esquerdo, que geralmente se inicia no estágio 2.⁶

Classificação

Dependendo da progressão clínica da CMH, quatro estágios são descritos: [19] Estágio 1: O paciente é genótipo positivo, mas ainda não desenvolveu a expressão fenótipo (CMH subclínica), Estágio 2 (CMH clássico): A fração de ejeção (EF) é supra-normal $>65\%$, e o realce tardio de gadolínio (LGE) deno Cerca de 70% desses pacientes têm obstrução de VOT em repouso ou em provocação, Estágio 3 (remodelação adversa): EF 50-65%, LGE 10-15% e Estágio 4 (disfunção sobre-reto ou doença em estágio final): EF $<50\%$, LGE $>25\%$, cardiomiopatia dilatada ou restritiva, obstrução LVOT pode estar ausente.⁴

Genética

As análises genéticas da CMH identificaram uma série de mutações em mais de 11 genes que codificam proteínas sarcoméricas. A CMH pode ocorrer em um padrão de herança autossômica dominante com expressividade e penetrância variáveis relacionadas à idade ou como uma nova mutação em casos sem relação com a família. A mutação predominante é a mutação missense, na qual um ácido nucleico é substituído por outro, com alteração posterior do aminoácido traduzido e da propriedade funcional da proteína resultante. Inserções e supressões também são mutações comuns envolvidas na patogênese da CMH, as quais desencadeiam a produção de proteínas anormais.⁶

A maioria das mutações afeta os genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero cardíaco: troponina T e cadeia leve de miosina I, cadeia pesada de miosina alfa e beta, proteína C de ligação à miosina, α -actina, α -tropomiosina e titina. Entretanto, mutações nos genes codificadores de proteínas não sarcoméricas também já foram identificadas em pacientes com CMH.⁶

Os genes mais comumente relacionados ao desenvolvimento de doenças são a cadeia pesada da β -miosina (MYH7), a proteína C de ligação à miosina (MYBPC3), a troponina T (TNNT2), e alfa-tropomiosina (TPM1).⁶ A detecção de mutações em um dos genes sarcoméricos está associada com o aumento da gravidade da doença. Um estudo revelou que a razão entre espessura do Septo Intraventricular (SIV) e da parede posterior era significativamente maior nos pacientes com mutações nos genes MYBPC3, MYH7 ou TPM1 do que em pacientes sem mutações nos genes sarcoméricos. Por outro lado, observou-se que outro grupo de pacientes com hipertrofia apical e um genótipo positivo era mais propenso a ter um histórico familiar positivo para CMH do que pacientes com genótipo negativo. Em todos os outros aspectos, não houve diferença entre pacientes com genótipo positivo versus negativo.³

Houve um consenso inicial de que mutações no gene MYH7 tinham características clínicas variáveis, com algumas alterações malignas, mutações no gene MYBPC3 estavam relacionadas com um prognóstico mais benigno e que mutações no gene TNNT2 estavam relacionadas com taxas mais altas de morte súbita com pouca ou nenhuma hipertrofia. Para o gene MYH7, ainda há uma grande variabilidade entre os pacientes, que varia de doença assintomática até fenótipos muito graves.³

Estudo realizado por Wang e cols. comparou pacientes com mutações nos genes MYH7 e MYBPC3 e concluiu que os pacientes com mutações no gene MYH7 desenvolvem a doença em uma idade mais jovem, têm maior taxa de morte súbita familiar, maior proporção de fibrilação atrial e necessitam de intervenção cirúrgica mais do que o segundo grupo. Outro grupo realizou uma análise de 389 pacientes não relacionados, com e sem mutações no gene MYH7. Eles observaram que aqueles com mutações no gene MYH7 também eram mais jovens no momento do diagnóstico, tinham mais hipertrofia e, mais frequentemente, tinham sido submetidos à miectomia, mas não encontraram diferença no histórico familiar de morte súbita entre os grupos.³

Um estudo recente em pacientes brasileiros com CMH mostrou que mutações no gene MYH7 estão mais relacionadas com o maior tamanho do átrio esquerdo e maior frequência de fibrilação atrial, quando comparadas com mutações no gene MYBPC3, sugerindo um pior prognóstico nesses pacientes.⁷

Exames

Eletrocardiograma

Esse teste deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de CMH. Um ECG normal é atípico, visto que ele ocorre em menos de 10% dos pacientes com CMH, e é muito sensível na identificação da doença.⁶

A inversão anormal da onda T (TWI) é a marca registrada da CMH e observada em mais de três quartos dos atletas com a condição. A depressão do segmento ST foi observada em mais da metade dos atletas com CMH e um quarto demonstrou ondas Q patológicas. Além disso, em um

subgrupo de 55 atletas saudáveis com LVH fisiológico, TWI anormal, depressão do segmento ST ou ondas Q patológicas estavam ausentes em todos.²

Outra possibilidade utilizada é o ECG Holter, que é um exame que consiste na gravação do ECG de forma contínua, durante 24 horas, podendo ser utilizado até 72 horas. Ele é realizado como parte da estratificação do risco de desenvolver arritmias ventriculares e morte súbita, bem como para investigar palpitações e em pacientes com suspeita de fibrilação atrial.⁶

Ecocardiograma

O ecocardiograma é um exame essencial tanto para a confirmação do diagnóstico quanto para as avaliações evolutiva, funcional e prognóstica. O ecocardiograma transtorácico pode mostrar a morfologia do coração, estimar a função sistólica e diastólica, avaliar a presença e a gravidade do gradiente na VSVE, bem como determinar o grau de regurgitação mitral. Os principais achados ecocardiográficos associados à CMH são HVE (principalmente se for assimétrica e envolver a parede ântero-lateral ou o septo), aumento do gradiente na VSVE, e o movimento anterior sistólico da valva mitral.⁶

Os pacientes que permanecem sintomáticos e não apresentam obstrução em repouso podem ser submetidos à ecocardiografia de esforço para induzir um gradiente e, posteriormente, ajustar o manejo e o tratamento de acordo com o resultado.⁶

Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca é a ferramenta de imagem padrão-ouro para avaliação da CMH em atletas e não atletas.² Ela permite uma delimitação clara das bordas endocárdicas e epicárdicas, produzindo um contraste nítido entre a interface do miocárdio escurecido e a piscina de sangue brilhante, que permitem medições precisas da espessura da parede do VE.⁴

Além de conseguir identificar a hipertrofia em segmentos que não são exibidos na ecocardiografia, ela também mostra áreas de fibrose miocárdica, que geralmente são detectadas através do realce tardio de gadolínio, e são um dos fatores de risco para morte súbita, permitindo uma melhor caracterização das anomalias estruturais no aparato da válvula mitral.⁶

Ela auxilia ainda na diferenciação do LVH fisiológico do CMH leve, com o mapeamento T1 e a medição do conteúdo do volume extracelular (ECV). Pacientes com CMH revelam sinais T1 altos e aumento do ECV devido à inflamação e fibrose no espaço extracelular. Em contraste, o LVH fisiológico resulta de um aumento no tamanho dos miócitos e redução relativa no ECV.²

A RMC também classifica a extensão da hipertrofia como focal (envolvendo <3 segmentos), intermediária (3-7 segmentos) e difusa (8-16 segmentos). Pacientes com obstrução LVOT ou classe avançada da NYHA mostram hipertrofia de mais segmentos.⁴

Tratamento

O início do tratamento se dá com medidas preventivas, tais como evitar a depleção do volume intravascular e restringir a prática de exercício físico intenso, com a recomendação individualizada do nível de atividade física para cada paciente.⁶

A terapia farmacológica é a abordagem de primeira linha para CMH sintomática. Os melhores medicamentos iniciais incluem agentes inotrópicos negativos, incluindo betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos (verapamil) e disopiramida.⁵

A primeira linha de tratamento inclui betabloqueadores. Estudos relataram os benefícios de propranolol e sotalol, apesar de este último ser um agente antiarrítmico Classe 3, na redução dos sintomas e na diminuição de arritmias. Caso os betabloqueadores não aliviem os sintomas, a segunda opção é a disopiramida, que pode aumentar a tolerância ao esforço, às vezes à custa de efeitos colaterais anticolinérgicos, tais como retenção urinária e boca seca. Quando os betabloqueadores não podem ser utilizados, outra opção é o verapamil, embora esse tratamento deva ser cuidadosamente monitorado em pacientes com obstrução severa, devido ao risco de edema pulmonar. O diltiazem continua sendo a última opção, quando as terapias prévias não forem bem sucedidas.⁶

O uso de medicamentos não é recomendado antes do desenvolvimento dos sintomas, já que não há evidências de que a terapia farmacológica mude a história natural de pacientes assintomáticos.⁶

Pacientes com CMH e sintomas refratários se beneficiam da terapia de redução septal (SRT). De acordo com as diretrizes atuais, tanto a miectomia septal quanto a ablação septal de álcool (ASA) são opções razoáveis quando realizadas em centros experientes como parte de uma equipe multidisciplinar. A miectomia septal pode ser preferida quando intervenção adicional no músculo papilar ou na válvula mitral pode ser realizada, enquanto a ASA é preferida para pacientes com risco cirúrgico elevado. As características e preferências individuais do paciente são importantes na ponderação da escolha do SRT.⁸

A miectomia cirúrgica demonstrou excelente eficácia e segurança a longo prazo em centros de alto volume selecionados com resolução quase completa de gradientes de LVOT em repouso e induzíveis, taxas de mortalidade perioperatória <1% e sobrevivência a longo prazo semelhantes aos controles demográficos. No entanto, continua sendo uma operação importante com riscos que podem ser proibitivos ou indesejáveis para certos pacientes.⁸

Novas técnicas terapêuticas

Reparo da válvula mitral do transcateter

Nos pacientes relativamente incomuns de CMH que não são inadequados para SRT, os operadores utilizaram o MitraClip (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) para abordar a válvula mitral. Usando uma abordagem transseptal com orientação ecocardiográfica, a colocação correta de um clipe pode restringir o movimento do folheto anterior nas proximidades do LVOT.⁸

Ablação por radiofrequência

A ablação por radiofrequência (RF) é uma nova técnica para redução do septo que é minimamente invasiva e independente da anatomia coronária. Análoga aos procedimentos eletrofisiológicos, a energia de RF é aplicada à superfície endocárdica do septo interventricular basal a partir de uma abordagem aórtica ou transseptal retrógrada usando orientação eletroanatômica ou ecocardiográfica.⁸

Ultrassom focado em alta intensidade

O ultrassom focado de alta intensidade (HIFU) usa energia de ultra-som para criar lesões teciduais focais a uma profundidade pré-determinada do transdutor de ultra-som. Como não requer contato direto com o tecido alvo, está livre de restrições anatômicas típicas. Tem sido usado

em humanos para ablação de fibrilação atrial (usando cateteres com ponta de balão) e está em desenvolvimento para uma variedade de condições cardíacas.⁸

Relação CMH e exercício

A intolerância ao exercício em indivíduos com CMH é mediada por vários fatores. Estes incluem uma predisposição para arritmias, incluindo fibrilação atrial (AF) e arritmias induzidas pelo exercício. Alterações estruturais e vasculares patológicas no coração podem dar origem a isquemia miocárdica, disfunção diastólica e obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo.⁹

O objetivo geral do gerenciamento de atletas com CMH é mitigar seu risco de desenvolver possíveis sequelas da condição, incluindo SCD. Juntamente com o curso clínico heterogêneo da condição, tornando tais sequelas difíceis de prever, qualquer forma de prescrição de exercício, portanto, errar do lado da cautela. Tanto as recomendações americanas (AHA/ACC) quanto as europeias (ESC) proíbem esportes competitivos com componentes dinâmicos/estáticos médios a altos. Isso engloba muitos esportes tradicionais com participação competitiva limitada a esportes de baixa dinâmica e baixa estática, como boliche e golfe.²

Contudo, em um relatório recente da Itália sobre 88 atletas consecutivos diagnosticados com CMH (idade média de 31 anos), 27 dos quais continuaram a se exercitar, dois pacientes durante um acompanhamento médio de 7 anos sofreram uma parada cardíaca ou morte. Ambos os eventos não estavam relacionados ao exercício e ocorreram em indivíduos que não estavam mais envolvidos no exercício. Além disso, não houve diferença nos sintomas entre aqueles que continuaram e aqueles que pararam de se exercitar. Um estudo recente da Coreia com quase 8.000 indivíduos de meia-idade com CMH (idade média de 59 anos) examinou a associação entre exercício e mortalidade por todas as causas e cardiovasculares. O nível de exercício foi estimado com base em questionários auto relatados. O exercício de moderada a alta intensidade foi associado a uma redução da mortalidade por todas as causas e cardiovasculares.¹⁰

Outro estudo em 106 atletas com CMH mostrou que os atletas exibiram índices normais ou supranormais de função diastólica quando comparados a pacientes sedentários. Além disso, estudos experimentais em modelos murinos de CMH demonstram que o exercício pode parar ou até reverter o processo cardiomiático. O exercício também impediu a indução de marcadores hipertróficos e afetou favoravelmente as vias apoptóticas em ambos os grupos. Notavelmente, não houve diferença na mortalidade entre camundongos com CMH e camundongos não transgênicos.⁹

Há evidências crescentes de que o exercício de intensidade moderada não é apenas seguro na CMH, mas também pode ser benéfico. Um pequeno estudo prospectivo não randomizado com 20 pacientes sintomáticos (35% com sintomas de classe funcional 2 da NYHA e 65% com sintomas da classe funcional 3 da NYHA, idade média de 50 anos) mostrou que um programa estruturado de treinamento de exercícios (onde a intensidade do exercício aumentou gradualmente de 50% para 85% da reserva de RH) levou à melhoria na capacidade funcional com aumento nos METs de 4,7. Nenhum evento adverso ou arritmias ventriculares sustentadas ocorreram durante o programa de treinamento, e nenhum dos pacientes experimentou deterioração durante o acompanhamento.¹⁰

Em pacientes com IC, melhorias na capacidade de exercício foram atribuídas à adaptação periférica, incluindo redução da disfunção endotelial na vasculatura muscular esquelético, bem

como aumento da capacidade oxidativa. O exercício também pode aumentar o volume e remodelar favoravelmente as dimensões cardíacas. A atividade física também pode exercer um efeito benéfico no preenchimento diastólico e melhorar a capacidade de exercício em pacientes com IC com fração de ejeção preservada.⁹

O RESET-HCM, um estudo recente randomizado de 16 semanas com 136 pacientes com CMH (idade média de 64 anos), mostrou um aumento modesto, mas estatisticamente significativo, na capacidade de oxigênio e na função física da qualidade de vida entre pacientes que se envolveram em exercícios de intensidade moderada. Vale ressaltar que o estudo incluiu pacientes de alto risco; mais de 30% tiveram CDI e 4% tiveram histórico de TV sustentada ou parada cardíaca. Nenhum paciente com CMH experimentou um grande evento cardiovascular adverso durante o período do estudo. Embora não tenha havido mortes, SCD abortado, descargas de CDI ou arritmias ventriculares sustentadas, três participantes experimentaram TV sintomática não sustentada (um dos quais teve um CDI).¹⁰

As limitações desses estudos incluem o recrutamento de indivíduos mais velhos e, portanto, essas descobertas podem não ser aplicáveis a indivíduos mais jovens com HCM. Além disso, não se sabe se os resultados desses estudos podem ser estendidos ao exercício de alta intensidade. Por fim, os estudos foram insuficientes para detectar a associação entre exercício e arritmia ventricular, dadas as baixas taxas pares.¹⁰

CONCLUSÃO

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença genética cardiovascular mais comum na população, mesmo sendo uma condição rara, porém trágica. Ela reduz a capacidade funcional, gerando uma incapacidade física, principalmente em atividades de alta intensidade como futebol e basquete, esportes esses onde se encontram mais casos, e onde são feitos mais estudos.

Assim como em outras doenças cardíacas, os sintomas principais são cansaço, dor no peito, falta de ar e em casos extremos morte súbita. Esses sintomas em sua grande maioria são decorrentes da hipertrofia do ventrículo esquerdo e desarranjo das fibras cardíacas, que gera uma LVOT, isquemia miocárdica, disfunção diastólica e arritmias ventriculares malignas.

É de extrema importância diferenciar a CMH morfolologicamente leve e a LVH fisiológica, principalmente quando se avalia o prognóstico de ambas, nesse sentido, o avanço da tecnologia utilizada nos exames complementares e novas condutas frente à essa condição permitem um diagnóstico cada vez mais precoce, e com isso há um aumento da sobrevida desses pacientes. Junto aos exames complementares está o avanço da genética, que é o ramo que mais progride e junto a isso, a investigação familiar.

O assunto mais questionado nos últimos anos é a relação da CMH com a prática de exercícios, e mesmo com vários estudos, principalmente com exercícios de moderada intensidade, ainda não se sabe o quão benéfico pode ser manter ou não essa prática. Nessa perspectiva, esta é uma área pouco explorada, sendo necessário mais estudos e pesquisas, para melhorar principalmente o prognóstico de atletas e não atletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, 2019 [citado em 12 abr. 2022]; 16;9(12):878. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995589/>
2. Malhotra A, Sharma S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Athletes. *Eur Cardio.*, 2017 [citado em 19 abr. 2022]; 12(2):80-82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223355/>
3. Marsiglia JDC, Pereira AC. Cardiomiopatia Hipertrófica: Como as Mutações Levam à Doença?. *Arq Bras Cardiol.* 2014 [citado em 20 mai. 2022]; 102(3): 295-304. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/Q8N55Wzw54ZfFRdRMY3FRtC/?lang=pt>
4. Varma PK, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1 - Introduction, pathology and pathophysiology. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 2014 [citado em 24 set 2022]; 17(2):118-124. Disponível em: <https://www.annals.in/article.asp?issn=0971-9784;year=2014;volume=17;issue=2;spage=118;epage=124;aulast=Varma>
5. Basit H, Brito D, Sharma S. Hypertrophic Cardiomyopathy. *StatPearls* [Internet], 2022.
6. Bazan SG, Oliveira GO, Silveira CF, Reis FM, Malagutte KN, Tinasi LS, et al. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2020 [citado em 10 out 2022]; 115(5):927-935. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/SNVdgFzJhsqLWPtpHsBJ9Gc/?lang=pt>
7. Marsiglia JD, Credidio FL, Oliveira TG, Reis RF, Antunes MO, Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2013 [citado em 10 out 2022]; 166(4):775-82. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870313005152?via%3Dihub>
8. Touhy CV, Kaul S, Song HK, Nazer B, Heitner SB. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *European Society of Cardiology.* 2020 [citado em 15 nov. 2022]; 22, 228-240 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1715>
9. Basu J, Malhotra A, Papadakis M. Exercise and hypertrophic cardiomyopathy: Two incompatible entities?. *Clin Cardiol.* 2020 [citado em 15 nov. 2022]; 43(8):889-896. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403677/pdf/CLC-43-889.pdf>
10. Snir AW, Connelly KA, Goodman JM, Dorian D, Dorian P. Exercise in hypertrophic cardiomyopathy: restrict or rethink. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 [citado em 15 nov. 2022]; 320: H2101–H2111. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00850.2020>
11. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation.* 2015; 132(1):10-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496313/pdf/nihms-687666.pdf>
12. Chaves-Markman Â, Markman M, Santos-Veloso MAO, Bezerra LS, Sobral Filho DC, Markman Filho B. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: Late Potentials and Other Prognostic Markers. *Cureus.* 2020; 12(1):e6530. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996270/pdf/cureus-0012-00000006530.pdf>

13. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(11):2312. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198116/pdf/jcm-10-02312.pdf>
14. Nichols L, Koelmeyer H. Hypertrophic cardiomyopathy masked by pericarditis. *Autops Case Rep.* 2019; 9(4):e2019113. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771440/pdf/autopsy-09-04e2019113.pdf>
15. Servatius H, Raab S, Asatryan B, Haeberlin A, Branca M, de Marchi S, et al. Differences in Atrial Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy Compared to Hypertensive Heart Disease and Athletes' Hearts. *J Clin Med.* 2022; 11(5):1316.

O IMPACTO DA PRIVAÇÃO DE SONO NO ENCÉFALO DE RATOS

THE IMPACT OF SLEEP DEPRIVATION ON THE BRAIN OF RATS

Felipe V. B. Paz¹; Hugo M. Ramos²

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: O Sistema Nervoso Central não está excluído de relações com o sistema imunológico, estando suscetível à modulação em estados pró-inflamatórios, vigentes por exemplo na privação de sono. A privação de sono afeta a saúde através de afecções cardiovasculares e metabólicas, além de alterações cognitivas e motoras. Desta forma, demonstra-se imperativa a necessidade do entendimento do real impacto da privação de sono no contexto neuroinflamatório, bem como suas repercussões. **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo estudar o impacto da privação de sono no encéfalo de ratos, bem como avaliar as alterações motoras e cognitivas nos animais em regime de privação de sono. **Métodos:** Para realização do estudo foram utilizados 20 ratos, da linhagem Wistar, do sexo masculino, divididos em: i) grupo privação (privados de sono por 72 horas – 8 ratos), e ii) grupo controle (animais não privados de sono – 12 ratos). O protocolo para privação de sono utilizou do método MPPM (*Multiply Modified Multiple Platform Method*), com posterior realização de testes comportamentais. Os experimentos foram realizados conforme normas de segurança do CEUA-UNIFESO, sob licença de número 517/20. **Resultados:** Os dados de peso não apresentaram relevância estatística, em contrapartida ao observado em relação aos testes comportamentais, tendo estes apresentado resultados estatisticamente significativos no que tange a função motora e cognitiva dos animais privados. **Conclusões:** A privação de sono foi capaz de promover alterações motoras e comportamentais nos animais privados de sono, com resultados estatisticamente significativos.

Descritores: Privação do Sono; Doenças Neuroinflamatórias; Disfunção Cognitiva; Desempenho Psicomotor.

ABSTRACT

Background: The Central Nervous System is not exclusive to relations with the immune system, remaining susceptible to modulation in pro-inflammatory states, such as sleep deprivation. Sleep deprivation affects the individual's health through cardiovascular and metabolic disorders, and cognitive and motor changes. This way, it is imperative to understand the real impact of sleep deprivation (SD) in the neuroinflammatory context, as well as its repercussions. **Aims:** Thus, this study aimed at the effect of an experimental model of SD on the brain, as well as evaluating the motor and cognitive changes in animals under a sleep deprivation regime. **Methods:** To carry out the study, 20 male Wistar rats were used, divided into i) a deprivation group (sleep deprived for

72 hours – 8 rats), and ii) a control group (non-sleep-deprived animals – 12 rats). The protocol for sleep deprivation used the MPPM method (Multiply Modified Multiple Platform Method), with a subsequent performance of behavioral tests. The experiments were carried out following the safety standards of the CEUA-UNIFESO, under license number 517/20. **Results:** The weight data did not show statistical significance, in contrast to what was observed in the behavioral tests, which showed statistically significant effects regarding the motor and cognitive function of the deprived animals. **Conclusions:** These results provide evidence for the correlation between SD and brain function. Our data showed that SD was able to promote motor and behavioral changes in post-deprivation animals.

Keywords: Sleep Deprivation; Neuroinflammatory Diseases; Cognitive Dysfunction; Psychomotor Performance.

INTRODUÇÃO

Sistema Nervoso Central e Sistema Imunológico

O Sistema Nervoso Central (SNC) é fundamental para a sobrevivência, devendo ser protegido contra patógenos. No entanto, sua relação com o sistema imunológico é objeto de debate, visto a tenuidade entre a manutenção da homeostase cerebral e a promoção de processos neurodegenerativos¹.

O SNC foi inicialmente caracterizado como um sítio de privilégio imunológico, devido a fatores tais quais a barreira hematoencefálica (BHE) e ausência de drenagem linfática². Entretanto, atualmente é compreendido que o SNC não está excluído de relações com o sistema imune, especialmente devido a regiões do cérebro onde a BHE está praticamente ausente, facilitando a entrada de células e moléculas imunes periféricas³.

Por se tratar de uma interface regulatória, a BHE está suscetível à modulação de sua estrutura por hormônios, neurotransmissores e estados alterados de ativação funcional³. Essas alterações demonstram-se mais intensas em pacientes afetados por doenças neurodegenerativas, devido ao aumento da permeabilidade da BHE promovidos por um processo inflamatório encefálico com altas concentrações de citocinas pró inflamatórias. Ademais, foi demonstrado que esse perfil pró inflamatório está vigente também em condições de privação de sono⁴.

Privação de Sono

A privação de sono se apresenta como um problema cada vez mais comum na sociedade atual, estando relacionada ao estilo de vida urbanizado³. Evidências epidemiológicas apontam que tanto a redução do tempo, bem como da qualidade do sono estão associados ao aumento da mortalidade prematura e ocorrência de eventos de saúde adversos^{5,6}.

A redução da duração do sono afeta a saúde individual através de doenças cardiovasculares, diabetes e depressão, além do impacto na saúde coletiva, relacionado à ocorrência de acidentes automobilísticos e no ambiente de trabalho³. Ademais, a privação de sono prejudica também funções fisiológicas e comportamentais^{6,7}.

O fenômeno do sono é classicamente descrito como duas fases distintas: sono REM, com impacto direto nos processos de aprendizagem, memória e neurogênese; e sono não REM, envol-

vido com eixo hormonal, controle da temperatura e parâmetros cardiovasculares⁸.

A privação de sono (PS) se refere a pessoas que permanecem por um tempo prolongado sem dormir, ou aquelas que apresentam muitos despertares. Uma vez que o sono não é mantido devido a presença de despertares noturnos, o mesmo torna-se fragmentado e desencadeia um estado de PS. Circunstâncias de PS predispõe a ocorrência de condições mediadas por resposta inflamatória, como eventos cardiovasculares e metabólicos⁹. Além disso, estudos demonstram impacto negativo da PS no humor, performance cognitiva e função motora¹⁰. Dentre os principais déficits motores encontram-se: aumento da latência ao efetivar uma resposta motora (tempo de reação motora), ataxia transitória em membro superiores e déficits de equilíbrio. No que tange às alterações cognitivas, podem citar: déficits de memória, atenção e raciocínio lógico¹⁰.

Adicionalmente, é possível observar que pessoas em situações de privação de sono por períodos prolongados apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias. A interação do SNC com o sistema imune se estabelece tanto pela passagem de citocinas pela BHE, quanto pela liberação in situ de mediadores inflamatórios pela micróglia e astrócitos⁸. Ademais, Bellesi⁴ e colaboradores identificaram aumento na atividade fagocítica de células gliais com poucas horas de PS.

OBJETIVOS

Primários

Estudar o impacto da privação de sono no encéfalo de ratos.

Secundários

Avaliar as alterações motoras nos animais em privação de sono.

Avaliar as alterações cognitivas nos animais em privação de sono.

MÉTODOS

Desenho Experimental

Para realização do estudo, foram utilizados um total de 20 ratos (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, machos, com idade de 3 meses. Os mesmos foram disponibilizados e mantidos no biotério do campus paraíso do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Todos os experimentos foram conduzidos em conformidade com as Normas de Segurança estabelecidas pelo Comitê de Ética para Uso de Animais do CEUA-UNIFESO, sob licença de número 517/20.

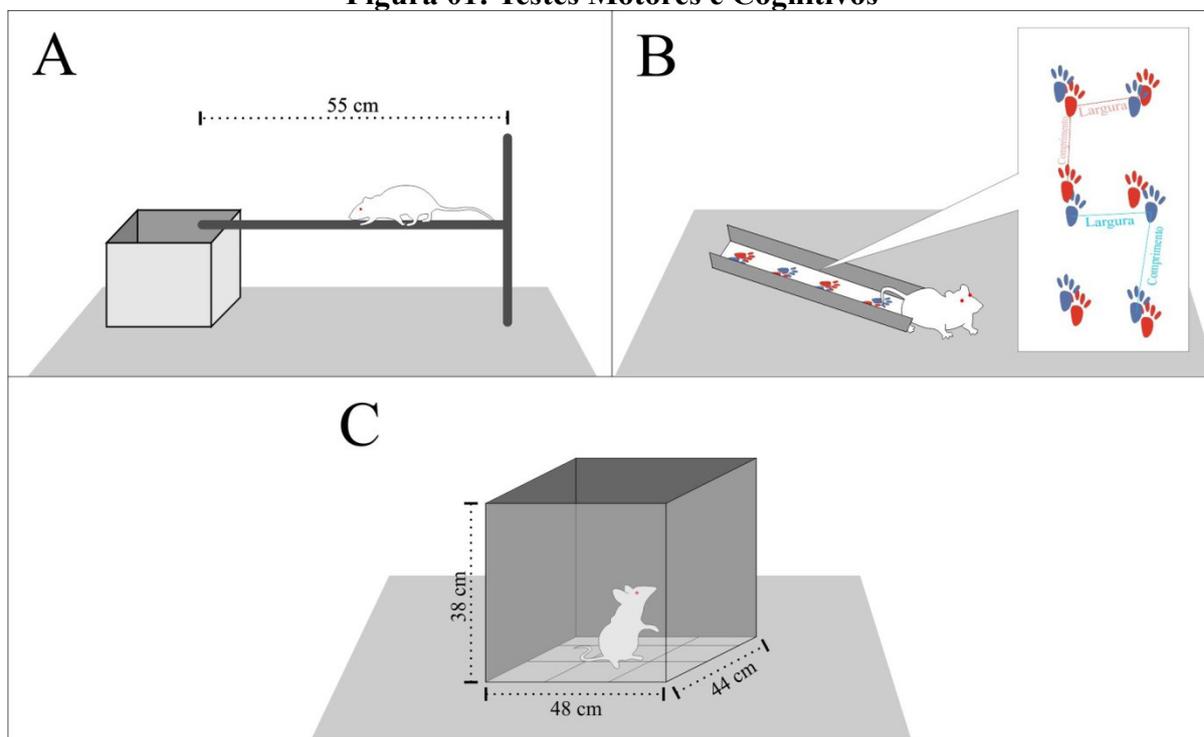
Os ratos foram divididos em dois grupos, sendo eles: i) animais sem privação de sono (controle estressado - n=12), ii) animais em privação de sono (PS - n=8). Os animais foram mantidos em grupos, respeitando as normas de lotação máxima/gaiola de 3 animais, sob um ciclo claro/escuro de 12 h/12h a 21 °C, com comida e água *ad libitum*. Os animais passaram inicialmente por um período de adequação, para posterior realização semanal de testes comportamentais. Os animais foram semanalmente pesados para avaliação futura. Os dados obtidos foram normalizados e comparada a performance entre os grupos no período pré e pós privação de sono.

Ao término da experimentação, foi realizada eutanásia por inalação de isoflurano e administração de composto de xilazina e cetamina, sendo os encéfalos extraídos e fixado em parafor-

maldeído 4%, para posterior avaliação.

Testes Comportamentais

Figura 01: Testes Motores e Cognitivos



(A) Teste de Equilíbrio (*Balance Beam Test*). O animal é posicionado em uma haste elevada, e incentivado a cruzá-la em direção à sua caixa. Indicativo de seu equilíbrio. (B) Teste de Impressão das Patas (*Footprint Test*). Os animais são colocados para caminhar com as patas pintadas sobre uma trilha de papel em um corredor de acrílico. Duas medidas são avaliadas: largura da base e comprimento da passada. Utilizado como preditor de motricidade através da marcha. (C) Teste de Campo Aberto (*Open Field Test*). Os animais são colocados no centro de uma caixa de madeira, e é observado seu comportamento durante 5 minutos. Utilizado para avaliação majoritariamente comportamental. Fonte: O Autor.

Teste de Equilíbrio (*Balance Beam Test*)

O *Balance Beam Test* é comumente utilizado com objetivo de avaliar a coordenação motora e equilíbrio. Foi inicialmente projetado para aferir déficits motores em ratos idosos, entretanto, teve seu uso ampliado para avaliação da função motora de animais jovens¹¹. O teste foi conduzido utilizando uma única haste cilíndrica, posicionada paralelamente à superfície, com um total de 3 tentativas por animal (Figura 1.A). Os materiais utilizados compreenderam: haste de madeira (8 mm de diâmetro, altura 55 cm); cronômetro; a fim de registrar o teste para análises a posteriori, foi utilizada uma filmadora D-Link DCS-8000LH.

No experimento, o animal foi posicionado em uma marcação que indicava o início da haste, voltado em direção ao outro extremo da mesma, sendo o tempo cronometrado imediatamente após o posicionamento do animal ser posicionado. Os parâmetros avaliados incluíram o tempo necessário para os ratos percorrerem a haste, bem como o número de quedas de cada rato durante o percurso, sem exceder o número de tentativas^{11,12}.

Teste de Impressão das Patas (Footprint Test)

O *Footprint Test* avalia a motricidade do animal através da avaliação da marcha. O experimento é iniciado com o pincelamento das patas de cada animal com tinta azul (patas posteriores) e vermelha (patas anteriores), os mesmos foram colocados para caminhar em um corredor de acrílico de 60 cm de comprimento, 5 cm de largura e 6,5 cm de altura, sobre uma trilha de papel¹².

Para realizar a análise das pegadas, primeiramente foram feitas as medições do centro plantar de cada pegada. Foi traçada uma linha vertical em direção ao calcanhar, na pata dianteira, esta linha foi traçada no ponto médio entre os 2º e 3º dedos centrais até o calcanhar, na pata traseira, esta linha será traçada do dedo médio até o calcanhar. Posteriormente, uma linha reta horizontal foi traçada através da pata, imediatamente abaixo do dedo mais lateral em ambas as patas dianteiras e traseiras. O ponto de interseção entre as linhas horizontal e vertical foi denominado centro da pegada.

Para realizar as medições da passada serão avaliadas: (1) Comprimento da passada: distância entre o centro da pegada da pata dianteira e o centro da pegada da pata traseira do mesmo lado do corpo. (2) Largura da base: distância lateral entre as patas dianteiras ou traseiras ao longo do ciclo de um passo (Figura 1.B).

Teste de Campo Aberto (*Open Field Test*)

O *Open Field Test* foi concebido inicialmente para ponderar o comportamento emocional de ratos¹³, tendo seu uso expandido para avaliação de funções motoras e comportamentais. Neste teste, os animais são colocados no centro de uma caixa de madeira, sendo observado seu comportamento. Após serem inseridos em um ambiente desconhecido, os ratos apresentam uma tendência de se moverem próximos às paredes, comportamento este chamado de tigmotaxia¹⁵. Neste sentido, dados como a locomoção aumentada podem indicar um efeito estimulante, enquanto que a diminuição da locomoção pode indicar o aumento do comportamento depressivo do animal^{13,14}. Outrossim, dados como a quantidade de defecações aumentada, são preditoras de incremento nos estímulos simpáticos¹³.

Os materiais utilizados foram: Caixa de madeira (38 x 48 x 44 cm com fundo dividido em 9 quadrados de 12,6 x 16 cm); etanol 70%; lâmpada vermelha de 60 watts; filmadora D-Link DCS-8000LH.

Neste teste, os animais foram colocados no centro de uma caixa de madeira (38 x 48 x 44 cm com fundo dividido em 9 seções de 12,6 x 16 cm), em uma sala silenciosa e iluminada por uma lâmpada vermelha de 60 watts, permitindo sua exploração por um período de 5 minutos, sendo repetido 3 vezes com cada animal (Figura 1.C). Os parâmetros avaliados nas filmagens foram: número de vezes que o animal foi ao centro; Número de vezes que o animal defecou; e o número de cruzamento das linhas.

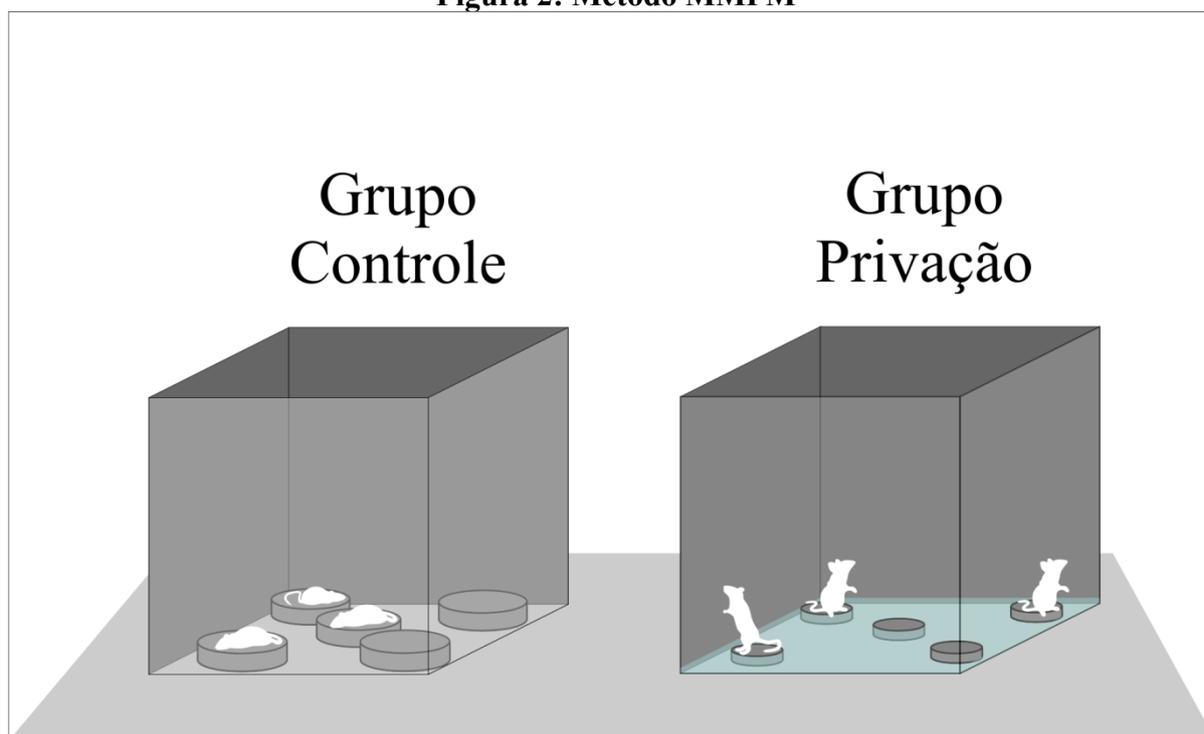
Privação de Sono

O protocolo estabelecido para privação de sono utilizou o método MPPM (*Multiply Modified Multiple Platform Method*), no qual os animais do grupo privação foram inseridos em gaiolas com 5 plataformas de mármore (6,5 cm de diâmetro), cercadas por uma lâmina de 1 cm de água (Figura 2). Sendo a distância entre as plataformas adequada para permitir a movimentação dos

animais dentro da gaiola¹⁶. Entretanto, quando os ratos atingiam a fase paradoxal do sono, despertavam ao contato de suas faces com a água, resultante da atonia muscular, ocorrendo fragmentação do sono. O grupo controle foi mantido em suas gaiolas na mesma sala, o qual cunhamos o termo controle estressado (CTL-ES).

Após serem submetidos ao regime de privação de sono durante período de 72h, foram realizados os testes comportamentais nos quais os animais foram semanalmente adequados, acrescidos do *Open Field Test*, com intuito de avaliar o comportamento e função motora nos períodos pré e pós privação.

Figura 2: Método MPM



No protocolo de privação de sono, os animais tanto do grupo CTL-ES, quanto do grupo PS, foram colocados em caixas com plataformas de mármore. Entretanto, a caixa dos ratos que seriam privados, estava preenchida com uma lâmina de 1cm de água, impedindo e fragmentando o sono dos animais. Fonte: O Autor.

Análise Estatística

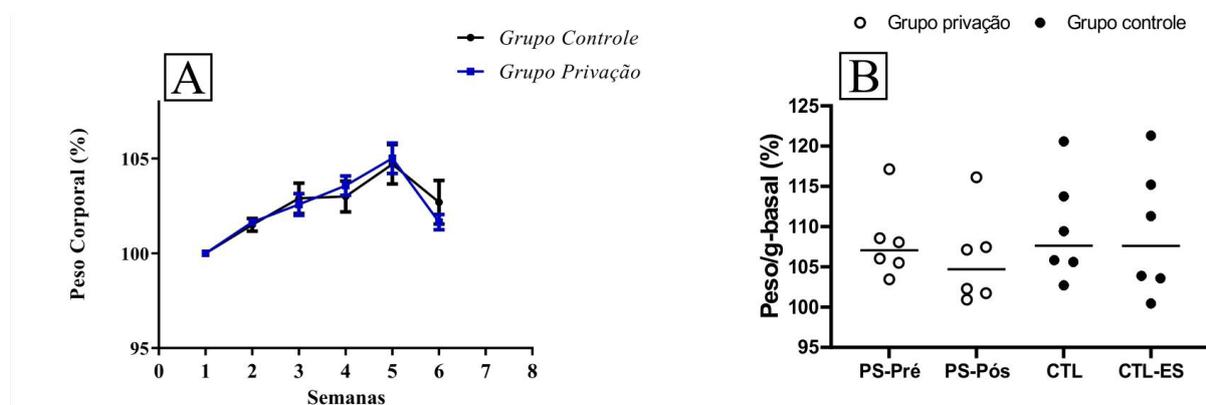
Os dados foram expressos como mean±SEM e analisadas com o *Prism 9 software package* (*GraphPad Software*). Para todos os conjuntos de dados, hipóteses de normalidade e homocedasticidade foram alcançadas, validando a aplicação do *Student t-test* ou *one way ANOVA*, seguido pelo pós-teste de Tukey (*Tukey post-hoc para comparações múltiplas*). As diferenças foram consideradas significativas com um valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

O peso dos animais foi acompanhado ao longo dos meses, durante os períodos de adequação e experimentação, em ambos os grupos CTL-ES (n=12) e PS (n=8). A análise pré e pós privação entre os grupos PS-Pós e CTL-ES revelou uma aparente perda de peso em ambos os grupos após a privação (Figura 3A). Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

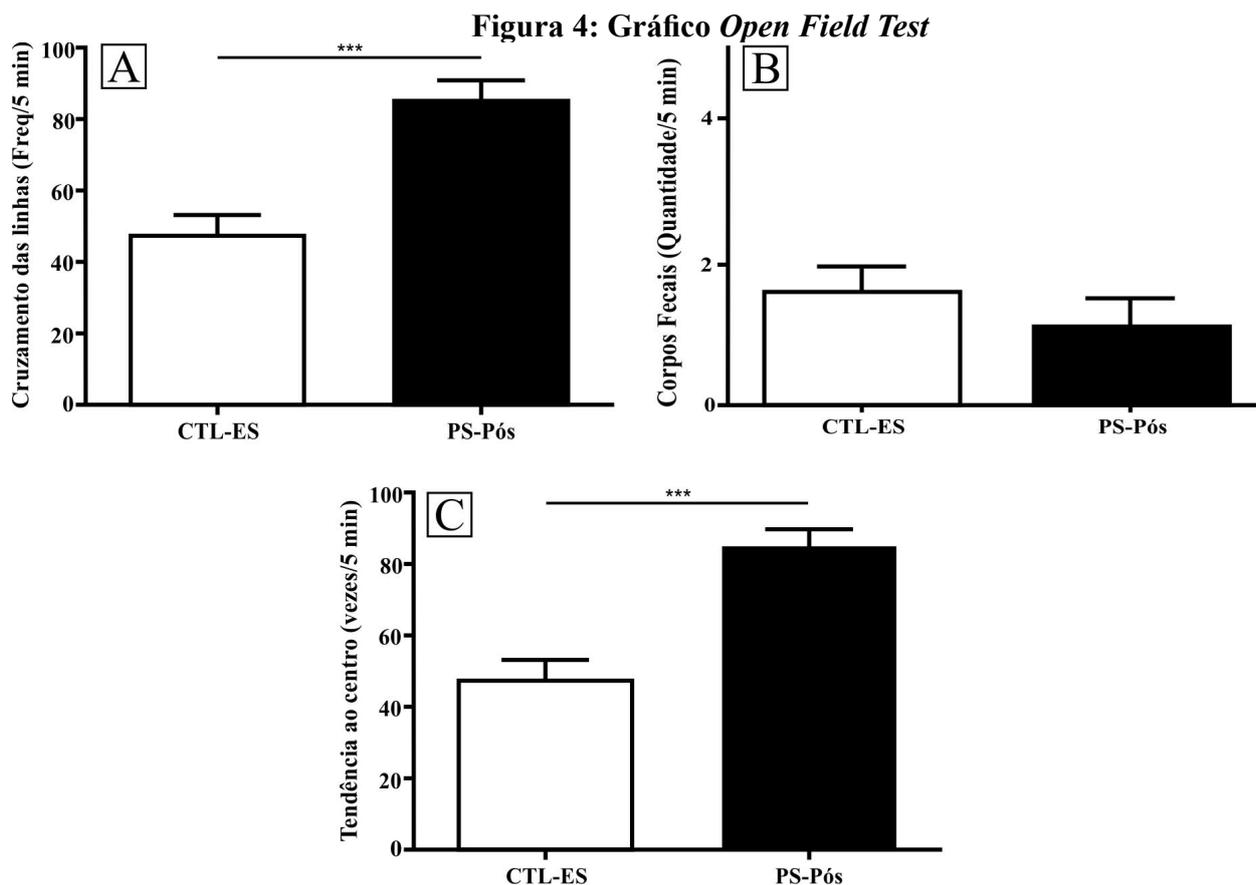
Além disso, ao comparar a perda de peso entre os grupos PS-Pós e CTL-ES, observamos que não houve diferença significativa (Figura 3B).

Figura 3: Gráfico Peso Corporal



(A) Proporção inicial do peso dos animais ao longo das semanas de testes. (B) Peso dos animais antes e após privação de sono. O peso basal foi medido em ratos não submetidos a nenhum tipo de intervenção, e considerado como 100%. O peso medido nas outras etapas é uma proporção do peso inicial. Símbolos abertos representam o grupo e símbolos fechados ao grupo controle.

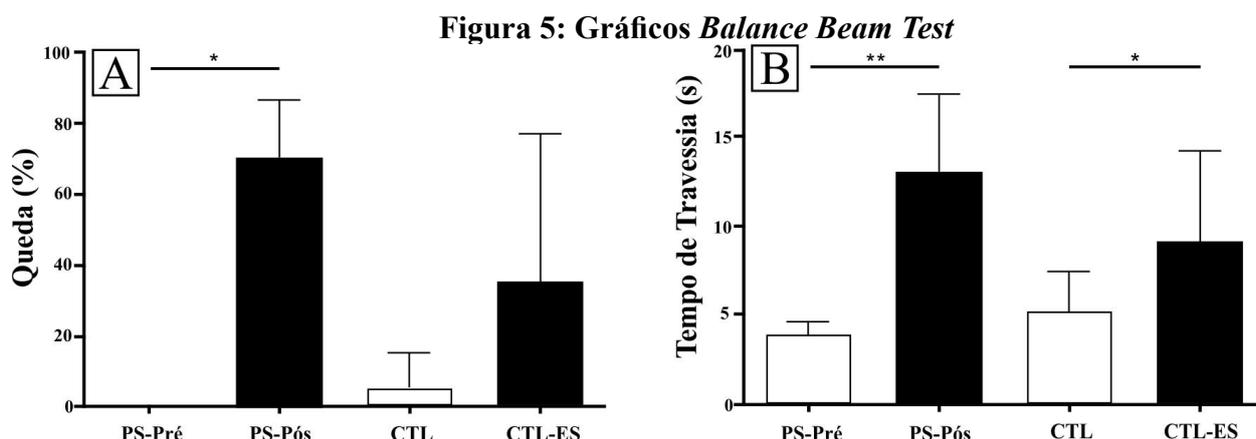
A fim de verificar o efeito da privação sobre o comportamento animal, nós realizamos o teste de campo aberto (*Open Field Test*) e analisamos a distância percorrida e a tendência ao centro da câmara. A distância percorrida pelos animais foi avaliada com base na frequência de cruzamentos das linhas, enquanto a tendência ao centro da caixa e as defecações foram quantificadas por meio do registro de imagem. O comparativo entre os grupos CTL-ES e PS-Pós revelou que os animais privados de sono (72 horas) percorreram maior distância do que o grupo que não privado (Figura 4A). Ademais, os ratos do grupo PS-Pós percorreram pela caixa como um todo e se apresentaram com maior frequência no centro da caixa quando comparado ao grupo controle (CTL-ES). Entretanto, não foi possível observar diferença estatística entre os grupos quanto ao número de defecações.



(A) Efeitos da privação de sono no comportamento de ratos submetidos ao MMPM. Observou-se maior atividade motora relacionada à distância percorrida por animais privados de sono, em comparação com os animais do grupo CTL-ES ($p < 0.05$). (B) Nota-se maior tendência aos animais não privados defecarem durante a exploração da caixa, do que os animais privados. (C) Constatou-se maior predisposição aos animais privados perderem a característica de tigmotaxia, com mais idas ao centro da caixa, quando comparados aos animais do grupo CTL-ES ($p < 0.05$). Fonte: O Autor.

A análise do *Balance Beam Test* se fundamentou na avaliação do tempo de travessia entre os dois pontos marcados na haste, e na ocorrência de quedas durante o experimento. Os resultados obtidos por meio deste teste permitiram avaliar a coordenação motora e o equilíbrio dos animais de ambos os grupos privados e não privados de sono. Após obtenção dos dados, foi realizada comparação em os períodos pré e pós privação em cada grupo individualmente, e depois comparados entre eles. Assim, foi possível observar que a privação afetou o equilíbrio e a coordenação motora dos animais privados de sono. Os animais do grupo PS-Pós apresentaram maior número (%) de quedas ao percorrer a barra horizontal quando comparado ao grupo PS-Pré. Em relação aos grupos CTL-Pré e CTL-ES, nenhuma diferença significativa foi encontrada (Figura 5A). Por fim, nossas análises não revelaram diferença significativa entre os Grupos PS-Pós e CTL-ES. Além da privação aumentar o percentual de queda no grupo privado de sono (PS-Pós), observamos também que o tempo de travessia aumentou de modo significativo ao comparar com os tempos obtidos antes da privação de sono. Entretanto, este comportamento não foi exclusivo dos animais privados, uma vez que o grupo CTL-ES se comportou de modo similar. Ao comparar os tempos do grupo PS-Pós e CTL-ES, nenhuma diferença estatística foi observada. Apesar disso, o tempo de travessia foi aparentemente maior nos animais privados de sono (PS-Pós) do que no grupo controle (CTL-ES)

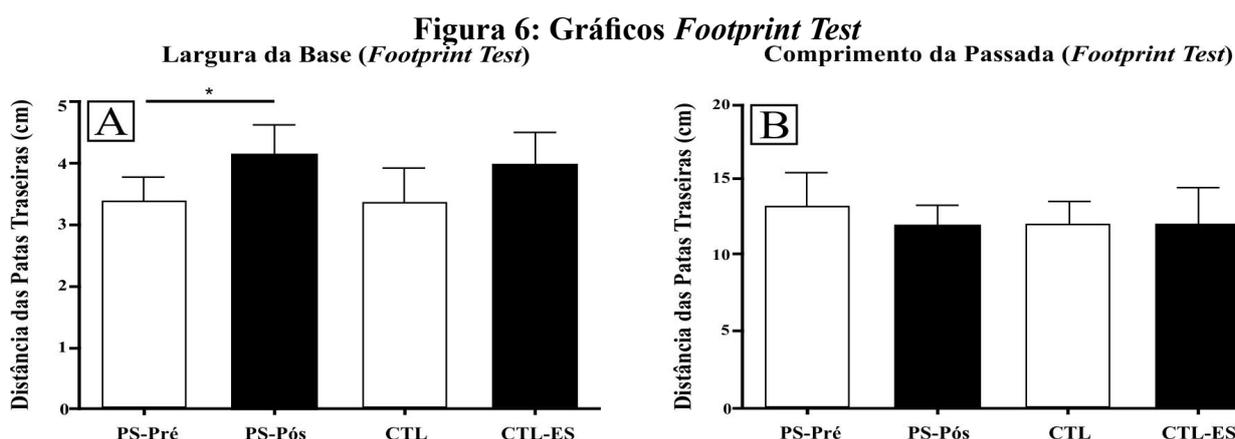
(Figura 5B).



(A) Observa-se a relação do percentual de quedas entre os dois grupos de animais, no período pré e pós privação. Os resultados apresentados no gráfico revelam aumento aparente no percentual de queda dos dois grupos no período pós-privação, entretanto sendo estatisticamente significativo apenas no grupo PS ($p < 0.05$). (B) Verifica-se o tempo de travessia em relação com os diferentes grupos. Nota-se que ambos os grupos apresentaram aumento com correlação estatística no tempo de travessia da haste no período pós-privação ($p < 0.05$), sendo mais expressivo no grupo PS.

Fonte: O Autor.

Os dados obtidos no *Footprint Test* consistiram na largura da base, e comprimento da passada traseira dos animais de ambos os grupos. As variáveis foram avaliadas nos períodos pré e pós privação no grupo PS e CTL-ES, e comparadas entre os mesmos. Em relação a largura da base, houve significância estatística apenas entre os períodos pré e pós no grupo PS (Figura 6A), não havendo relevância quando observado os mesmos períodos no grupo CTL-ES. No que se refere ao comprimento da passada, não houve relevância estatística entre os períodos pré e pós privação, nem quando comparados os dois grupos PS-Pós e CTL-ES (Figura 6B).



(A) Observa-se a distância em centímetros da largura da base, entre os dois grupos de animais, no período pré e pós privação. Demonstrando aumento aparente no período pós privação em ambos os grupos, mas com significância estatística apenas no grupo PS ($p < 0.05$). (B) Expõe o comprimento das passadas nos grupos CTL-ES e PS. Não houve resultado estatisticamente significativo. Fonte: O Autor.

DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, o conhecimento a respeito dos efeitos deletérios da privação de sono tem feito a medicina olhar para os indivíduos por meio de um novo prisma. Como dito anteriormente, a privação de sono gera alterações cognitivas e motoras que, em geral, são transitórias¹⁰.

No entanto, mesmo as transitórias podem ter repercussões importantes, vide o número crescente de acidentes de trânsito causados por sonolência diurna⁵. No entanto, a relação tempo de privação e o nível de alteração, bem como os mecanismos envolvidos, ainda carecem de mais estudos.

Os resultados obtidos em nosso estudo sugerem que a privação de sono por um período de 72 horas é suficiente para gerar alterações motoras. Neste sentido, nossos dados coadunam com estudos anteriores, os quais mostraram que a privação de sono interfere negativamente no equilíbrio e na coordenação motora. Os dados obtidos por meio do teste de impressão das patas (*footprint test*) nos permitiu constatar que a privação de sono induz uma disbasia caracterizada principalmente pelo aumento da distância entre as patas traseiras. Este aumento da base demonstra certo déficit de equilíbrio tanto em roedores como em humanos. Este achado foi confirmado pelas análises obtidas pelo teste da haste horizontal (*Balance beam test*), o qual revelou um aumento significativo percentual de quedas nos animais submetidos a privação de sono. Adicionalmente, a privação aumentou o tempo de travessia pela haste, o que pode estar associado à coordenação motora. As alterações motoras verificadas no presente estudo estão em consonância com os resultados encontrados na literatura²¹.

Deste modo, os resultados encontrados no *Balance Test*, com maior índice de quedas, e maior latência em cruzar a haste, quando associados ao aumento da largura na base dos animais, observada no *Footprint Test*, indica como uma possível hipótese em relação a ocorrência de ataxia no processo da marcha após a privação aguda de sono. Estando em conformidade com os resultados de Umemura²², que relatou que um grupo de pacientes em privação aguda de sono apresentaram pior desempenho no teste sensorio-motor da marcha. Vale ressaltar, no entanto, que a privação de sono por um período de 72 horas não foi capaz de alterar o comprimento da passada.

A fim de entender se a privação de sono seria capaz de alterar o peso corporal dos animais, os mesmos foram pesados periodicamente, inclusive no início e imediatamente após o experimento. De acordo com resultados obtidos por Wang e colaboradores¹⁵, onde adultos em privação calórica e privação de sono apresentaram similar perda de peso quando comparados ao grupo exclusivamente em restrição calórica, nossos dados mostraram que ambos os grupos do inclusive o controle, apresentaram redução de peso após a experimentação. Tanto o grupo privado quanto o controle perderam peso, mas não houve diferença significativa entre os grupos PS-Pós e CTL-ES. Estes achados podem ser explicados com possível aumento do gasto energético, porém não foi possível atribuir esta perda a privação de sono, uma vez que os animais do grupo controle também apresentaram perda de peso similar (Figura 3). Em concordância com os resultados de Everson^{17,18}, que expressaram que apesar de maior influxo calórico, os estados de privação de sono promovem um balanço energético negativo, decorrente de um estado de hipercatabolismo, tendo como produto final a desnutrição, e déficits anabólicos.

Nos resultados obtidos no *Open Field Test*, observa-se que os dados demonstraram aumento da locomoção total e maior tendência ao centro da caixa, indicando possível efeito estimulante, e redução do comportamento de tigmotaxia dos animais privados. Estando em confluência com resultados obtidos por Suchecki¹⁹, que demonstrou que o grupo de animais privados de sono apresentou menor comportamento ansioso, associado a menores níveis de corticotrofina e corticostero-

na plasmática. Estando também em conformidade com Pokk²⁰, onde a privação de sono promoveu aumento da atividade motora, através do aumento do comportamento exploratório. Além disso, de acordo com Valvassori e colaboradores²¹, a maior tendência ao centro (traduzido pelo número de visitas ao centro) apresentada pelo grupo privado de sono sugere uma exposição maior a riscos destes animais, bem como possível procura por novidades.

Outrossim, o fato dos resultados relativos ao número de defecações não demonstrarem diferença significativa, pode transcorrer da falta de adequação prévia dos animais com a caixa, sendo este um fator estressante para ambos os grupos. De acordo com Hall¹³, em situações de estresse, estímulos do sistema simpático alcançam segmentos nervosos sacrais, promovendo esvaziamento colônico e vesical. Quando os animais são colocados em um ambiente estranho, o número de defecações reduz à medida que este é exposto ao novo ambiente.

CONCLUSÕES

A privação aguda de sono foi capaz de promover alterações motoras significativas, principalmente no contexto da marcha, explicitada pelo percentual de quedas elevado e aumento do tempo de travessia durante o *Balance Beam Test*, e alargamento da base evidenciado pelo *Footprint Test*. Em relação às alterações comportamentais, o teste de campo aberto (*Open Field Test*) evidenciou que a privação de sono no protocolo descrito promoveu aumento da atividade motora, através de um efeito estimulante, bem como a desinibição e perda da tendência à tigmotaxia ao explorar a caixa, expondo uma possível ansiólise nos cenários de privação aguda de sono. Ademais, observou-se uma tendência a diminuição do peso corporal dos animais no período pós privação, propondo a ocorrência de hipercatabolismo por parte desses animais.

Desta forma, os dados observados neste estudo sugerem que a privação de sono é capaz de causar disfunções cognitivas e motoras em ratos submetidos ao MMPM. Adicionalmente, os resultados encontrados revelaram alterações estatisticamente significativas no contexto do cruzamento das linhas e tendência ao centro no *Open Field*, tempo de travessia e percentual de queda no *Balance Beam Test*, e distância das patas traseiras ao *Footprint Test*. Assim, os resultados sugerem para um possível aumento da ansiedade e exposição a riscos causada pela privação.

Entretanto, estes dados necessitam de maior investigação, a fim de avaliar outros parâmetros e confirmar os resultados observados neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev.* outubro de 2006;213(1):48–65.
2. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology.* janeiro de 2007;28(1):12–8.
3. He J, Hsuchou H, He Y, Kastin AJ, Wang Y, Pan W. Sleep Restriction Impairs Blood-Brain Barrier Function. *Journal of Neuroscience.* 29 de outubro de 2014;34(44):14697–706.
4. Bellesi M, de Vivo L, Chini M, Gilli F, Tononi G, Cirelli C. Sleep Loss Promotes Astrocytic Phagocytosis and Microglial Activation in Mouse Cerebral Cortex. *J Neurosci.* 24 de maio de

- 2017;37(21):5263–73.
5. Chattu V, Manzar Md, Kumary S, Burman D, Spence D, Pandi-Perumal S. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare*. 20 de dezembro de 2018;7(1):1.
 6. Stranges S, Tigbe W, Gómez-Olivé FX, Thorogood M, Kandala NB. Sleep Problems: An Emerging Global Epidemic? Findings From the INDEPTH WHO-SAGE Study Among More Than 40,000 Older Adults From 8 Countries Across Africa and Asia. *Sleep*. agosto de 2012;35(8):1173–81.
 7. Prince TM, Abel T. The impact of sleep loss on hippocampal function. *Learn Mem*. outubro de 2013;20(10):558–69.
 8. Hurtado-Alvarado G, Pavón L, Castillo-García SA, Hernández ME, Domínguez-Salazar E, Velázquez-Moctezuma J, et al. Sleep Loss as a Factor to Induce Cellular and Molecular Inflammatory Variations. *Clinical and Developmental Immunology*. outubro de 2013;2013:1–14.
 9. Wisor JP, Schmidt MA, Clegern WC. Evidence for Neuroinflammatory and Microglial Changes in the Cerebral Response to Sleep Loss. *Sleep*. março de 2011;34(3):261–72.
 10. Durmer JS. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *SEMINARS IN NEUROLOGY*. 2005;25(1):13.
 11. Brooks SP, Dunnett SB. Tests to assess motor phenotype in mice: a user’s guide. *Nat Rev Neurosci*. julho de 2009;10(7):519–29.
 12. Brooks SP, Trueman RC, Dunnett SB. Assessment of Motor Coordination and Balance in Mice Using the Rotarod, Elevated Bridge, and Footprint Tests. Em: Auwerx J, Brown SD, Justice M, Moore DD, Ackerman SL, Nadeau J, organizadores. *Current Protocols in Mouse Biology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2012 [citado 28 de novembro de 2022]. p. mo110165. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470942390.mo110165>
 13. Hall, C. S. Emotional behavior in the rat: Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 1934, 18, 385-403
 14. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*. fevereiro de 2003;463(1–3):3–33.
 15. Wang X, Sparks JR, Bowyer KP, Youngstedt SD. Influence of sleep restriction on weight loss outcomes associated with caloric restriction. *Sleep* [Internet]. 1º de maio de 2018 [citado 10 de dezembro de 2022];41(5). Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy027/4846324>
 16. Patti CL, Zanin KA, Sanday L, Kameda SR, Fernandes-Santos L, Fernandes HA, et al. Effects of Sleep Deprivation on Memory in Mice: Role of State-Dependent Learning. 2010;33(12).
 17. Everson CA, Wehr TA. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. fevereiro de 1993;264(2):R376–87.
 18. Everson CA. Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behavioural*

- Brain Research. julho de 1995;69(1-2):43-54.
19. Suchecki D, Tiba PA, Tufik S. Hormonal and Behavioural Responses of Paradoxical Sleep-Deprived Rats to the Elevated Plus Maze: Hormone and behavioural responses of PS-deprived rats. *Journal of Neuroendocrinology*. julho de 2002;14(7):549-54.
 20. Pokk P, Väli M. Small platform stress increases exploratory activity of mice in staircase test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. outubro de 2001;25(7):1435-44.
 21. Valvassori SS, Varela RB, Quevedo J. Chapter 38 - Animal Models of Mood Disorders: Focus on Bipolar Disorder and Depression. In: Conn PM. *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2017
 22. Umemura GS, Pinho JP, Duysens J, Krebs HI, Forner-Cordero A. Sleep deprivation affects gait control. *Sci Rep*. outubro de 2021;11(1):21104.

PSICOSE NA DOENÇA DE ALZHEIMER E SEUS IMPACTOS BIOPSISSOCIAIS

PSYCHOSIS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS BIOPSYCHOSOCIAL IMPACTS

Thiago P Fonseca¹, Mário Castro²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

²Professor Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa atrelada à senilidade, sendo a principal causa de demência. A doença leva a uma dependência de terceiros para a realização de tarefas do dia-a-dia. Quando acompanhada de psicose, o declínio cognitivo é ainda mais acelerado, sendo o prognóstico da DA agravado, aumentando a precocidade da dependência dos doentes. **Objetivos:** Avaliar o impacto da DA e de suas manifestações psicóticas no paciente e em seu ambiente familiar. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura utilizando os descritores “Alzheimer’s disease” AND “psicoses” nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS. Foram selecionados 40 artigos. **Resultados:** Foi verificado o quão importante é, para a qualidade de vida do enfermo e do cuidador, um apoio e acompanhamento multidisciplinar. **Conclusão:** A maioria dos cuidadores não são profissionais, saem do próprio núcleo familiar do enfermo e não estão preparados para as responsabilidades e para a carga de estresse físico, emocional e social imposta, sendo indicado o apoio de grupos de conversas, já que a DA está cada vez mais presente na sociedade.

Descritores: Psicose; doença de alzheimer; cuidadores; demência; senilidade.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer’s disease (AD) is a neurodegenerative disease linked to senility. It is the main cause of dementia. AD leads to a dependence on third parties (caregivers) for daily tasks. When accompanied by psychosis, its prognosis is worse. In this situation, the cognitive decline is even more accelerated, increasing the precocity of the dependence of the patients. **Aims:** To assess the impact of Alzheimer’s disease and its psychotic manifestations on patients and their family environment. **Methods:** This is a literature review using the descriptors “Alzheimer’s disease” AND “psychoses” in the SciELO, PubMed, and BVS databases. **Results:** it was verified how important multidisciplinary support and follow-up is for the quality of life of the patient and their caregiver. **Conclusions:** Most caregivers are not professionals. They leave the patient’s own family nucleus and are not prepared for the responsibilities and the intense load of physical, emotional and social stress. To better face such load, groups of conversations can help, since AD cases continue to grow in society.

Keywords: Psychosis; Alzheimer’s disease; caregivers; insanity; senility.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é natural e inevitável, envolvendo uma série de alterações físicas, cognitivas e emocionais. A principal causa de demência é a doença de Alzheimer (DA), estando sua maior incidência relacionada ao envelhecimento. Dessa forma, a prevalência da DA tem aumentado com o aumento da expectativa de vida da população.

A DA é uma doença neurodegenerativa, ou demência progressiva, caracterizada por declínios na memória, cognição e atividades da vida diária, além de uma variedade de sintomas psiquiátricos e distúrbios comportamentais, afetando 37 milhões de pessoas em todo o mundo.¹

Pacientes com DA frequentemente apresentam depressão, apatia, distúrbios do sono, agitação e/ou psicose (com delírios e alucinações). Psicose foi relatada em cerca de 40% dos pacientes com DA, estando presentes delírios em 36% dos casos e alucinações, em 18%. A evolução da DA é descendente (com piora progressiva), e a gravidade costuma ser classificada como: leve, moderada e grave. Durante essas fases, há uma perda progressiva da autonomia do paciente, seguida por uma necessidade crescente de cuidados e supervisão de terceiros.¹

Possuir cuidadores comprometidos e treinados é um determinante social crítico para a saúde da pessoa com doença de Alzheimer. O cuidador auxilia em tarefas vitais para proporcionar uma boa qualidade de vida e melhorar a saúde da pessoa com a doença. Porém, essas funções podem impactá-lo emocionalmente, fisicamente e financeiramente, contribuindo para resultados adversos em sua saúde mental e física.

OBJETIVOS

Primário:

Avaliar, por meio de uma revisão literária, o impacto da doença de Alzheimer e de suas manifestações psicóticas no paciente e em seu ambiente familiar.

Secundários:

- Descrever as manifestações psicóticas presentes na doença de Alzheimer;
- Discutir a contribuição dos quadros psicóticos para o declínio das funções cognitivas nos pacientes acometidos por doença de Alzheimer.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando os descritores “Alzheimer’s disease” AND “psicoses” nas bases de dados SciELO, PubMed e BVS. Foram selecionados 40 artigos entre 1.258 inicialmente identificados. Os idiomas admitidos foram inglês, português e espanhol. O critério de inclusão foi a relação dos artigos com a proposta da temática abordada, qual seja psicose associada com a doença de Alzheimer, sendo restrita a artigos publicados no século XXI. Foram excluídos artigos em outros idiomas e aqueles que tratavam de psicoses sem relação com a

doença de Alzheimer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e História da Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa com curso médio de 8 a 10 anos. O tipo mais comum é a DA esporádica (> 95% dos casos), que tem idade média de início de 80 anos, embora a fase clinicamente sintomática da doença seja precedida por uma fase prodrômica e pré-clínica de mais de 20 anos. Comorbidades como esclerose hipocampal e doença cerebrovascular são comuns nessa faixa etária, o que dificulta o diagnóstico correto e o manejo apropriado. Além da forma esporádica da doença, uma pequena proporção de pacientes (<1%) apresenta DA de início precoce, herdada de forma autossômica dominante, com idade média de início de aproximadamente 45 anos. Nesse subgrupo, ocorrem mutações nos genes da proteína precursora do amiloide, a presenilina 1 e 2, cujos produtos são importantes na síntese do β -amilóide.

O nome oficial da doença de Alzheimer é derivado do médico alemão Alois Alzheimer, que foi o primeiro a descrever a doença, em 1906. Ele estudou e publicou o caso da Sra. Auguste Deter, sua paciente, que era uma mulher saudável que desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, iniciado aos 51 anos de idade, acompanhada de desorientação e distúrbio de linguagem (com dificuldade para compreender e se expressar), o que dificultou sua independência. O Dr. Alzheimer examinou seu cérebro após o falecimento, aos 55 anos, descrevendo as alterações que hoje são conhecidas como características da doença.²

Fisiopatologia

A DA afeta grande área do córtex cerebral e do hipocampo. As anormalidades geralmente são primeiramente detectadas no tecido cerebral ao redor dos lobos temporal e frontal. Depois, progridem lentamente para outras áreas do neocórtex. Do ponto de vista histopatológico, além da agregação de microtúbulos de proteína *tau* em emaranhados neurofibrilares, a DA também está associada ao acúmulo de placas β -amiloides (β A) no espaço extracelular e nas paredes dos vasos, nas suas formas insolúveis. A principal razão para o acúmulo dessas proteínas é a falha na depuração do peptídeo β A no interstício cerebral, com perda simultânea de sinapses, morte de neurônios e redução de neurotransmissores.³

Fatores de risco para DA

Evidências acumuladas sugerem que pode haver fatores de risco modificáveis para a ocorrência da DA, como inatividade física e mental, baixa escolaridade, depressão, tipo de dieta, tabagismo, diabetes *mellitus* e obesidade. Em termos de fatores de risco não modificáveis, polimorfismo do gene APOE4 é o principal fator de risco genético para a DA esporádica. Sabe-se que a apoE interfere na depuração de β A no cérebro e também é processada em fragmentos neurotóxicos. O acúmulo de β A e proteína *tau* pode atuar em paralelo, exacerbando os efeitos deletérios no cérebro. Outros genes têm sido identificados como fatores de risco para a doença, como os envolvidos nas respostas imune e inflamatória, bem como no metabolismo do colesterol e lipídios.³

Características clínicas da DA

Normalmente, os sintomas iniciais da DA são confundidos com o processo natural de envelhecimento. Essa confusão muitas vezes atrasa a busca por orientação profissional, não sendo incomum que a doença seja diagnosticada tardiamente. As famílias dos pacientes supostamente acometidos são orientadas a procurar profissionais e/ou instituições médicas profissionais para o diagnóstico precoce uma vez que surjam os primeiros sintomas, o que favorece a evolução e o prognóstico da doença.⁴

A DA é uma doença progressiva e variável, mesmo levando em consideração possíveis diferenças individuais. Seus estágios degenerativos podem ser caracterizados como leve, moderado e grave.⁵

A fase leve dura de dois a três anos, sendo caracterizada por sintomas vagos e difusos, com perda ocasional de memória e grande dificuldade de aprender coisas novas.⁵

No estágio intermediário, que tem duração de 2 a 10 anos, ocorre progressivamente afasia (alteração ou perda da capacidade de falar ou compreender a linguagem falada e/ou escrita), agnosia (dificuldade em reconhecer objetos e pessoas, além de expressar ideias e palavras), apraxia (incapacidade de realizar movimentos voluntários coordenados, previamente aprendidos, apesar da preservação da função muscular e sensorial) e anomia (dificuldade em nomear objetos). Também podem ocorrer sintomas extrapiramidais, tais como alterações posturais, aumento do tônus muscular, distúrbios da marcha e desequilíbrio.⁵

Ao final do período de oito a doze anos de doença, todas as funções cerebrais estão bastante afetadas, com a presença de sintomas psicóticos, alterações comportamentais, mudanças dramáticas no ciclo sono-vigília, irritabilidade, agressividade, incapacidade de andar, falar e realizar cuidados pessoais.⁵

A DA é uma doença progressiva irreversível, com deterioração progressiva da memória e das atividades da vida diária (AVDs), podendo também apresentar sinais e sintomas neurológicos macroscópicos, como hemiplegia espástica, rigidez acentuada e deterioração física em ritmo alarmantemente rápido, mesmo que o apetite seja preservado.⁵

Em fases avançadas da DA, a condição é caracterizada pelo comprometimento das funções cognitivas superiores, caracterizado por alterações comportamentais e de personalidade, que interferem na capacidade do indivíduo de realizar atividades diárias. Finalmente, nos estágios finais da doença, o paciente se torna apático, apresentando sua função motora totalmente prejudicada. Por outro lado, sintomas alucinatorios típicos da esquizofrenia, como ouvir várias vozes conversando umas com as outras ou fazendo comentários sobre as ações da pessoa, são extremamente raros na AD.^{4,6}

Demência e DA

Segundo a *Alzheimer's Association* (2018), aproximadamente 60% a 80% dos casos de demência são do tipo Alzheimer.⁷

Relacionado a isso, mais de 80% dos pacientes desenvolvem sintomas neuropsiquiátricos durante o curso da doença, que podem ser divididos em três categorias: síndromes psicóticas (presença de delírios e alucinações); síndromes afetivas (ansiedade, agitação, depressão e

irritabilidade); e síndromes comportamentais (euforia, desinibição, comportamento motor anormal e apatia, ou seja, diminuição da interação social, interesse, motivação e resposta emocional). Esses sintomas neuropsiquiátricos interferem gravemente na autonomia do paciente, resultando em alta carga de trabalho físico, econômica e emocional dos familiares, levando à institucionalização precoce do paciente.^{3,8}

Digno de nota, cabe assinalar que o termo “sintomas comportamentais e psicológicos de demência (BPSD)” refere-se a um grupo heterogêneo de respostas psicológicas, psiquiátricas e comportamentais anormais que ocorrem nos pacientes com demência.

Doença de Alzheimer e psicose (DA+P)

Os sintomas psicóticos têm sido associados à DA desde o primeiro caso relatado por Alois Alzheimer, que classificou a doença como uma “psicose pré-senil”. Entre 1985 e 1987, estudos relataram a associação entre sintomas psicóticos e progressão mais rápida da doença. A psicose é definida pela presença de delírios, identificações delirantes e alucinações. Os delírios estão presentes em cerca de 35% das pessoas e geralmente são simples; sintomas comuns incluem delírios de roubo, perseguição, infidelidade, abandono ou pensar que um parente falecido ainda está vivo; esses sintomas são conhecidos como delírios paranoicos. Outros delírios na DA estão relacionados à identificação incorreta, os chamados “delírios de identificação incorreta”, como pensar que a casa não é a casa de alguém, que um membro da família é outra pessoa, foi copiado ou é um impostor (engano de Capgras), ou ainda que alguém mora na casa (ilusão do conselho fantasma). Sintomas ainda mais comuns incluem não saber explicar o que é televisão, espelho ou imagens fotográficas como pessoas ou objetos reais.^{5,6}

Pacientes com delírios de identificação errônea tiveram resultados piores em testes neuropsicológicos do que pacientes com delírios paranoides. Nesse sentido, tem sido sugerido que a transição de um quadro de delírio paranoide para a identificação incorreta pode representar um sinal clínico de piora do comprometimento cognitivo.

Entre os estudos, a prevalência mediana de alucinações foi de 23%. As alucinações podem envolver qualquer modalidade sensorial, mas as alucinações visuais são as mais comuns, seguidas pelas alucinações auditivas. Alucinações e delírios são altamente comórbidos e as alucinações raramente ocorrem sem delírios.⁶

Além do possível sofrimento pessoal decorrente dos delírios e alucinações, quando presente, a associação DA + P é um marcador de muitos outros desfechos adversos, associados à co-ocorrência de outros distúrbios comportamentais, como agitação e agressividade, além de sintomas depressivos exacerbados. Há também maior sofrimento para as famílias e cuidadores, maior disfunção, maiores taxas de hospitalização, pior saúde geral e maior mortalidade entre os pacientes.⁹

Fatores que podem exacerbar o quadro de DA + P incluem condições médicas agudas (por exemplo, dor, infecção e desidratação), efeitos colaterais ou interações medicamentosas, necessidades não atendidas (por exemplo, medo, falta de sono, tédio) e doenças psiquiátricas, como por exemplo, transtorno bipolar e esquizofrenia.

Há boas evidências de que a psicose do tipo BPSD é desencadeada ou exacerbada quando

os cuidadores estão estressados ou deprimidos. Outros fatores do cuidador que podem exacerbar a psicose incluem estilos de comunicação negativos (por exemplo, raiva, gritos, afeto negativo), estilos de gerenciamento crítico e incompatibilidade entre as expectativas do cuidador e o estágio da doença. O estresse pode ser causado por mudanças na vida diária, competição excessiva ou estímulos mal direcionados, falta de estimulação, desafios físicos e ambientais e demandas que excedem a capacidade funcional do paciente.⁶

Fisiopatologia dos quadros psicóticos

Os delírios parecem estar associados à conectividade e disfunção nas redes frontal e temporal, principalmente no hemisfério direito. Essa patologia do lado direito leva a uma liberação do lobo frontal para a esquerda e a um estado hiperinferencial, que leva a delírios. O acometimento do lobo temporal medial também podem ser importante especialmente quanto à ocorrência de falsas ilusões cognitivas. Delírios de perseguição e delírios de identificação incorreta parecem ter diferentes correlatos neurais.³

Avaliação clínica

A psiquiatria geriátrica difere da psiquiatria adulta geral de várias maneiras. Nesta fase da vida, ocorrem estressores mais frequentes e intensos, principalmente doenças físicas agudas ou crônicas, uso de fármacos, perda de autonomia e alterações na imagem corporal. Existem também estressores sociais e familiares, como aposentadoria ou morte do cônjuge, que podem trazer isolamento e privação psicológica. Como um fator biológico importante, a prevalência da demência está aumentando, e a demência é frequentemente precedida por sintomas de depressão e ansiedade. No entanto, os transtornos mentais não são mais comuns nas populações mais velhas do que nas mais jovens, com exceção do delírio e da demência.¹⁰

A avaliação em psiquiatria geriátrica precisa mudar, como a destinação de períodos mais longos para a avaliação, para acomodar histórias de vida mais ricas e a necessidade de obter informações complementares de familiares e cuidadores.¹¹

Por fim, a terapia medicamentosa deve ser feita com maior cuidado, pois ocorrem comorbidades e até alterações normais da idade, como diminuição da reserva funcional de alguns órgãos e sistemas.

Na demência de Alzheimer, a depressão afeta até um terço dos pacientes no início da doença, enquanto agitação, psicose e comportamento agressivo tornam-se mais frequentes à medida que a demência progride.¹⁰

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da DA permite que os pacientes e suas famílias tenham tempo para se preparar para os desafios futuros, sejam eles de natureza médica, de fidelidade ou financeira. Todavia ainda não foi criada uma prova definitiva para diagnosticar a DA em pacientes mostrando sinais de demência^{9,12}

A certeza diagnóstica só pode ser obtida pela visualização microscópica do tecido cerebral do paciente após sua morte. *In vivo*, esse exame não se encontra indicado, pelo risco que representa para o paciente. Na verdade, o diagnóstico da doença de Alzheimer é clínico, ou seja, depende da avaliação do médico, que o definirá com base no exame físico e no histórico médico do paciente,

considerando que a DA é a principal hipótese para a etiologia da demência.⁴

Exames de imagem do crânio, como a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada, e exames de sangue devem ser realizados para descartar a possibilidade de outras doenças.⁴

Assim, o diagnóstico de DA é baseado em uma história clínica sugestiva, uso de critérios sistematizados (DSM-IV, NINCDS-ADRDA) e exclusão de outras causas de demência através de exames laboratoriais e de neuroimagem, permitindo, em última análise, o que há de mais próximo de um diagnóstico correto em vida, o de “provável doença de Alzheimer”.⁵

Há que se destacar que o diagnóstico de doença de Alzheimer não deve ser considerado como hipótese primária para um quadro demencial, quando há evidências da presença de outros distúrbios (por exemplo, doença cerebrovascular ou características de outras doenças especificamente associadas com a instalação de demência) ou uso de medicamentos que podem prejudicar a cognição.⁴

Um estágio precedente da doença de Alzheimer foi definido antes do início de verdadeira demência. Esta fase é conhecida como comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer. Essa suposição é feita quando um paciente ou informante próximo relata alterações cognitivas com evidência de comprometimento funcional, mas o paciente permanece independente nas atividades diárias.⁴

Tais pacientes podem revelar pequenos problemas ao realizar tarefas complexas com as quais estavam acostumados, como pagar contas, preparar refeições ou fazer compras. Os pacientes podem demorar mais para realizar as atividades ou ser menos eficientes e cometer mais erros. No entanto, ainda são capazes de manter sua independência com o mínimo de ajuda. É impossível saber se um paciente que desenvolve essa condição desenvolverá demência, mas é importante que o paciente ou seus familiares procurem um profissional para acompanhar o caso.⁴

O cuidado e o cuidador familiar

O verbo cuidar expressa o ato ou a responsabilidade de assistir, curar, atender e cuidar de alguém e de si mesmo. O termo também se agrega ao conceito de tutela, ou seja, apoio, assistência, proteção e representação, uma vez que o cuidador é um mediador entre o idoso e a realidade que o cerca, sendo, portanto, alguém que executa tarefas que o paciente não pode mais realizar. Os comportamentos de cuidado são concebidos para estimular e encorajar o paciente a alcançar a maior autonomia e independência possível, a fim de superar os obstáculos.¹³

Em recente agenda nacional de pesquisa do Ministério da Saúde, as doenças crônicas não transmissíveis, especialmente a demência, foram incluídas entre as 14 áreas de pesquisa mais relevantes do país. No entanto, embora a eficácia das práticas de cuidado e bem-estar do idoso seja um tema de preocupação na pesquisa proposta, não há menção ao papel essencial dos cuidadores e à sua sobrecarga física e mental.¹⁴

Cuidar de uma pessoa idosa com demência tem um impacto emocional e físico na vida do cuidador, visto que a pessoa se torna cada vez mais dependente. Essa situação é agravada pelo piora da demência, causando grande sofrimento aos pacientes e seus familiares, que são obrigados a se reorganizar para cuidar de quem está doente e se torna cada vez mais dependente.¹³

O papel de quem cuida requer tomada de decisões e inclusão de atividades que passam a ser de sua exclusiva responsabilidade e podem interferir negativamente em sua vida. Por isso, esse profissional merece atenção, orientação, cuidados e serviços de um profissional de saúde.⁵

Muitas vezes, o cuidado ao idoso é realizado no domicílio onde reside o portador da doença de Alzheimer, sendo seus cuidadores muitas vezes familiares e não profissionais habilitados. Em seu dizer, esse processo surge “partindo da perspectiva da reciprocidade esperada...(que) se manifesta em si mesma como retribuição pelos cuidados recebidos na infância e piedade filial”. Assim, se faz necessário maior esclarecimento sobre a preparação destes indivíduos para poderem desempenhar o trabalho de cuidadores de forma mais eficaz.¹³

O cuidador familiar da pessoa com DA

Sabe-se que poucas pessoas estão preparadas para lidar com as responsabilidades e sobrecarga de trabalho de cuidar de idosos com demência, pois geralmente há falta de compreensão sobre a doença, sobre como agir e como entender os afetados e suas vidas. Devido à longa duração do tratamento, o paciente vai perdendo gradativamente a função cognitiva, evoluindo para uma situação de total dependência, exigindo uma devoção crescente de quem convive com ele.⁸

Os cuidadores ainda enfrentam muitos desafios, incluindo aceitar o diagnóstico, lidar com o estresse crescente, lidar com conflitos dentro da família e até planejar o futuro. Tudo isso leva a uma vulnerabilidade a doenças físicas e mentais.

O transtorno afeta as habilidades de aprendizagem, atenção, instrução, compreensão e linguagem. Em muitos casos, o portador da doença se torna obstinado e insiste em fazer o que pode e não pode mais fazer. Como resultado, os cuidadores muitas vezes sentem raiva do paciente e da situação – e é normal se sentir assim! –, mas os cuidadores devem reconhecer isso e aprender a controlar seus instintos.

À medida que a doença progride, os cuidados que as famílias precisam fornecer podem levar a estresse emocional e depressão, problemas de saúde novos ou exacerbados e ao esgotamento de renda e fundos, em parte devido à insegurança na ocupação e contas médicas para si e para os que recebem cuidados.

Alguns dados sobre depressão sugerem que, à medida que a demência progride e os sintomas pioram, os cuidadores correm maior risco de depressão; aproximadamente 30% a 40% dos familiares que cuidam de uma pessoa com demência acabam sofrendo de depressão. Além disso, segundo a *Alzheimer's disease Association*, cuidadores de pessoas com doença de Alzheimer relatam mais problemas cognitivos subjetivos (como déficits de memória) e mais declínio cognitivo ao longo do tempo do que não cuidadores da mesma idade.⁷

Também foi demonstrado que os cuidadores de pacientes com DA sofrem de deterioração da saúde física e sistemas imunológicos comprometidos, transtornos que podem persistir por até quatro anos após a morte do paciente. Por outro lado, os cuidadores com apoio social, ou seja, aqueles que participam em atividades comunitárias e grupos de apoio, estão mais bem ajustados ao papel de cuidador e sofrem menos efeitos negativos.⁵

A depressão emerge como o problema psiquiátrico mais prevalente, mas hostilidade e ansiedade clínica também são comuns. A grande maioria dos cuidadores possui transtornos

mentais graves que afetam a vida familiar, adquiridos em grande parte pelas inúmeras obrigações e responsabilidades para as quais não estão preparados e acostumados, como por exemplo, lidar com o manuseio de medicamentos, promover higiene íntima, fornecer alimentação, etc. O estresse psicológico pode ser avassalador, especialmente quando os cuidadores tomam decisões sozinhos, sem o apoio de outros membros da família.¹³

Os grupos de apoio a cuidadores podem constituir uma oportunidade de conhecer outras pessoas na mesma situação. Desta forma, eles podem identificar problemas comuns e, em muitos casos, fornecer ajuda e apoio em situações difíceis.¹³

A ajuda dos grupos de autoajuda é sempre muito importante. Para organizações com foco principal na doença de Alzheimer, uma série de subsídios estão disponíveis para os cuidados necessários.¹³

Tratamento

O tratamento da doença de Alzheimer tem dois componentes principais: terapia medicamentosa e terapia não medicamentosa. É importante notar que, atualmente, ainda não existem drogas que impeçam a morte ou destruição de neurônios que levam aos sintomas da DA, de forma que o foco reside em tratamentos não medicamentosos.

A terapia não farmacológica da DA tem como objetivo principal manter e melhorar a função cognitiva do paciente, além de trabalhar sua capacidade de desempenhar atividades diárias ou que melhorem a qualidade de sua vida. Para alcançar tais metas, a participação do cuidador e do núcleo da família é imprescindível.⁷

O objetivo do tratamento multidisciplinar na DA é complementar o tratamento farmacológico. Na literatura, encontra-se disponível uma grande variedade de métodos de intervenção que visam melhorar ou manter o desempenho cognitivo dos pacientes afetados pela doença. Entre as principais técnicas do trabalho multidisciplinar, é importante destacar as seguintes: engajamento em programas de exercícios físicos; melhorar estrutura e conformação do ambiente; treinamento cognitivo; orientação nutricional; orientação e suporte psicológico aos familiares e cuidadores.¹⁵

O objetivo dos tratamentos não farmacológicos não é tentar reverter os déficits, tentar retornar ao quadro inicial e fazer com que a pessoa com demência volte a funcionar como antes da doença, mas, sim, que seja capaz de se comportar do melhor modo possível, a partir de novos e evolutivos parâmetros, para tentar melhorar a qualidade de vida do portador de DA.⁴

A cada etapa da doença, profissionais especializados podem ser oportunos para ajudar a minimizar problemas e orientar a família, para favorecer a superação de perdas e orientar a enfrentar o processo de adoecimento progressivo, mantendo a qualidade de contato e relacionamento entre doente, cuidador e núcleo da família. Muitos profissionais cuidam de pessoas com DA; além dos médicos envolvidos (geralmente psiquiatras, geriatras, clínicos gerais e neurologistas), há a presença de outros profissionais de saúde, como psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, dentistas, educadores físicos e assistentes sociais. Todos esses profissionais de saúde se engajam no processo de cuidado com o objetivo de ajudar a melhorar a qualidade de vida de todos que são impactados pela DA.

CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho, foi percebido que a doença do Alzheimer será cada dia mais presente na sociedade. Com isso, cada vez mais núcleos familiares terão suas rotinas totalmente modificadas pela dependência causada pela DA, que pode ser ainda pior caso a DA seja acompanhada de psicose.

Nos estágios iniciais da doença, são esperadas dificuldades de adaptação a mudanças decorrentes do adoecimento, acompanhadas de reações emocionais, com prejuízos sociais progressivos. Por isso, pode ocorrer baixa motivação para a realização de atividades e para encontros sociais. Em fases mais avançadas da doença, os sintomas passam a ser mais notórios, interferindo na autonomia do portador e fazendo com que a necessidade de auxílio de cuidadores e de mais profissionais na equipe de cuidados fique cada vez mais perto.

Essas modificações sempre estão acompanhadas por uma carga de estresse físico, emocional e social que vai impactar o cuidador, o qual, na maioria das vezes, sai do próprio núcleo familiar do portador da DA.

Com isso, foi visto e concluído que há a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar tanto para o portador da DA + P quanto para seu cuidador. A equipe multidisciplinar é fundamental em diversos estágios da doença, para tentar minimizar as dificuldades do dia-a-dia; o acompanhamento fisioterápico, nutricional, fonoaudiólogo e por terapeuta ocupacional é totalmente considerado. Ajuda da enfermagem é importante em questões que giram em torno do cuidado com a pele, hidratação, manejo de intercorrências clínicas e administração correta dos medicamentos, podendo permitir a “profissionalização” do cuidador dentro do possível e garantir uma melhor qualidade de vida para os idosos com DA.

Para reduzir o estresse dos cuidadores e dos portadores da DA, são fundamentais os grupos de apoio, de aconselhamento e de educação, grupos de convivência com outros familiares, técnicas de reabilitação, acompanhamento psicológico e psiquiátrico e centros de referência. Dessa forma, o cuidador e o doente terão contato com outras pessoas que passam pelas mesmas dificuldades, tendo melhor definição do que é a rotina de um cuidador e de um portador da doença do Alzheimer.

Por fim, cabe destacar que o que seria a melhor forma de retirar o estresse por inteiro, que seria a cura da doença de Alzheimer, atualmente, infelizmente, ainda não é possível.

REFERÊNCIAS

1. Cruz M da N, Hamdan AC. O impacto da doença de Alzheimer no cuidador. *Psicologia em Estudo* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2020 Nov 30];13(2):223–9. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-73722008000200004&script=sci_arttext
2. Mônica HS. Doença de Alzheimer - Conheça mais para cuidar [Internet]. Hospital Santa Mônica. 2019 [cited 2022 Dec 8]. Available from: <https://hospitalsantamonica.com.br/doenca-de-alzheimer/from:https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/anaisvinci/article/view/5997>
3. Müller MOC. Alzheimer: Uma revisão bibliográfica. *Anais do EVINCI - UniBrasil* [Internet]. 2021 Nov 18;7(2):296–304. Available
4. Cardoso I, Santos D, Nunes G, Oliveira B, Michele Queiroz Braz. Caracterização da doença

- alzheimer: uma revisão bibliográfica da genética e perspectivas de tratamento characterization of alzheimer's disease: a bibliographic review of genetic and treatment perspectives [internet]. [cited 2022 dec 8]. Available from: <https://fug.edu.br/repositorio/2013-2/cienciasbio/caracteriza%20o%20da%20doen%20alzheimer%20uma%20revis%20bibliogr%20fica%20da%20gen%20tica%20e%20perspectivas%20de%20tratamento.pdf>
5. Sintomas psicóticos relacionados à doença de alzheimer [Internet]. www.polbr.med.br. Available from: <https://www.polbr.med.br/ano16/art0916.php>
 6. Bremenkamp MG, Rodrigues LR, Lage RR, Laks J, Cabral HWS, Morelato RL. Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Mar 4];17(4):763–73. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v17n4/1809-9823-rbgg-17-04-00763.pdf>
 7. Back v. Universidade do extremo sul catarinense -unesc curso de pós-graduação especialização em saúde mental iv saúde mental dos cuidadores de idosos portadores da doença de alzheimer criciúma, julho de 2013 [internet]. [cited 2022 Dec 8]. Available from: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1779/1/Vanessa%20Back.pdf>
 8. Henrique C, Guimarães S, Malena L, Limborço-Filho M, Marins F. Demência e a doença de alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica [Internet]. Available from: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/108_DEM%20ANCIA-E-A-DOEN%20A-DE-ALZHEIMER.pdf
 9. Ballard C, Kales HC, Lyketsos C, Aarsland D, Creese B, Mills R, et al. Psychosis in Alzheimer's Disease. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2020 Oct 13;20(12).
 10. Murray PS, Kumar S, Demichele-Sweet MAA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's disease. Biological psychiatry [Internet]. 2014;75(7):542–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036443/>
 11. Martini F. Peculiaridades da psiquiatria no idoso [Internet]. Medicinanet.com.br. 2013 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/revisoes/1834/peculiaridades_da_psiquiatria_no_idoso.htm
 12. Horizonte -Mg B. Universidade federal de minas gerais-ufmg curso de especialização em atenção básica em saúde da família. Cléris ferreira ribeiro doença de alzheimer: a principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores [internet]. 2010. Available from: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3057.pdf>
 13. Ximenes MA, Rico B, Pedreira RQ. Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado Alzheimer's disease: the dependency and care. Revista Kairós Gerontologia. 17(2):121–40.
 14. Dadalto EV, Cavalcante FG. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. Ciência & Saúde Coletiva [Internet]. 2021 Jan;26(1):147–57. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/csc/2021.v26n1/147-157/pt>
 15. Silva MIS da, Alves AN de O, Salgueiro CDBL, Barbosa VFB. Doença de Alzheimer: repercussões biopsicossociais na vida do cuidador familiar. Revista de Enfermagem UFPE on line. 2018 Jul 3;12(7):1931.

ANTIBIOTICOTERAPIA NA PNEUMONIA NOSOCOMIAL

ANTIBIOTIC THERAPY IN NOSOCOMIAL PNEUMONIA

David C. D. Oliveira¹; Walter Tavares².

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina, Fundação Educacional Serra dos Órgãos; ² Docente do Curso de Graduação em Medicina, Fundação Educacional Serra dos Órgãos - UNIFESO.

RESUMO

A pneumonia nosocomial é uma condição clínica que afeta o parênquima pulmonar e é causada por patógenos que estão presentes no meio intra-hospitalar. O desenvolvimento da doença ocorre após 48 horas de admissão no hospital. A pneumonia continua a ser uma das principais causas de hospitalização em todo o mundo, e é a principal infecção hospitalar, tendo impacto na morbidade e mortalidade, e apresentando diferentes etiologias com resistências específicas, dessa forma a falha da terapia inicial empírica para cobrir determinados agentes microbiológicos relacionados com a pneumonia nosocomial leva a piores resultados clínicos. Este estudo tem o objetivo de demonstrar a aplicabilidade da antibioticoterapia na pneumonia nosocomial, buscando através de uma revisão de literatura levantar tópicos sobre a terapia antimicrobiana na pneumonia nosocomial e aspectos importantes sobre esta doença que é a infecção nosocomial mais prevalente no cenário intra-hospitalar e que possui influência direta na mortalidade. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO e Uptodate após aplicação dos filtros, descritores selecionados e leitura de seus títulos e resumos, foram selecionados 15 estudos. Foi realizada uma determinação das espécies comumente encontradas no meio intra-hospitalar, assim como germes multirresistentes, comparando com o espectro da antibioticoterapia de acordo com os supostos micróbios da pneumonia nosocomial, para assim gerar conhecimento para uma antibioticoterapia empírica adequada.

Descritores: Pneumonia. Nosocomial. Antibioticoterapia. Empírica.

ABSTRACT

Nosocomial pneumonia is a clinical condition that affects the lung parenchyma and is caused by pathogens that are present in the hospital environment. The development of the disease occurs after 48 hours of admission to the hospital. Pneumonia continues to be one of the main causes of hospitalization worldwide, and is the main nosocomial infection, having an impact on morbidity and mortality, and presenting different etiologies with specific resistances. The failure of initial empiric therapy to cover certain microbiological agents related to nosocomial pneumonia leads to worse clinical outcomes. This study aims to demonstrate the applicability of antibiotic therapy in nosocomial pneumonia, searching through a review of the literature raised on antimicrobial therapy in nosocomial pneumonia and important aspects about this disease,

which is the most prevalent nosocomial infection in the in-hospital scenario and that has a direct influence on mortality. PubMed, SciELO and Uptodate databases were used after applying the filters, selected descriptors and reading their titles and abstracts, 15 studies were selected. An inheritance of species commonly found in the intra-hospital environment, as well as multiresistant germs, was carried out, comparing with the spectrum of antibiotic therapy according to certain microbes of nosocomial pneumonia, in order to generate knowledge for an adequate empirical antibiotic therapy.

Keywords: Pneumonia. Nosocomial. Antibiotic therapy. Empirical.

INTRODUÇÃO

A pneumonia nosocomial é uma condição clínica que afeta o parênquima pulmonar e é causada por patógenos que estão presentes no meio intra-hospitalar. O desenvolvimento da doença ocorre após 48 horas de admissão no hospital. Além da pneumonia adquirida no ambiente hospitalar, existe a PAV (pneumonia associada a ventilação mecânica) que é uma subcategoria da pneumonia nosocomial e possui o seu desenvolvimento na unidade de terapia intensiva e ocorre quando se tem o desenvolvimento de pneumonia após 48 horas sob uso de ventilação mecânica (1).

A pneumonia nosocomial, incluindo a pneumonia associada a ventilação mecânica, é a mais comum infecção hospitalar e uma influência significativa de mortalidade, morbidade e elevados custos de saúde. No contexto clínico atual, as diretrizes valorizam a antibioticoterapia adequada através de terapia de amplo espectro buscando a atuação antes da descoberta dos patógenos causadores ou através da suscetibilidade a determinado tipo de antibiótico (2).

Segundo a última diretriz Europeia de tratamento da pneumonia nosocomial e da pneumonia associada a ventilação mecânica, deve ser feita a administração de antibioticoterapia empírica o mais cedo possível em pacientes que apresentam essas condições clínicas. Nas unidades de terapia intensiva as infecções respiratórias são as infecções nosocomiais mais prevalentes. Em um estudo de prevalência realizado em 183 hospitais dos EUA, foi observado que a pneumonia nosocomial e a pneumonia associada a ventilação mecânica representaram 22% de todas as infecções hospitalares (3).

É recomendado que cada hospital faça os seus antibiogramas para orientar os seus profissionais de saúde quanto a escolha da antibioticoterapia adequada, visando a diminuição da exposição a antibióticos inadequados e a diminuição do desenvolvimento de resistência medicamentosa. Habitualmente a pneumonia nosocomial é causada por cocos gram-positivos como *S. aureus* e *S. pneumoniae*, mas sendo mais provável o envolvimento de bacilos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp* (4). Em pacientes com pneumonia hospitalar, o atraso da terapia empírica pode levar ao aumento da morbidade e mortalidade (5).

OBJETIVOS

Primário: Demonstrar a aplicabilidade da antibioticoterapia na pneumonia nosocomial,

relacionando com os principais germes encontrados na etiologia desta doença, buscando através de uma revisão de literatura levantar tópicos importantes sobre esta doença que é a infecção nosocomial mais prevalente no cenário intra-hospitalar e que possui influência direta na mortalidade.

MÉTODOS

O presente estudo, na forma de revisão bibliográfica de literatura, foi realizado a partir da busca e seleção de artigos científicos em Base de Dados através do Pubmed, Scielo e Uptodate pela utilização das palavras-chave pneumonia, nosocomial, Antibioticoterapia. Foram revistos artigos publicados entre 2012 e 2022 que abordassem a antibioticoterapia na pneumonia nosocomial, especificação microbiológica, epidemiologia da doença e a fisiopatologia da pneumonia nosocomial e da pneumonia associada a ventilação mecânica. Os artigos apresentavam ensaios clínicos e estudos com a análise da antibioticoterapia adequada para o tratamento da pneumonia nosocomial. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: (i) textos originais e revisões de especialistas, -(ii) idiomas- língua inglesa e espanhola. Os critérios de exclusão foram relacionados a artigos selecionados antes do tempo elencado acima. Este projeto foi realizado no período de fevereiro de 2022 a junho de 2022, na instituição de ensino UNIFESO, como um projeto do trabalho de conclusão de curso, sendo iniciado no nono período da graduação do curso de medicina. Do material obtido, resultando em 10 artigos, procedeu-se a leitura minuciosa da cada publicação, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo. Seguindo os critérios de inclusão foram selecionados para a análise, os quais são referenciados no presente texto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiologia na pneumonia nosocomial

No estudo do presente autor, foi constatado que o espectro dos organismos ocasionadores da pneumonia nosocomial, incluem gram positivos como *S. aureus* e *S. pneumoniae*. Porém é mais provável o envolvimento de bacilos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.* A multirresistência é afetada por uma combinação de fatores de risco do paciente e do hospital, como uso recente de antibióticos, tempo de internação atual, presença de doença pulmonar estrutural e padrões de resistência hospitalar. Patógenos MDR comumente encontrados incluem *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Pseudomonas* e bactérias entéricas gram-negativas produtoras de beta-lactamase de espectro entendido (ESBL). Os vírus, incluindo a gripe, são organismos causadores comuns da pneumonia, dependendo das variações sazonais. Além disso, descobriu-se que os vírus desempenham um papel cada vez mais reconhecido na pneumonia adquirida em ambiente hospitalar. No entanto, é necessário notar que a mera detecção de um vírus patógeno não garante causalidade porque existe uma forte associação entre infecção viral e coinfeção bacteriana secundária. Os Organismos que são menos encontrados na pneumonia nosocomial incluem: *Coxiella* e fungos como *Coccidioides*, *blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobactérias não tuberculosas e

chlamydomphila spp. Suspeita para qualquer um desses agentes devem depender de fatores de risco individuais do paciente incluindo imunossupressão e histórico de viagens. (5)

A incidência microbiológica na pneumonia adquirida no meio hospitalar, é demonstrada através da seguinte tabela:

Tabela 1: Organismos causadores e diagnósticos sugestivos pelo tipo e gravidade da pneumonia, de acordo com Lanks e col.

Causative organisms and suggested diagnostics by pneumonia type and severity		
	Common Causative Organisms	Suggested Diagnostics
CAP: outpatient	<i>M pneumoniae</i> , <i>S pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , respiratory viruses ^a	<ul style="list-style-type: none"> • None routinely
CAP: non-ICU, low severity	<i>S pneumoniae</i> , <i>M pneumoniae</i> , <i>C pneumoniae</i> , respiratory viruses ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum bacterial culture • Respiratory viral PCR
CAP: non-ICU, moderate severity	<i>S pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H influenzae</i> , <i>Legionella</i> species, respiratory viruses ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum bacterial culture • Blood bacterial culture • Respiratory viral PCR • Pneumococcal urinary Ag • <i>Legionella</i> urinary Ag
CAP: ICU, high severity	<i>S pneumoniae</i> , enteric gram-negative bacilli, ^b <i>S aureus</i> , <i>H influenzae</i> , <i>Legionella</i> species, respiratory viruses ^a , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum bacterial culture • Blood bacterial culture • Respiratory viral PCR • Pneumococcal urinary Ag • <i>Legionella</i> urinary Ag • Consider bronchoscopy
HAP (non-VAP)	<i>S pneumoniae</i> , enteric gram-negative bacilli, <i>S aureus</i> , <i>P aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum bacterial culture • Blood bacterial culture • Respiratory viral PCR • Pneumococcal urinary Ag

Fonte: Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin North Am. 2019 Mai [citado em 09 jun. 2022] 103(3), 487–501. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>

Sendo constatado que o *S. pneumoniae*, os bacilos gram-negativo entéricos, *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* são os organismos que costumam ocasionar a pneumonia nosocomial, sendo excluída a pneumonia associada a ventilação mecânica desse caso. (5)

No livro Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias, foi observado que a microbiologia da PAH sofre variações de acordo com o hospital e dentro dos setores presentes nele. As bactérias gram-negativas aeróbias são os agentes etiológicos mais presentes. *Pseudomonas aeruginosa* correspondendo a 30,1%; enterobactérias 14,1%, *Acinetobacter*-13%. Em relação as bactérias gram positivas está presente o *Staphylococcus aureus* correspondendo a 19,6%. Fungos, Vírus e anaeróbios são infrequentes. Quando o paciente está a menos de 5 dias internado, se tem a suspeita do *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina e enterobactérias não multirresistentes. Quando a internação ultrapassa sete dias, e o paciente já se encontra em uso de antibióticos e ventilação mecânica, é necessário se atentar a uma possível infecção com *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enterobactérias multiresistentes e *Acinetobacter*. (6)

Fazendo um paralelo com outro estudo, a microbiologia pode ser demonstrada pela bactéria gerando a pneumonia adquirida no hospital através do seu início. Sendo mostrado pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* que causam PAH de início precoce, sendo muito incomuns na infecção de início tardio. Em pacientes com PAH de início tardio, os microrganismos comuns isolados são *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, e diferentes

enterobactérias. Organismos anaeróbios podem ter um papel, especialmente após aspiração. A causa da infecção pode ser polimicrobiana em alguns casos. No hospedeiro prejudicado, outro microrganismo, como *Nocardia* ou fungos oportunistas podem precisar ser considerados. No entanto, relatórios mais recentes desafiaram essa classificação. De fato, alguns pesquisadores encontraram etiologias em pacientes com PAH/PAV de início precoce ou tardio porque esses dados inconsistentes que ligam o tempo de início da pneumonia com patógenos MDR, a distinção entre PAH de início precoce e tardio foi removido das diretrizes americanas, embora continue a ser mantida nas diretrizes europeias.

A pneumonia adquirida no meio intra-hospitalar (PAH) apresenta uma microbiologia ampla e pode ser causada por uma ampla variedade de patógenos e ser polimicrobiana. Patógenos comuns incluem bacilos gram-negativos aeróbicos como a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* e *Escherichia coli*, além de cocos gram-positivos como o *S. aureus* resistente a metilina, *Streptococcus spp* e *Staphylococcus aureus*. Além disso, é notável o desenvolvimento de que uma fração das pneumonias pode ser devida a vírus em pacientes imunocomprometidos, tanto em pacientes clínicos como em cirúrgicos, também sendo possível a infecção por fungos nesses pacientes. Foi visto que, de 8.474 casos de PAH relatados aos Centros de controle e prevenção de Doenças dos Estados Unidos, no período de 2009 a 2010, a presença da distribuição percentual dos patógenos sendo: 24,1% (*S. aureus*), 16,6% (*P. aeruginosa*) Entre 8.474 casos de PAV relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos de 2009 a 2010, a distribuição de patógenos associados foi *S. aureus* (24,1%), *P. aeruginosa* (16,6%), 10,1% (Espécies de *Klebsiella*), 8,6% (Espécies de *Enterobacter*), *Acinetobacter baumannii* (6,%) e *E. coli* (5%). (8)

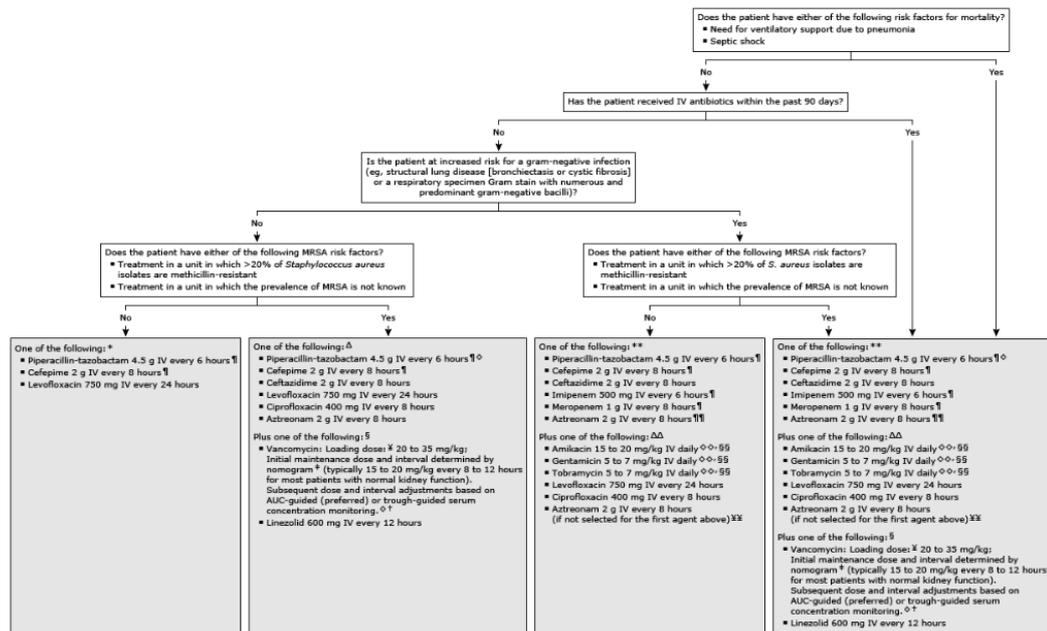
Além disso, foi observado em outro estudo através de uma meta-análise que o *S. pneumoniae* está presente em 5,1% dos episódios de PAH com o resultado da etiologia microbiológica. (9)

Tratamento

A distribuição local de patógenos que causam PAH e PAV e seus padrões de suscetibilidade antimicrobiana devem influenciar a escolha da terapia empírica. É necessário se atentar a possível presença de patógenos, como por exemplo antibioticoterapia recente, doenças que aumentam a possibilidade de organismos resistentes como fibrose cística. Quando se tem a presença de patógenos MDR é recomendada a terapia multidrogas empírica de amplo espectro.

Figura 2 - Tratamento empírico de pneumonia adquirida no hospital (não pneumonia associada à ventilação mecânica) em adultos com função renal normal

Empiric treatment of hospital-acquired pneumonia (not ventilator-associated pneumonia) in adults with normal kidney function



Fonte: Klompas M., File Jr. TM. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. UpToDate. 2022 ago [citado em 10 out. 2022] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?csi=34c61744-985e-4936-bb4b-607beb740b64&source=contentShare>

Foi analisado que em pacientes com pneumonia nosocomial, a introdução da terapia empírica precisa ser guiada por fatores de risco individuais para resistência a antibióticos, não sendo levada em conta a gravidade da doença. A antibioticoterapia empírica deve abranger *S. aureus*, *Pseudomonas* e outros bacilos gram-negativos que possuem grande incidência em ambientes hospitalares. Para selecionar o agente antimicrobiano para cobrir o *S. aureus* é necessário ser trazido em conta alguns fatores de risco para resistência a meticilina, incluindo o uso de antibióticos dentro de 90 dias e o local de internação ser uma unidade de prevalência de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina com superioridade de 20%. Havendo suspeita de MRSA é recomendado antibioticoterapia contendo vancomicina ou linezolida. Também foram recomendados como tratamento empírico da pneumonia adquirida no meio hospitalar o uso de piperacilina-tazobactam ou cefepima ou fluoroquinolona ou carbapenêmico. Como regime alternativo foi colocado aztreonam ou aminoglicosídeo. (5)

Tabela 3: Antibióticos empíricos recomendados pelo tipo e gravidade da pneumonia

Recommended empiric antibiotics by pneumonia type and severity		
Pneumonia Type	Preferred Regimen	Alternative Regimen
CAP: outpatient	Oral macrolide	Oral doxycycline
CAP: outpatient with risk factors for macrolide resistance ^a	Oral β -lactam + macrolide	Oral respiratory fluoroquinolone
CAP: inpatient, non-ICU	IV β -lactam + macrolide	IV respiratory fluoroquinolone
CAP: inpatient, ICU	IV β -lactam + macrolide, \pm antipseudomonal, MRSA, ESBL coverage ^b	IV β -lactam + respiratory fluoroquinolone, \pm antipseudomonal, MRSA, ESBL coverage ^b
HAP (non-VAP)	Piperacillin-tazobactam or cefepime or respiratory fluoroquinolone or carbapenem \pm MRSA coverage ^b	Aztreonam or aminoglycoside \pm MRSA coverage ^b

Fonte: Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin North Am. 2019 Mai [citado em 09 jun. 2022] 103(3), 487–501. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>

As evidências indicaram que 16% de PAH casos são causados por *S. aureus*. O painel de diretrizes concordou que a gestão de adultos com PAH/PAV é recomendado que todos os regimes empíricos incluam um antibiótico com atividade contra o *S. aureus*, devido a frequência e principalmente à luz das evidências de que o tratamento inadequado deste patógeno pode aumentar a mortalidade. Em outras palavras, o painel julgou que o benefício da mortalidade potencialmente decrescente supera os efeitos colaterais adicionais, os encargos e o custo de incluir um antibiótico com atividade contra *S. aureus*. A recomendação é forte apesar da qualidade muito baixa da evidência porque o painel julgou que as vantagens da recomendação são mais importante para os pacientes do que as desvantagens e, portanto, a maioria dos pacientes bem informados gostariam de receber algum antibiótico adicional para aumento do espectro.

Tabela 4 - Para pneumonia adquirida no hospital (não associada a ventilação mecânica)

Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)		
Not at High Risk of Mortality ^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	Not at High Risk of Mortality ^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ^{a,c}
One of the following: Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h OR Cefepime ^d 2 g IV q8h OR Levofloxacin 750 mg IV daily	One of the following: Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h OR Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h OR Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h OR Imipenem ^d 500 mg IV q6h Meropenem ^d 1 g IV q8h OR Aztreonam 2 g IV q8h	Two of the following, avoid 2 β-lactams: Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h OR Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h OR Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h OR Imipenem ^d 500 mg IV q6h Meropenem ^d 1 g IV q8h OR Amikacin 15–20 mg/kg IV daily Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily OR Aztreonam ^e 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg × 1 for severe illness) OR Linezolid 600 mg IV q12h	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV × 1 for severe illness) OR Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and ceftazidime are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.
		If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β-lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.

Fonte: Kalil A, Metersky M, Klomplam M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer L, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016 Jul [citado em 19 mai. 2022] e61–e111. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>

No capítulo 139 do livro Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias (6), a PAH é colocada em três graus de comprometimento sendo leve, moderada ou grave. Os critérios são pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg, envolvimento pulmonar multilobar, frequência respiratória > 30 IRPM e insuficiência respiratória. Sendo que a leve não apresenta nenhum dos critérios, a moderada apresenta uma dessas condições, e a grave apresenta 2 ou mais dessas condições.

O início do tratamento deve abordar estratégia clínica e estratégia bacteriológica. A estratégia clínica é a terapia empírica imediata para o doente acometido pela PAH. A estratégia bacteriológica consiste na escolha adequada do antibiótico a partir dos fatores de riscos específicos para possíveis patógenos. É necessária a modificação da escolha do antibiótico se não houver resposta clínica até o 3 dia de tratamento. Para definir o tratamento adequado é necessário se atentar quanto ao grau da pneumonia (leve, moderada ou grave) a uma possível predisposição do hospedeiro para algum organismo específico, e se a pneumonia é recente ou tardia. Desta forma, o livro coloca o tratamento empírico na seguinte tabela. (6)

FIGURA 5: Tratamento empírico das pneumonias hospitalares

Tratamento Empírico das Pneumonias Hospitalares		
Grupos	Principais Agentes	Esquemas Propostos
1. Pacientes com: pneumonia leve ou moderada, sem fatores de risco específicos, adquirida em qualquer momento da internação ou pacientes com pneumonia grave instalada nos primeiros 5 dias de internação	<i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> sensível à meticilina <i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina de segunda ou terceira geração sem ação antipseudomonas ou • beta-lactâmico + inibidor da beta-lactamase. Em alérgicos à penicilina: fluoroquinolona ou • clindamicina + aminoglicosídeo
2. Pacientes com: pneumonia leve ou moderada, com fatores de risco específicos, adquirida em qualquer momento da internação	Além dos agentes do grupo 1, agentes específicos de acordo com os fatores de risco descritos	<ul style="list-style-type: none"> • Associar ou modificar o esquema do grupo 1 conforme os agentes sob risco • Anaeróbios: clindamicina ou beta-lactâmico + inibidor da beta-lactamase • <i>S. aureus</i>: associar vancomicina ou teicoplanina, conforme as características epidemiológicas locais • <i>Legionella</i>: macrolídeo ou quinolona • <i>Pseudomonas</i>: tratar como grupo 3
3. Pacientes com: pneumonia grave adquirida após 5 dias de internação	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> resistente à meticilina	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglicosídeo ou ciprofloxacino associado a uma das opções: <ul style="list-style-type: none"> – penicilina anti-<i>Pseudomonas</i> + inibidor da beta-lactamase – ceftazidima – cefepima – imipeném – aztreonam (não associá-lo a aminoglicosídeo) • Associar ou não vancomicina ou teicoplanina, conforme as características epidemiológicas locais

Obs.: Para a definição do tipo de antimicrobiano, ver o texto.

Fonte: Rabello E. Pneumonias. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4a ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 929.

Em relação ao tempo de tratamento, foi afirmado pelo autor Pugh, que quando se há suspeita de PAH, para pacientes sintomáticos e que se encaixam de acordo com o escore clínico de infecção pulmonar, um tempo mínimo de tratamento de três dias parece diminuir significamente o risco de emergência de organismos resistentes ou superinfecção, duração de internação na uti e necessidade futura de antibiótico. (11)

Infusões prolongadas de certos beta-lactâmicos podem ser administradas para otimizar a farmacodinâmica. É importante a infusão prolongada em pacientes críticos com infecções causadas por bacilos gram-negativos. Se não existir fatores de risco para aumento da mortalidade para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* e outros bacilos gram-negativos, o paciente deve receber um agente que tenha atividade contra esses microrganismos. Sendo as escolhas levofloxacina 740 mg IV ou VO diariamente, piperacilina-tazobactam 4,5 g IV a cada seis horas, cefepima 2g IV a cada oito horas. Das drogas citadas as preferíveis são piperacilina-tazobactam ou cefepima pois possuem maior espectro contra bacilos gram-negativos intra-hospitalares. Quando se tem suspeita de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), pode ser usado imipenem ou meropenem. Além disso, havendo fator de risco para aumento de mortalidade como choque séptico, ou para *S. aureus* resistente à meticilina, *Pseudomonas* multirresistentes e outros bacilos gram-negativos multirresistentes. O paciente deve receber dois agentes com atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *P. aeruginosa* e outros bacilos gram-negativos, podendo ser um dos seguintes: meropenem 1g IV a cada oito horas, imipenem 500 mg IV a cada oito horas; cefepima

2g IV a cada oito horas; piperacilina-tazobactam 4,5g IV a cada seis horas; e aztreonam 2g IV a cada oito horas (porém este apresenta alta taxa de resistência entre os bacilos gram-negativos) e ceftazidima 2 g IV a cada oito horas. (10)

Segundo um estudo alemão são fatores de risco para patógenos multirresistentes: Pré-tratamento médico em determinadas regiões do mundo conhecida pela alta prevalência de ERM (*Enterococcus* resistente a meticilina), Duração da internação antes do início da pneumonia, antibioticoterapia nos últimos 90 dias, colonização constatada com patógenos multirresistentes, ventilação invasiva (duração da ventilação >4-6 dias e alta prevalência de patógenos multirresistentes na própria instalação hospitalar. Fazendo uma comparação com outro estudo, que coloca fatores da multirresistência com patógenos específicos como MRSA, MDR *pseudomonas* e outras bactérias gram-negativas, foi observado que são fatores para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: tratamento em uma unidade na qual 20% dos colonizados por *S. aureus* são resistentes as meticilina, unidades onde não se tem a prevalência conhecida de MRSA e colonização ou isolamento prévio de MRSA. Ademais, se tem os fatores de risco para MDR *Pseudomonas* e outros bacilos gram-negativos, sendo estes: colonização prévia por *pseudomonas aeureginosa* ou outros bacilos gram negativos, amostra respiratória de gram com presença de numerosos bacilos gram-negativos e doença pulmonar estrutural como bronquiectasia e fibrose cística. (10-12)

O comitê da NICE (National Institute for Health and Care Excellence) reconheceu alguns antibióticos intravenosos de amplo espectro que são de primeira escolha para pessoas com PAH com sintomas, risco de resistência e sinais de gravidade clínica. Foi concedido que a escolha da antibioticoterapia deve ser baseada em dados de resistência local e seguindo conselhos microbiológicos especializados. São algumas opções: ceftiazidima (cefalosporina de terceira geração), cefuroxima (cefalosporina de segunda geração, deve ser feito em adultos), piperacilina com tazobactam (penicilina antipseudomonal com um inibidor da beta-lactamase), meropenem (carbapenêmico, deve ser feito em adultos), levofloxacina (deve ser feito em adultos), ceftazidima com avibactam (cefalosporina de terceira geração com inibidor de beta lactamase). Os antibióticos citados têm boa atividade contra patógenos comuns no ambiente intra-hospitalar, incluindo ESBLs, algumas bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemase e *Pseudomonas aeruginosa*. Para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina recomenda-se adicionar ao regime de tratamento 1 dos seguintes antibióticos: teicoplanina (glicopeptídeo), vancomicina (glicopeptídeo), linezolida (uma oxazolidinona, se a vancomicina não puder ser usada) sendo está não podendo ser usada para crianças e jovens com menos de 18 anos. Ademais, o comitê da NICE, recomendou os mesmos antibióticos orais dos apresentados acima para pessoas com sintomas e sinais de gravidade, ou maior risco de resistência. Os antibióticos orais podem ser usados para completar o curso de antibióticos que foram feitos de forma intravenosa, quando estes não forem mais necessários. Além disso, caso não haja melhora conforme o esperado com a antibioticoterapia, ou pela multiresistência bacteriana, deve-se procurar aconselhamento especializado de um microbiologista ou infectologista. (13)

Fazendo um paralelo com outro estudo, que faz uma revisão sobre novos antibióticos dentro da terapia na pneumonia nosocomial, foi colocado o antimicrobiano ceftobiprole que é uma cefalosporina de quinta geração aprovada para o tratamento da PAH. Essa droga tem uma atividade

antibacteriana de amplo espectro, envolvendo *Moraxella catarrhalis*, *pneumococos* resistentes à penicilina e a maioria dos beta-lactamases de espectro não estendido.

Além dos citados, o ceftobiprole tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Em relação aos pontos negativos do ceftobiprole, este medicamento não possui ação contra anaeróbios gram-negativos, *Acinetobacter*, *Proteus vulgaris*, *Burkholderia cepacia* e *Enterococcus*, além de que é degradado pela beta-lactamase de espectro estendido e pela carbapenemase. Por conseguinte, por esta droga apresentar atividade in vitro contra os patógenos da PAH mais comumente encontrados e ao seu perfil de segurança, o ceftobiprole demonstra que pode ser uma terapia de extremo valor para a pneumonia nosocomial, com o benefício da monoterapia com menos efeitos colaterais para o doente.

Além do ceftobiprole, também foi demonstrado o ceftolozane-tazobactam, sendo este uma combinação de uma cefalosporina semissintética de quinta geração com um inibidor de beta-lactamase. O ceftolozane tem a capacidade de superar mecanismos da resistência bacteriana, incluindo alterações nas bombas de efluxo e hidrólise por AmpC beta-lactamases. A adição de tazobactam a cefalosporina de quinta geração, expande a sua atividade contra *enterobactérias* produtoras de beta-lactamases, porém esta droga não é ativa contra carbapenemases. Desta maneira, ceftolozane-tazobactam pode representar uma alternativa aos carbapenêmicos para o tratamento da pneumonia por *enterobactérias* produtoras de ESBL, e podem ser uma ótima opção para o tratamento da PAH devido ao MDR *Pseudomonas aeruginosa*.

Além dos citados acima, se tem o meropenem-vaborbactam que é um novo inibidor de beta-lactamase de ácido borônico cíclico não beta-lactâmico combinado com um carbapenêmico conhecido, sendo este planejado para exercer alta atividade contra *enterobactérias* MDR, incluindo cepas específicas. Desta forma, o meropenem-vaborbactam é uma boa terapêutica para pacientes com PAH devido a sua ação contra patógenos como as *Enterobactérias* resistentes aos carbapenêmicos. (14)

Em relação a prevenção da PAH, é necessário entender o desenvolvimento desta doença que requer uma interação complexa de eventos que levam a aspiração do microrganismo presentes na cavidade oral do hospedeiro. A maioria das medidas de prevenção tem como alvo o cuidado a partir da mobilidade do paciente, higiene oral e elevação da cabeceira da cama, sendo essas prevenções para o controle da fonte primária da infecção. (15)

CONCLUSÕES

A pneumonia nosocomial é a infecção nosocomial mais prevalente e apresenta grande impacto na mortalidade. Esta doença age no parênquima pulmonar, e está associada ao surgimento dos sintomas com mais de 48 horas de internação e no caso da nosocomial, apresenta uma microbiologia abrangente com germes gram-positivos, gram-negativos podendo ser polimicrobiana, com presença de patógenos multirresistentes e diferentes mecanismos.

É notável a importância da terapia empírica adequada no impacto da mortalidade, é necessário acesso aos dados microbiológicos do hospital, associado a terapia amplo-espectro

para as prováveis cepas causadoras de PAH, abrangendo germes associados a PAH como por exemplo: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, Enterobactérias, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*. O risco de mortalidade, a saúde do hospedeiro e o grau da pneumonia deve ser levado em conta na hora da decisão da antibioticoterapia, não havendo resolução do quadro, é necessário a reflexão sobre a abordagem terapêutica e os possíveis germes envolvidos, buscar aconselhamento especializado em infectologia e diagnósticos microbiológicos através de exames específicos. Além disso, a antibioticoterapia deve evitar os efeitos colaterais com o objetivo de gerar benefício para o paciente acometido, e não piorar o seu estado geral.

Nesta revisão de literatura, foram listadas diversas drogas com bons resultados e com amplo espectro contra germes frequentemente encontrados no cenário intra-hospitalar, destacando-se como principais: piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem, levofloxacino, ceftazidima, cefepima, entre outras drogas citadas neste trabalho. Outrossim, também foram citadas novas drogas que podem contribuir muito no futuro, principalmente contra germes multirresistentes, com mecanismos de resistência específicos são elas: ceftobiprole, ceftolozane-tazobactam e meropenem vaborbactam .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Europ Resp J*. 2017 Set [citado em 11 abr. 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
2. Howatt M, Klompas M, Kalil A, Metersky M, Muscedere J. Carbapenem Antibiotics for the Empiric Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest J*. 2021 Out [citado em 19 abr. 2022] 159(3):1041-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.039>
3. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2020 Jun [citado em 25 abr. 2022] 24(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>
4. Kalil A, Metersky M, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer L, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016 Jul [citado em 15 mai. 2022] e61–e111. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
5. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019 Mai [citado em 09 jun. 2022] 103(3), 487–501. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>
6. Rabello E. Pneumonias. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4a ed. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 916-31.
7. Burgos J, Falcó V, Almirante B. Chemical pharmacotherapy for hospital-acquired pneumonia

- in the elderly, *Expert Opinion on Pharma*. 2019 Jan [citado em 19 ago. 2022] p. 423-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1559820>
8. Klompas M. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *UpToDate*. 2022 Out [citado em 16 set. 2022] Disponível em: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/7020>
 9. Suaya JA, Fletcher MA, Georgalis L, Arguedas A, McLaughlin JM, Ferreira G, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in Hospital-acquired Pneumonia in Adults. *J Hosp Infect*. 2021 Fev [citado em 25 set. 2022] 108: 146-157. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176175/>
 10. Klompas M., File Jr. TM. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. *UpToDate*. 2022 Ago [citado em 10 out. 2022] Disponível em: : <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?csi=34c61744-985e-4936-bb4b-607beb740b64&source=contentShare>
 11. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Ago [citado em 25 out. 2022] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301604/>
 12. Großmann J, Schulz-Stübner S. Nosokomiale Pneumonien. *Dtsche Med Wochenschr*. 2020 [citado em 13 nov. 2022] 145(06), 371–382. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0993-1078#info>
 13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing, Guideline Published. 2019 Set. [citado em 15 nov. 2022] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>.
 14. Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, Castaldo N, Vena A New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia. *Thieme*. 2022 Jan [citado em 22 nov. 2022] 43(2), 280–294. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740605>
 15. Munro SC, Baker D, Giuliano KK, Sullivan SC, Haber J, Jones BE, et al. Nonventilator hospital-acquired pneumonia: A call to action. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Ago [citado em 25 nov. 2022] 42(8), 991–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2021.239>

USO DE CANABINÓIDES NO MANEJO DA DOR ONCOLÓGICA EM CUIDADOS PALIATIVOS

USE OF CANNABINOIDS IN THE MANAGEMENT OF ONCOLOGICAL PAIN IN PALLIATIVE CARE

Marina S. Figueira¹; Márcio N. Guimarães²

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: O câncer é considerado um problema de saúde pública e segunda maior causa de morte no mundo. O seu diagnóstico tardio e em estágios avançados reduzem ou anulam a probabilidade de cura desses indivíduos, tornando primordial a implementação de cuidados paliativos. Atualmente, a *Cannabis sativa* é alvo de estudos voltados aos seus benefícios no tratamento de condições clínicas, como no alívio da dor oncológica. **Objetivos:** Analisar o uso dos canabinóides no manejo da dor apresentada por pacientes com câncer em cuidados paliativos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada através de pesquisas em bancos de dados indexados entre os anos de 2012 e 2022. Foram utilizados os seguintes descritores em língua inglesa associados ao operador booleano "AND": ((*cancer*) AND (*cannabinoids*)). **Resultados:** Foram encontrados 81 artigos nas bases de dados, dos quais 62 foram excluídos por não possuírem conteúdo compatível com a temática proposta, sendo selecionadas 19 publicações. Entre os principais temas abordados destacaram-se: a eficácia da utilização de canabinóides no manejo de sintomas oncológicos, seus principais eventos adversos e os desafios enfrentados por pais e pacientes para o acesso a tais produtos. **Conclusões:** O estudo identificou que a utilização de medicamentos à base cannabis é capaz de aliviar a dor oncológica de pacientes em cuidados paliativos. Apesar da questão legal do uso de tais medicamentos ter evoluído positivamente, a aquisição das substâncias permanece um desafio aos indivíduos e seus familiares.

Descritores: Cuidados paliativos; Câncer; Cannabis; Dor oncológica.

ABSTRACT

Background: Cancer is considered a public health problem and the second leading cause of death in the world. Its late diagnosis and in advanced stages reduce or nullify the probability of cure for these individuals, making the implementation of palliative care essential. Currently, *Cannabis sativa* is the subject of studies focused on its benefits in the treatment of clinical conditions, such as the relief of pain developed by cancer. **Aims:** To analyze the use of cannabinoids in the management of pain presented by cancer patients in palliative care. **Methods:** This is a narrative literature review, carried out by searching for scientific articles published in the indexed databases between the years 2012 and 2022. The following descriptors in English

associated with the boolean operator “AND” were used: ((cancer) AND (cannabinoids)). **Results:** A total of 81 articles were found in the databases, of which 62 were excluded because they did not present content compatibility with the proposed theme, and 19 publications were selected. Among the main topics discussed were: the effectiveness of using cannabinoids in the management of oncological symptoms, their main adverse events and the challenges faced by parents and patients in accessing such products. **Conclusions:** The study identified that the use of cannabis-based drugs is able to alleviate cancer pain in patients undergoing palliative care. Despite the legal issue of the use of such drugs having evolved positively, the acquisition of substances remains a challenge for individuals and their families.

Keywords: Palliative Care; Cancer; Cannabis; Cancer Pain.

INTRODUÇÃO

O câncer é um termo que engloba mais de cem doenças malignas, sendo considerado um problema de saúde pública e a segunda maior causa de mortes no mundo¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que haverá, mundialmente, setenta e cinco milhões de indivíduos diagnosticados com câncer no ano de 2030 e, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), haverá cerca de sessenta e quatro milhões de brasileiros convivendo com tal patologia no ano de 2050².

O diagnóstico tardio do câncer e o seu diagnóstico em estágios avançados reduzem ou anulam a probabilidade de cura dos indivíduos, tornando primordial a implementação de cuidados paliativos. Tal abordagem, realizada através de equipe multidisciplinar, objetiva oferecer qualidade de vida aos pacientes e seus familiares, tanto na ordem psicossocial quanto na física e espiritual, através da profilaxia e alívio do sofrimento.³

Segundo a 11^a revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), a dor oncológica engloba tanto a dor diretamente relacionada ao tumor ou metástase quanto a dor desencadeada por cirurgia oncológica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou por agentes biológicos alvo. Ela ainda é diferenciada de acordo com a sua etiopatogenia e apresentação clínica, já que existem estratégias de cuidado específicas de acordo com as suas implicações.⁴

Atualmente, a *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, é constituída por mais de 400 substâncias e é considerada uma droga ilícita em diversos países. Entretanto, a planta é alvo de estudos voltados ao alívio de sintomas de diversas condições clínicas, como a dor desencadeada pelo câncer.^{3,5}

Os componentes mais analisados na cannabis são o Canabidiol (CBD) e o tetraidrocanabinol (THC). Este é responsável por inibir a produção de prostaglandinas tipo E-2, possuindo ação antiinflamatória, analgésica e antioxidante, e o primeiro é capaz de modular a dor relacionada ao sistema endocanabinóide (SEC). Além disso, ambos diminuem o quadro algico mediado por receptores “N-metil-D-Aspartato” (NMDA) por inibirem a liberação glutaminérgica hipocampal.^{5,6}

Nesse sentido, considerando o progressivo aumento de indivíduos diagnosticados com câncer, a realização de estudos que abordem o uso de canabinóides na dor oncológica apresentada

por pacientes em cuidados paliativos, se tornam relevantes e oportunos.

OBJETIVOS

Analisar o uso dos canabinóides no manejo da dor apresentada por pacientes com câncer em cuidados paliativos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada através de pesquisas de artigos científicos publicados nos bancos de dados indexados da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS do Ministério da Saúde (MS) e do MEDLINE/PUBMED® (*National Library of Medicine*).

A busca foi realizada por meio da utilização dos seguintes descritores, em língua inglesa, associados ao operador booleano ‘AND’: ((*cancer*) AND (*cannabinoids*)).

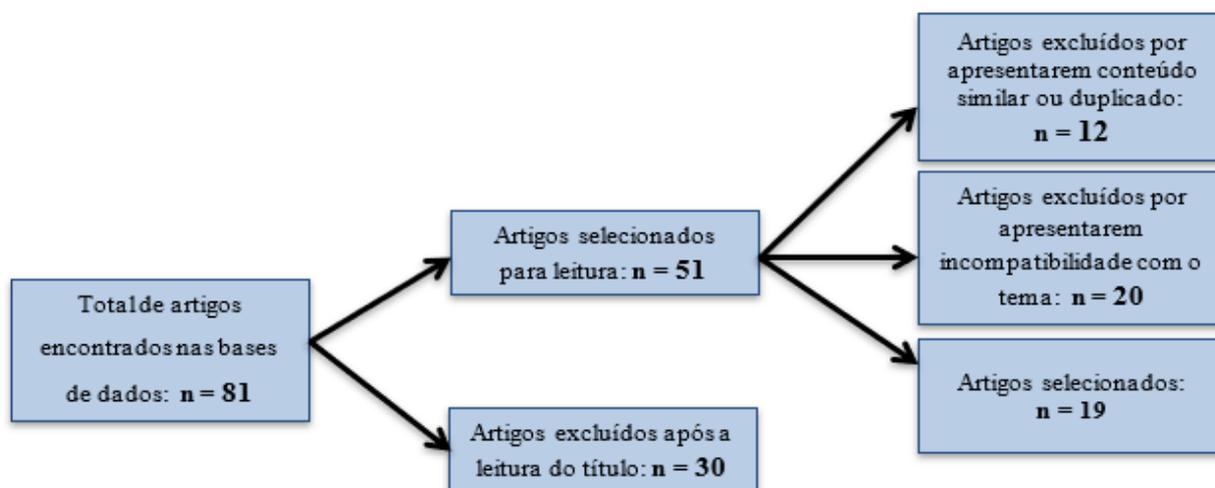
Para a elaboração do estudo, as hipóteses e o objetivo foram estabelecidos e, em seguida, os artigos foram selecionados. Posteriormente, tanto os critérios de inclusão quanto os de exclusão foram estabelecidos e, por fim, os resultados e discussão analisados.

Os critérios de inclusão englobaram artigos com texto completo gratuito e revisão sistemática, entre os anos de 2012 e 2022, sobre o uso de canabinóides em pacientes com câncer em cuidados paliativos.

Foram excluídos estudos que relacionavam o uso de canabinóides a cuidados paliativos não oncológicos e artigos com conteúdo similar ou duplicado.

A figura a seguir, descreve os critérios utilizados para a seleção das publicações na elaboração do estudo.

Figura 01: Seleção de artigos por meio de banco de dados



Fonte: Autores, 2022.

RESULTADOS

Foram encontrados 81 artigos nas bases de dados, dos quais 62 foram excluídos por não possuírem conteúdo compatível com a temática proposta, sendo selecionadas 19 publicações. Entre os principais temas abordados destacaram-se: a fisiopatologia da dor crônica, os objetivos dos cuidados paliativos, a diferenciação entre os principais conceitos apresentados durante o estudo, como canabinóides e *Cannabis sativa*, os principais cânceres beneficiados com a utilização de terapias complementares e canabinóides, a eficácia da utilização de canabinóides no manejo de sintomas oncológicos, assim como os seus principais eventos adversos e os desafios para o acesso a tais produtos.

O quadro abaixo descreve os artigos utilizados para a confecção do presente estudo.

Quadro 1: Estudos elegíveis

Autor/data	Título	Síntese
Lopes-Júnior LC e cols. (2021)	Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review.	O artigo avalia a eficácia do uso de terapias complementares no manejo de sintomas apresentados por crianças e adolescentes oncológicos em cuidados paliativos.
Mendes EC e cols. (2015)	Palliative cares on cancer and the doctrinal principles of SUS.	O estudo aborda a estruturação da rede de cuidados paliativos perante os princípios doutrinários do Sistema único de Saúde (SUS).
Bastos BR e cols. (2018)	Sociodemographic profile of patients in palliative care at an oncology referral hospital in Pará State, Brazil.	O artigo identifica o perfil sociodemográfico de pacientes em cuidados paliativos oncológicos em um hospital do estado do Pará.
Hanganu B e cols. (2022)	Controversial Link between Cannabis and Anticancer Treatments-Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review of the Literature.	Os autores sintetizam a eficácia terapêutica da cannabis para fins medicinais combinada a utilização de tratamentos oncológicos, como opióides.
Lessa MA e cols. (2016)	Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain.	O estudo aborda os avanços farmacológicos do sistema endocanabinóide e seu potencial terapêutico.

Soliman N e cols. (2021)	Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain.	O artigo diferencia conceitos, como fitocanabinóides, <i>Cannabis sativa</i> e canabinóides, e aborda a eficácia da utilização de medicamentos à base de cannabis no alívio da dor persistente patológica ou relacionada a lesões.
Finn DP e cols. (2021)	Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies.	Os autores discutem a eficácia da utilização de medicamentos à base de cannabis na dor.
Nielsen S e cols. (2022)	Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies.	O artigo aborda os efeitos da utilização simultânea e isolada de opióides e canabinóides nos cuidados paliativos.
Shkodra M e cols. (2022)	Cancer pain: Results of a prospective study on prognostic indicators of pain intensity including pain syndromes assessment.	Os autores avaliam as diferentes síndromes dolorosas e indicadores prognósticos da intensidade da dor com a utilização de canabinóides.
Mücke M e cols. (2018)	Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine.	O estudo compara a utilização de canabinóides e placebo em pacientes oncológicos em cuidados paliativos.
Donovan KA e cols. (2019)	Relationship of Cannabis Use to Patient-Reported Symptoms in Cancer Patients Seeking Supportive/Palliative Care.	Os autores determinam as características de pacientes em uso de cannabis medicinal, assim como a gravidade de seus sintomas.
Singh V e cols. (2019)	Concerns of Patients With Cancer on Accessing Cannabis Products in a State With Restrictive Medical Marijuana Laws: A Survey Study.	O artigo identifica as preocupações mais comuns, entre pacientes com câncer e seus familiares, sobre o acesso a produtos de cannabis.

Gibbard M e cols. (2021)	Family attitudes about and experiences with medical cannabis in children with cancer or epilepsy: an exploratory qualitative study.	Os autores exploram as experiências familiares do uso de cannabis medicinal para crianças com condições graves.
Gandhi S e cols. (2017)	Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers.	O estudo examina as atuais evidências sobre os efeitos antiproliferativos dos canabinóides em malignidades urológicas.
Bachari A e cols. (2020)	Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies.	Os autores revisam as evidências dos efeitos de canabinóides no melanoma.
Zeraatkar D e cols. (2022)	Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies.	O artigo estabelece a prevalência de graves e danos e consequências de longo prazo com o uso de cannabis medicinal para dor crônica.
Velayudhan L e cols. (2021)	Evaluation of THC-Related Neuropsychiatric Symptoms Among Adults Aged 50 Years and Older: A Systematic Review and Metaregression Analysis.	O estudo estima a associação entre a dose de THC de medicamentos à base de canabinóides e eventos adversos neuropsiquiátricos entre adultos com 50 anos ou mais.
Wieghorst A e cols. (2022)	The effect of medical cannabis on cognitive functions: a systematic review.	Os autores identificam, avaliam e sintetizam o potencial impacto dos medicamentos à base de cannabis na função cognitiva.
Sexton M e cols. (2021)	The Management of Cancer Symptoms and Treatment-Induced Side Effects With Cannabis or Cannabinoids.	O estudo analisa a eficácia do uso de canabinóides para analgesia e compara com a utilização de opióides.

Fonte: Autores, 2022.

DISCUSSÃO

Prognóstico analgésico de pacientes oncológicos

Shkodra e cols.⁴ frizaram a importância do reconhecimento precoce de síndromes algicas oncológicas para a redução sintomatológica. Apesar da escala analgésica de três degraus ser utilizada

mundialmente para aliviar a dor do câncer, a baixa resposta álgica ainda é prevalente. Segundo os autores e o Sistema de Classificação de Edmonton para Dor do Câncer, existem características da dor e do próprio indivíduo que podem afetar o prognóstico analgésico nesses pacientes, como a presença de sofrimento psicológico, dor interruptiva e intensidade da dor vivenciada.⁴

Canabinóides, medicamentos à base de cannabis e moduladores do sistema endocanabinóide

Soliman e cols.⁷ diferenciaram conceitos frequentemente utilizados de maneira inapropriada por trabalhadores da área da saúde. Segundo os autores, a maconha, como a *Cannabis sativa*, relaciona-se à planta ou parte dela. Os canabinóides, como o THC e CBD, são os constituintes ativos da cannabis que atuam em receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Os endocanabinóides, como a anandamida (AEA), são ligantes endógenos que atuam em receptores canabinóides e que possuem papel modulador da dor. A cannabis medicinal engloba as plantas de cannabis usadas com finalidade medicinal, como o Bedrobinol. Já os medicamentos à base de cannabis, como o Dronabinol, são os produtos medicinais de cannabis padronizados de THC e/ou CBD, aprovados e regulamentados para a comercialização terapêutica.⁷

Finn e cols.⁸ diferenciaram os receptores canabinóides e abordaram, especificamente, os principais constituintes da cannabis, o THC e o CBD. O primeiro é um agonista de receptores CB1 e CB2, considerado um componente psicoativo, diferente do CBD. Os receptores CB1 são encontrados, principalmente, em receptores pré-sinápticos do sistema nervoso central (SNC), como em gânglios da base, corno dorsal da medula espinhal, nos circuitos de medo, ansiedade e estresse e em regiões da via descendente da dor. Quando ocorre a complexação de canabinóides com os receptores CB1, há indução de apoptose, da angiogênese e da proliferação celular, além de menor viabilidade do tumor. Já os receptores CB2 encontram-se periféricamente no cérebro e regulam a resposta inflamatória e as células do sistema imunológico, inibindo a produção de citocinas e quimiocinas.⁸

Sistema endocanabinóide no contexto da dor

Sexton e cols.⁹ abordaram as propriedades analgésicas do THC de acordo com os receptores canabinóides mais utilizados em cada modelo de dor. Eles observaram que o componente é capaz de influenciar na dor aguda, com maior participação de receptores CB1, na dor por lesão nervosa, apenas com participação de receptores CB1, além de amenizar a dor visceral e aquela ocasionada por inflamação, as quais possuem igual participação de receptores CB1 e CB2.⁹

Finn e cols.⁸ discutiram acerca do papel do sistema endocanabinóide na modulação dolorosa e seus efeitos no alívio da dor crônica inflamatória, principalmente aquelas induzidas por quimioterapia. O aumento de ligantes de canabinóides endógenos ou exógenos, como agonistas de CB1 e CB2, diminui a transmissão nociceptiva ao longo das regiões cerebrais citadas anteriormente, controlando o início das crises álgicas e propiciando analgesia desencadeada por estresse.

Eles também analisaram a coadministração de terapias adjuvantes com os canabinóides e seus similares, devido à possível potencialização do efeito anti-nociceptivo desejado nesses pacientes. Entre as principais associações benéficas evidenciadas, destacaram-se a interação do

THC e CBD com a gabapentina, assim como a anandamida com o ibuprofeno ou refecoxibe.⁸

Ademais, Nielsen e cols.¹⁰ identificaram que tal coadministração de canabinóides é capaz de diminuir a dose de opióides para analgesia. Ambas substâncias possuem funções e propriedades biologicamente semelhantes, além de receptores acoplados a proteína “G” e mecanismo de ação similares.¹⁰

O estudo de Mücke e cols.¹¹ abordou a eficácia da redução sintomatológica de pacientes com câncer, em cuidados paliativos, com o uso de canabinóides. Para a realização da análise específica da analgesia, eles selecionaram 537 pacientes, os quais cerca de 45% possuíam dor mista e cerca de 20% dor neuropática. Canabinóides e placebos foram distribuídos aleatoriamente e observou-se redução dolorosa de 30% nos grupos que utilizaram canabinóides e 22% nos grupos que utilizaram placebo, sendo assim um importante agente redutor de quadros álgicos relacionados ao câncer.¹¹

De acordo com Donovan e cols.¹², a utilização de cannabis para o alívio da dor oncológica varia de acordo com a gravidade do sintoma. Os autores aplicaram os testes de Fisher (ESAS-r-*css*) para realizar tal associação. Ao final, observaram que dos 816 pacientes incluídos na análise, 156 usavam canabinóides, sendo 1,9% com dor leve (0), 18,1% com dor moderada (de 1 a 3) e 80% com dor intensa (maior ou igual a 4). Ademais, eles relataram que o autotratamento com cannabis é mais frequente naqueles pacientes oncológicos que vivenciam a dor moderada a grave, evidenciando a necessidade de educação sobre os seus possíveis eventos adversos, principalmente quando adquiridos de forma ilegal e não padronizada.¹²

Legalização do uso de canabinóides medicinais

Singh e cols.¹³ evidenciaram a importância do fornecimento confiável e seguro de canabinóides medicinais para pacientes que necessitam da sua utilização. A pesquisa analisou indivíduos norte americanos, residentes do estado da Geórgia, em cuidados paliativos, que possuíam cartão de óleo com baixo teor de THC, ou seja, menor que 5% em peso. Esse cartão protege os pacientes contra possíveis processos judiciais devido à posse de cannabis, apesar da lei federal não descrever como o acesso ao óleo deve ser manejado.

Entre os 101 pacientes entrevistados entre os anos de 2017 e 2018, mais de 50% era do gênero masculino, 65% tinha idade superior a 50 anos e 75% era aposentado ou incapacitado. Grande parte já realizava tratamento crônico com opióides e aproximadamente 75% tinha o câncer avançado como motivo para a busca do THC. Durante a análise, os autores perceberam que grande parte usava fórmulas não aprovadas devido à dificuldade de acesso às formulações aprovadas. 9% desses indivíduos usavam produtos com teor de óleo de THC incerto, 13% utilizavam o óleo com alto teor de THC e 20% usavam outras formas não oleosas da cannabis, como o THC sintético. Além disso, 57% dos pacientes obtinham a cannabis em estados cuja fabricação e varejo de canabinóides são legalizados, 32% através de fornecedores privados e cerca de 10% por meio de dispensários. A maior preocupação entre eles estava no status legal e a segurança na obtenção da cannabis.

Além disso, eles perceberam certa limitação do uso da cannabis medicinal de acordo com o “*status*” socioeconômico. Como a maioria dos pacientes possui um custo médio mensal entre cem e quinhento dólares para a aquisição dessas substância para o alívio da dor, a classe mais

privilegiada e com maior acesso aos canabinóides e seus derivados são a média e alta.¹³

Gibbard e cols.¹⁴ entrevistaram, entre abril e julho do ano de 2019, dez pais de crianças canadenses menores de dezoito anos de idade, que utilizavam diferentes formas de cannabis medicinal. Entre os principais motivos de procura para a utilização desses produtos destacou-se a dor oncológica e a urgência de eficácia quando os outros medicamentos, já em uso, não surtiam os efeitos esperados pelos familiares. Durante a entrevista, grande parte dos pais informou haver importante amenização das crises álgicas e presença de efeitos adversos insignificantes com uso do produto. Ademais, os autores perceberam os complexos desafios jurídicos e financeiros da aquisição da cannabis medicinal.¹⁴

De acordo com o estudo realizado por Hanganu e cols.⁵, 85% dos oncologistas alegam necessitar de treinamentos para a prescrição e fornecimento de informações sobre o uso de canabinóides aos seus pacientes oncológicos em cuidados paliativos. Aproximadamente três entre quatro indivíduos deseja adquirir tais conhecimentos, como benefícios, eventos adversos e posologia. Entretanto, somente 15% desses pacientes as recebem.⁵

Canabinóides medicinais como agentes antiproliferativos no câncer

Gandhi e cols.¹⁵ e Bacari e cols.¹⁶ abordaram o provável papel do uso de canabinóides como agentes antiproliferativos para os cânceres urológicos e para o melanoma maligno, respectivamente. As análises atuais sugerem que tais substâncias possuem efeito antitumoral e, conseqüentemente, auxiliam na manutenção da homeostase proliferativa celular, podendo contribuir não só ao alívio da dor oncológica mas também à progressão de diversos tipos de cânceres, como os gliomas, leucemia, melanomas malignos e os cânceres de próstata, bexiga, estômago, mama e cólon. Os autores postularam que a ampliação de canabinóides no organismo do indivíduo pode ativar mecanismos apoptóticos, além de diminuir a inflamação e interromper a multiplicação celular do câncer ou inibir a metástase de células cancerígenas.^{15,16}

Efeitos colaterais do uso de canabinóides medicinais

Singh e cols.¹³ discorreram acerca dos potenciais eventos adversos do uso de canabinóides medicinais por pacientes oncológicos em cuidados paliativos. Entre os principais efeitos que o THC pode ocasionar, eles citaram o maior risco de psicose, quedas e dependência química, assim como a diminuição do tônus muscular. Relacionado ao uso de CBD, a interação medicamentosa com imunossupressores e anticoagulantes foram os eventos mais observados.¹³

Zeraatkar e cols.¹⁷ analisaram a prevalência de danos graves e de longo prazo do uso da cannabis medicinal ou canabinóides para o alívio da dor crônica (dor com duração maior ou igual a três meses). Além dos eventos adversos mais comuns, como cefaleia, tontura, sonolência, náusea e vômito, os autores observaram que psicose, comprometimento cognitivo, sintomas de abstinência e dependência química, assim como transtornos depressivos e pensamentos suicidas podem surgir com o uso prolongado, maior ou igual a vinte e quatro semanas, dessas substâncias. No entanto, eles perceberam que tais estatísticas possuem baixas evidências de certeza e incompreensíveis inomogeneidade, variando a prevalência entre 0% e 92%.¹⁷

Velayudhan e cols.¹⁸ observaram a utilização de canabinóides em pacientes com cinquenta anos ou mais, independente da condição clínica. Eles identificaram que os produtos contendo

THC devem ser utilizados cautelosamente nesses indivíduos, já que podem potencializar tonturas, frequentes nessa faixa etária, e aumentar a incidência de desmaio e fratura por queda em idosos.¹⁸

O estudo de Wieghorst e cols.¹⁹ abordou especificamente os efeitos adversos cognitivos do uso da cannabis medicinal ou de canabinóides para o tratamento da dor crônica, como a dor oncológica. Através da utilização de evidências de alta qualidade, os autores perceberam que as funções cognitivas era afetadas principalmente naqueles pacientes em uso prolongado dos produtos e em doses de THC elevadas. Entretanto, ainda não há consenso sobre a dose máxima de THC tolerada para que a cognição não seja afetada. A atenção e a memória foram os aspectos cognitivos mais prejudicados nesses indivíduos.¹⁹

Apesar do uso de canabinóides ser amplamente associado à redução do crescimento de células cancerígenas e diminuição da incidência de metástases, Hanganu e cols.⁵ constataram certa associação de seu uso pré-natal *in utero* com o surgimento de diversos tipos de cânceres. Os mais relatados foram o câncer de pulmão, próstata, cerebral, testicular, cervical, urotelial, laringe e de cabeça e pescoço, os quais fornecem indícios clínicos de mutação hereditária da utilização dessas substâncias.⁵

Ademais, os estudos que analisam o uso dos canabinóides no manejo da dor apresentada por pacientes com câncer em cuidados paliativos possuem grande relevância para a ciência. Apesar de existirem barreiras culturais a serem contornadas para que os canabinóides sejam efetivamente e legalmente utilizados por esses pacientes, tais substâncias já são amplamente utilizadas com fins medicinais.¹³

Limitações do estudo

Como limitação, podemos citar a reduzida quantidade de trabalhos que abordam o uso de canabinóides medicinais unicamente na dor oncológica.

Por se tratar de um estudo recente, a análise de publicações mais antigas foi escassa.

Ademais, poucos artigos eram randomizados e controlados, possuindo baixa ou média evidência de certeza.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo identificou que a utilização de medicamentos à base cannabis é capaz de aliviar não só a dor oncológica de pacientes em cuidados paliativos, mas também o bem-estar geral desses indivíduos.

A utilização de canabinóides é considerada uma promissora medida para o tratamento de diversos tipos de cânceres, assim como provável medida profilática de metástases.

Atualmente, os possíveis e mais frequentes eventos adversos com o uso dos produtos medicinais são considerados de baixa gravidade.

Apesar da questão legal do uso de tais medicamentos ter evoluído positivamente, a aquisição das substâncias permanece um desafio aos indivíduos e seus familiares. Frequentemente, a compra é de procedência desconhecida e realizada por meios ilegais.

Nesse sentido, torna-se necessário a disseminação de conhecimento acerca da temática,

tanto para a população geral quanto para os profissionais de saúde.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopes-Júnior LC, Urbano IR, Schuab SIPC, Pessanha RM, Rosa GS, Lima RAG. Effectiveness of complementary therapies for the management of symptom clusters in palliative care in pediatric oncology: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;19;55:03709. doi: 10.1590/S1980-220X2020025103709.
2. Mendes EC, Vasconcellos LCF. Palliative cares on cancer and the doctrinal principles of SUS. *Saúde debate*. 2015;39(106):881-892. doi: 10.1590/0103-1104201510600030026
3. Bastos BR, Pereira AKS, Castro CC, Carvalho MMC. Sociodemographic profile of patients in palliative care at an oncology referral hospital in Pará State, Brazil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2018;9(2):31-36. doi: 10.5123/S2176-62232018000200004.
4. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, Infante G, Miceli R, Caputo M, et al. Cancer pain: Results of a prospective study on prognostic indicators of pain intensity including pain syndromes assessment. *Palliat Med*. 2022;36(9):1396-1407. doi:10.1177/02692163221122354
5. Hanganu B, Lazar DE, Manoilescu IS, Mocanu V, Butcovan D, Buhas CL, et al. Controversial Link between Cannabis and Anticancer Treatments-Where Are We and Where Are We Going? A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2022;22;14(16):4057. doi: 10.3390/cancers14164057.
6. Lessa MA, Cavalcanti IL, Figueiredo NV. Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain. *Rev Dor*. 2016;17(1):47-51. doi: 10.5935/1806-0013.20160012.
7. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod M, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain*. 2021;1;162(1):S26-S44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002269.
8. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;1;162(1):S5-S25. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002268.
9. Sexton M, Garcia JM, Jatoi A, Clark CS, Wallace MS. The Management of Cancer Symptoms and Treatment-Induced Side Effects With Cannabis or Cannabinoids. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2021;(58):86-98. doi: 10.1093/jncimonographs/lgab011.
10. Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M, et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(7):1315-1330. doi: 10.1038/s41386-022-01322-4.
11. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review

- and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):220-234. doi: 10.1002/jcsm.12273.
12. Donovan KA, Chang YD, Oberoi-Jassal R, Rajasekhara S, Smith J, Haas M, et al. Relationship of Cannabis Use to Patient-Reported Symptoms in Cancer Patients Seeking Supportive/Palliative Care. *J Palliat Med*. 2019;22(10):1191-1195. doi: 10.1089/jpm.2018.0533.
 13. Singh V, Zarrabi AJ, Curseen KA, Sniecinski R, Welsh JW, McKenzie-Brown AM, et al. Concerns of Patients With Cancer on Accessing Cannabis Products in a State With Restrictive Medical Marijuana Laws: A Survey Study. *J Oncol Pract*. 2019;15(10): 531-538. doi: 10.1200/JOP.19.00184.
 14. Gibbard M, Mount D, Rassekh SR, Siden HH. Family attitudes about and experiences with medical cannabis in children with cancer or epilepsy: an exploratory qualitative study. *CMAJ aberto*. 2021;9(2):E563-E569. doi:10.9778/cmajo.20200212.
 15. Gandhi S, Vasisth G, Kapoor A. Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(3-4):E138-E142. doi: 10.5489/cuaj.4371.
 16. Bachari A, Piva TJ, Salami SA, Jamshidi N, Mantri N. Roles of Cannabinoids in Melanoma: Evidence from In Vivo Studies. *Int JMol Sci*. 2020;21;21(17):6040. doi: 10.3390/ijms21176040.
 17. Zeraatkar D, Cooper MA, Agarwal A, Vernooij RWM, Leung G, Loniewski K, et al. Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022;4;12(8):e054282. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054282.
 18. Velayudhan L, McGoohan KL, Bhattacharyya S. Evaluation of THC-Related Neuropsychiatric Symptoms Among Adults Aged 50 Years and Older: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *JAMANetwOpen*. 2021;1;4(2):e2035913. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35913.
 19. Wieghorst A, Roessler KK, Hendricks O, Andersen TE. The effect of medical cannabis on cognitive functions: a systematic review. *Syst Rev*. 2022;3;11(1):210. doi: 10.1186/s13643-022-02073-5.

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL: ÊNFASE EM SEU TRATAMENTO E USO DE IMUNOBIOLÓGICOS

JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS: EMPHASIS ON ITS TREATMENT AND USE OF IMMUNOBIOLOGICALS

Ana Facuri¹; Rodrigo P. Magalhães²

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 artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma patologia crônica que possui uma prevalência de aproximadamente 1 em cada 1.000 crianças e se manifesta pela presença artrite em pelo menos uma articulação por um período de no mínimo seis semanas, em menores de 16 anos. **Objetivos:** Apresentar a AIJ e suas repercussões clínicas, enfatizando as terapias medicamentosas e o uso dos imunobiológicos no tratamento. **Métodos:** Trata-se de a uma revisão da literatura de caráter qualitativo e exploratório, utilizando o descritor: “*juvenile rheumatoid arthritis*” AND “*treatment*” AND “*prognosis*” indexado nas bases de dados do PubMed, BVS nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** Após a revisão dos artigos foi elucidado os principais fatos da AIJ e seu o arsenal terapêutico. O uso de medicamentos de primeira linha, como o metotrexato, traz ótimos resultados aos pacientes, porém alguns ainda não alcançam a remissão clínica, o que levou ao estudo de novos medicamentos, os imunobiológicos. Esses fármacos, ainda estudados, vem demonstrado ótimos resultados clínicos na AIJ, fazendo com que diversas crianças e adolescentes que antes não conquistavam o objetivo terapêutico, hoje já o possuam. **Conclusões:** Mostra-se necessário a continuação sobre os imunobiológicos e suas repercussões clínicas, tendo em vista que seus resultados, até o momento, mostram-se extremamente promissores.

Descritores: Artrite idiopática juvenil, tratamento, imunobilógicos.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic pathology that has a prevalence of approximately 1 in every 1,000 children and is manifested by the presence of arthritis in at least one joint for a period of at least six weeks, in children under 16 years of age. **Aims:** To present JIA and its clinical repercussions, emphasizing drug therapies and the use of immunobiologicals in the treatment. **Methods:** This is a qualitative and exploratory literature review, using the descriptor: “*juvenile rheumatoid arthritis*” AND “*treatment*” AND “*prognosis*” indexed in the databases of PubMed, VHL in English, Portuguese and Spanish. **Results:** After reviewing the articles, the main facts of JIA and its therapeutic arsenal were elucidated. The use of first-line drugs, such as methotrexate, brings excellent results to patients, but some still do not reach clinical remission,

which led to the study of new drugs, immunobiologicals. These drugs, still being studied, have shown excellent clinical results in JIA, causing many children and adolescents who previously did not achieve the therapeutic objective, today already have it. **Conclusions:** It is necessary to continue on immunobiologicals and their clinical repercussions, considering that their results, so far, have shown to be extremely promising.

Keywords: Juvenile rheumatoid arthritis; treatment; immunobiologicals.

INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma patologia crônica que possui uma prevalência de aproximadamente 1 em cada 1.000 crianças.¹ Inicia-se em torno dos 6 anos e apresenta picos entre 1 e 4 anos e entre 9 e 14 anos de idade, e possui uma maior incidência no sexo feminino, de forma geral.² Deve-se suspeitar da AIJ nos casos em que menores de 16 anos apresentam artrite em pelo menos uma articulação por um período de no mínimo seis semanas.³ Além disso, essa doença possui 7 subtipos: psoriática, sistêmica, oligoarticular, poliarticular com fator reumatoide positivo, poliarticular com fator reumatoide negativo, relacionada a entesite e indiferenciada. Os subtipos possuem ação, sintomatologia e prevalência em relação a sexo e faixa etária que diferem entre si.^{3,4}

Em relação aos sinais e sintomas da doença, a AIJ manifesta-se com aumento do volume articular e também pela presença dos cinco sinais flogísticos, sendo a dor uma das características mais importantes da doença. Adicionado às manifestações locais, algumas manifestações extra-articulares também podem ocorrer como, por exemplo: psoríase, uveíte anterior, febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada.⁴ A importância do conhecimento dos sinais e sintomas se dá pelo fato do diagnóstico da artrite idiopática juvenil ser clínico e de exclusão.³ E com um rápido diagnóstico podemos dar início a um tratamento precoce que vem demonstrando ótimos resultados.⁵

O tratamento da AIJ conta com diversos medicamentos que cada vez mais vem melhorando o prognóstico do paciente. Atualmente, com o desenvolvimento dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, o resultado está cada vez melhor, fazendo com que os pacientes atinjam as metas terapêuticas que antes não eram atingidas por muitos.⁵

Entretanto, mesmo com toda a evolução do diagnóstico e do tratamento, o atendimento de crianças e adolescentes com doenças reumáticas se caracteriza por uma padronização, na qual o paciente muitas vezes não é escutado, gerando uma baixa adesão medicamentosa, que já seria por si só complicada por ser uma doença crônica. E assim, acarretando em um pior prognóstico, diminuindo qualidade de vida não apenas ao paciente, mas também de sua família.⁶ Demonstrando assim, a importância do conhecimento sobre a patologia em si e sobre os medicamentos indicados no tratamento da mesma.

OBJETIVOS

Primário: Elucidar o uso de imunobiológicos no tratamento da artrite idiopática juvenil.

Secundário: Expor as opções terapêuticas da artrite idiopática juvenil.

Terciário: Apresentar a artrite idiopática

MÉTODOS

Corresponde a uma revisão integrativa da literatura de caráter qualitativo e exploratório, utilizando o descritor: “*juvenile rheumatoid arthritis*” AND “*treatment*” AND “*prognosis*” indexado nas bases de dados do PubMed, BVS nos idiomas inglês, português e espanhol. A pesquisa restringiu-se a artigos publicados de forma completa e gratuita, de tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, nos últimos 5 anos, tendo como resultado 37 publicações, no qual foram selecionados treze mediante a critérios de relação com a temática. Além do uso da cartilha de 2011 sobre artrite idiopática juvenil da Sociedade Brasileira de Reumatologia, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Idiopática Juvenil do Ministério da Saúde de 2021 e do artigo Artrite Idiopática Juvenil: Versão 2016 do IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição

A artrite idiopática juvenil (AIJ) engloba diversas patologias que possuem como principal característica a artrite crônica, com tempo maior ou igual a seis semanas, em menores de 16 anos.³

Fisiopatologia

A fisiopatologia da AIJ está diretamente ligada a atividade da imunidade inata e adaptativa, acarretando em uma inflamação crônica. Porém, tendo em vista que existem subtipos da artrite idiopática juvenil, entende-se que cada um deles possui mecanismos que se diferem, como por exemplo pela presença ou não de fator reumatoide, auto anticorpos e também a associação com diversos tipos antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27). Além disso, cada subtipo age em diferentes sexos e faixas etárias.⁴

Subtipos

Psoriática

Atingindo aproximadamente 5% de todos os acometidos pela artrite idiopática juvenil, a artrite psoriática juvenil (JPsA) é definida, de acordo com a International League of Associations of Rheumatology (ILAR), pela correlação de artrite e psoríase, porém quando não há psoríase, o paciente deve possuir pelo menos dois dos seguintes critérios: história familiar de psoríase em parente de primeiro grau, onicólise, dactilite ou depressão nas unhas.⁷

Sistêmica

No que diz respeito a subcategoria de início sistêmico, ela é considerada a mais grave e possui características semelhantes a doenças de caráter autoinflamatórias, tendo participação majoritária da imunidade inata. Inicialmente, a doença apresenta mais frequentemente febre e algumas outras manifestações sistêmicas, a artrite surgirá posteriormente e, afetará 10% dos pacientes, podendo se manifestar após algumas semanas ou meses das apresentações iniciais. O subtipo sistêmico apresenta uma maior chance surgirem complicações letais, como por exemplo a síndrome de ativação macrofágica (SAM), que tem incidência de 10% dos casos. O

procedimento terapêutico é diferenciado e deve ser realizado rapidamente. Os sintomas clínicos e laboratoriais são caracterizados por citopenia, febre geralmente persistente, hipofibrinogenemia, aumento das enzimas hepáticas, aumento do tempo de protrombina e do tempo parcial da tromboplastina, organomegalia, aumento da ferritina, da desidrogenase lática, dos triglicerídeos, de D-dímeros, disfunção do sistema nervoso central, sintomas hemorrágicos e queda da velocidade de hemossedimentação. É visto um aumento das citocinas TNF α e IL-6 que possuem ação inflamatória. A SAM é uma complicação caracterizada pela sua evolução rápida, e os critérios de diagnóstico iniciais podem não ser apresentados pelo acometido. É de suma importância que haja acompanhamento laboratorial frequente do paciente para que a terapia caminhe corretamente e seja realizado a tempo, visto que essa complicação grave apresenta letalidade de 6%-8% dos casos.

4

Oligoarticular

A artrite em uma a quatro articulações, geralmente nos primeiros seis meses da doença caracteriza como AIJ oligoarticular. É o subtipo mais comum (50% dos casos de AIJ) e de melhor prognóstico, e acomete predominantemente crianças entre 2 a 4 anos e do sexo feminino. A uveíte anterior crônica (UAC) é a principal comorbidade que pode ser ocasionada por esse subtipo da AIJ.⁴

Poliarticular com fator reumatoide positivo

Quando a artrite acomete de cinco ou mais articulações nos seis primeiros meses da doença e apresentam fator reumatoide (FR) positivo, ela recebe o nome de AIJ poliarticular com fator reumatoide positivo. Ela possui as mesmas características laboratoriais e clínicas a de um adulto. E também, para o seu diagnóstico são necessárias duas análises com resultados positivos de FR, com intervalo mínimo de três meses entre elas.⁴

Poliarticular com fator reumatoide negativo

Diferentemente da AIJ poliarticular com FR positivo, essa apresenta fator reumatoide negativo. Além disso, esse subtipo pode evoluir como uma forma exacerbada da AIJ oligoarticular, podendo inclusive levar a uveíte anterior crônica.⁴

Artrite relacionada a entesite

Dentre os subtipos já apresentados, o que mais se relaciona com o antígeno HLA B27 é a artrite relacionada a entesite. Além disso possui como uma importante complicação a espondiloartrite.⁴

Artrite indiferenciada

Os casos de quadros que não contemplam todos os critérios de inclusão para os outros subtipos, são denominados como artrite indiferenciada.⁴

Sinais e Sintomas

A artrite idiopática juvenil possui como principal manifestação o aumento do volume articular e a presença de pelo menos dois dos cinco sinais flogísticos, sendo que é necessário a permanência desses sinais por pelo menos seis semanas.⁴ Além do mais, o inchaço, o aumento da temperatura nas articulações e a dor são as principais manifestações que caracterizam a artrite.³

A dor ocorre a partir da inflamação local, que leva a sensibilização periférica e central,

gerando o estímulo doloroso que, pelas vias endógenas de modulação da dor, determina as respostas a dor.⁸ Mesmo esse sintoma sendo extremamente característico, crianças pequenas, muitas vezes, não apresentam dor, apenas os sinais flogísticos nas articulações afetadas. Entretanto crianças mais velhas frequentemente relatam a sensação de dor, tornando esse fenômeno um dos mais significativos e que mais afetam a qualidade de vida do paciente.⁹

No que se refere a manifestação extra-articular, sabe-se que elas se diferem em relação aos subtipos, podendo apresentar principalmente psoríase, uveíte anterior, febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia generalizada.⁴ Uma das mais frequentes e comum, é a uveíte anterior crônica (UCA), sendo, geralmente, assintomática e ocorrendo em cerca de 10 a 20% das crianças que possuem AIJ. Outra manifestação é a uveíte anterior aguda (UAA) que é tipicamente associada ao HLA-B27 e a espondilite. Essas duas apresentações se diferem, pois a UAA caracteriza-se por ter dor e eritema de início súbito, fotofobia, unilateral e por também não requerer tratamento.¹⁰ Esses distúrbios inflamatórios oculares podem acarretar em uma piora visual em cerca de um terço das crianças com AIJ, das quais 22% tornam-se cegas.¹¹

Analisando os sinais e sintomas apresentados, percebe-se a importância de um diagnóstico precoce para assim iniciar mais rapidamente o tratamento e diminuir as chances de dano crônico as articulações levando a um prejuízo da função da mesma.⁴

Diagnóstico

O diagnóstico da artrite idiopática juvenil é clínico e, como já dito anteriormente, necessita-se da presença de artrite em pelo menos uma articulação por um período de no mínimo seis semanas, em menores de 16 anos.³

Para ser realizado o diagnóstico da AIJ é necessário excluir outras doenças que apresentam sinais e sintomas similares como vasculites e infecções. Mas também, outro detalhe do diagnóstico é o teste terapêutico, efetuado pela administração de antibióticos, sendo positivo quando não há resposta, em contrapartida após a utilização de corticosteroides, a melhora clínica pode ser notada.¹²

Em relação aos exames complementares, é válido solicitar hemograma, velocidade de hemossedimentação, dosagem de proteína C reativa, além de fator reumatoide, detecção do HLA B27 e FAN, que auxilia na identificação do subtipo da AIJ.⁴

Tratamento não medicamentoso

Existem diversas vertentes do tratamento da AIJ, abrangendo desde terapias psicológicas até fisioterapia que, comprovadamente, beneficiam os pacientes que vivem com dor crônica.⁸

A fisioterapia é realizada com compressas quentes, amplitude de movimento, exercícios isométricos, alongamento e exercícios de condicionamento físico.⁸ Essas atividades são de suma importância não apenas para a manutenção, mas também para a recuperação de articulações atingidas pela doença, possibilitando que o paciente seja capaz de realizar seus afazeres cotidianos. Vale salientar que a prática de esportes deve ser supervisionada e estimulada, ressaltando esportes de forte impacto, que devem ser evitados no início do tratamento.³

Tratamento medicamentoso

Para o tratamento medicamentoso fazem parte do arsenal terapêutico os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoide por via sistêmica, glicocorticoide intra-articular e

medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos.^{4,13}

Para que seja realizada a escolha da droga, deve-se levar em consideração a segurança a longo prazo, eficácia, tolerabilidade, idade, dosagem e indicação, como por exemplo na uveíte recorrente ou crônica, nas quais o adalimumabe é preferível se comprado com outros medicamentos.⁶

Ademais, toda decisão que diz respeito ao tratamento deve ser antes conversada com a família e com o paciente para que todos possam entrar em um consenso e para que as dúvidas sejam cessadas sobre eficácia do medicamento e prognóstico da doença. Outra forma de garantir uma melhor adesão a terapia medicamentosa é expor os benefícios e malefícios de cada droga, como a via de administração e a frequência de doses, por exemplo.⁴

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Os anti-inflamatórios não esteroidais são medicamentos recomendados como terapia adjunta nos casos sintomáticos, principalmente durante o início do tratamento com os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Sua ação analgésica e anti-inflamatória ocorre pelo bloqueio da formação de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase. Tanto o seletivo quanto ou não seletivo já foram utilizados na AIJ.⁵

Tratando-se de efeitos adversos, os mais comuns a essa classe medicamentosa são: efeitos gastrointestinais, rash cutâneo, cefaleia e febre. A combinação entre glicocorticoides, leflunomida e metotrexate pode agravar reações gastrointestinais adversas.⁵

Glicocorticoide por via sistêmica

Para as manifestações extra-articulares da artrite sistêmica e para certas complicações como a síndrome de ativação macrofágica (SAM), utiliza-se os glicocorticoides sistêmicos, que podem ser administrados via oral ou endovenosa, pela pulsoterapia. Mesmo com a rápida ação anti-inflamatória e imunossupressora dos glicocorticoides, esse medicamento, devido aos seus graves efeitos colaterais, não deve ser mantido por um longo período.⁴

Glicocorticoide intra-articular (GCIA)

Dentre as complicações da AIJ, uma das mais frequentes é a dismetria, principalmente em pacientes que apresentam sinovite assimétrica ou que possuem o subtipo oligoarticular. Nesse caso, por exemplo, o glicocorticoide intra-articular é uma excelente escolha terapêutica tendo em vista, que a mesma age de forma a reduzir a gravidade dessa complicação.¹⁴

Para grandes articulações a primeira escolha medicamentosa é o hexacetonido de triancinolona, e para articulações pequenas possui-se como escolha o betametasona ou metilprednisolona. Em crianças menores de 6 anos ou em pacientes que necessitam de múltiplas infiltrações é recomendada a realização de sedação consciente.¹⁴

Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

Com o objetivo de controlar ou cessar a inflamação, os MMCDs são extremamente recomendados. Nesse grupo pode-se citar a sulfassalazina, o metotrexato e a leflunomida, sendo o metotrexato (MTX) o mais utilizado tendo em vista a sua segurança, baixo custo, eficácia e facilidade posológica, podendo ser realizado uma vez na semana. O MTX é indicado para todos os pacientes que apresentem o subtipo poliarticular e oligoarticular, que não apresentam uma resposta desejada aos AINEs e a GCIA. Para o monitoramento dos pacientes que fazem uso dessa classe

medicamentosa, exames laboratoriais como hemograma e enzimas hepáticas, devem ser realizados periodicamente, tendo em vista a possibilidade de anemia e hepatite medicamentosa.³

O metotrexato pode ser administrado por via oral, subcutânea ou intramuscular, sendo a dose habitual entre 10-15 mg por metro quadrado semanalmente, pode-se adicionar ácido fólico 24 horas após a administração do MTX, ajudando na redução de efeitos adversos, que são: náuseas, úlceras orais, exantema, tosse, lesão hepática, e também possíveis efeitos ao feto.¹⁵

Além desses medicamentos que são sintéticos, surgiu uma nova subclasse medicamentosa que são os chamados medicamentos modificadores da doença biológicos (MMCDb), que alterou o prognóstico de diversos pacientes que utilizando as drogas aqui já apresentadas, não atingiu o resultado esperado.¹⁶

O tratamento biológico deve ser recomendado aos pacientes que possuem articulações de alto risco acometidas (punhos, articulações do quadril, sacroilíacas e vértebras cervicais) e também alta atividade geral da doença.¹ Vale ressaltar que a adesão dos MMCDb foi elevada em diversos estudos. E nos casos de AIJ poliarticular em torno de 50% dos pacientes atingem a remissão, que é o objetivo do tratamento.¹³ Os agentes biológicos, geralmente, se associam a uma maior suscetibilidade a infecções, sendo assim importante informar o paciente e os pais sobre os medicamentos e também sobre medidas profiláticas como vacinação, o rastreio da tuberculose (teste cutâneo ou PPD). Em caso de infecções o tratamento com um biológico deverá ser suspenso de maneira temporária ou definitiva.¹⁵

Agentes anti-TNF

O TNF é um mediador necessário no processo de inflamação, e os medicamentos anti-TNF agem de forma a bloquear seletivamente esse mediador. Ainda são medicamentos que necessitam de mais acompanhamento para que se possa estabelecer com segurança os seus possíveis efeitos adversos, porém até este momento essa classe medicamentosa se mostrou bastante eficaz e segura. Com ressalva ao subtipo sistêmico, os anti-TNF podem ser utilizados em todos outros subtipos da AIJ. Em relação a possíveis manifestações colaterais, a suscetibilidade a infecções representa o maior risco aos pacientes, especialmente a tuberculose. No que diz respeito ao seu uso, podem ser associados ao metotrexato ou podem ser utilizados isoladamente.¹⁵

Etanercepte

Esse medicamento age de maneira a evitar a ligação entre o TNF e seu receptor nas células inflamatórias, o que acarreta em um bloqueio ou pelo menos em uma diminuição do processo inflamatório que ocorre na artrite idiopática juvenil. As principais indicações de uso dessa droga é a AIJ poliarticular que não possuem resposta desejada com o uso do metotrexato, também tem sido utilizada nos casos de uveíte, quando o uso de esteroides tópicos e do metotrexato não são suficientes. Esse fármaco pode ser administrado na dose de 0,8mg/Kg uma vez na semana por via subcutânea ou 0,4mg/Kg duas vezes na semana, também por via subcutânea. Seus efeitos adversos consistem em reações nos locais de aplicação, geralmente de intensidade leve e moderada.¹⁵

Adalimumabe

O fármaco adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano que possui mecanismo de ação similar ao medicamento infliximabe. A dosagem administrada são 24mg/m² por injeção

subcutânea até um máximo de 40mg por injeção, frequentemente associada também ao metotrexato. Os efeitos colaterais que podem ocorrer são relações locais como pontos vermelhos, inchaço e prurido, na localização onde foi aplicada a injeção, porém são efeitos de moderada intensidade e de curto período de duração. Dentre as principais indicações em patologias reumáticas pediátricas está a AIJ com progressão poliarticular em crianças onde o tratamento com metotrexato não foi eficaz. Ele tem sido administrado sem comprovação científica até o presente momento, na terapia da uveíte relacionada à AIJ, quando o tratamento com metotrexato e esteroides tópicos não se mostraram suficientes.¹⁵

Infliximabe

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (parte da sua composição é derivada de uma proteína presente no organismo de ratos). O processo inflamatório é a base da artrite idiopática juvenil que é bloqueado ou diminuindo pela ligação dos anticorpos monoclonais ao TNF. Esse fármaco é prescrito na dose de 6mg/kg via endovenosa, aplicado em ambiente hospitalar a cada 8 semanas. Seu uso está associado ao metotrexato com o intuito de diminuir os respectivos efeitos colaterais. Os efeitos adversos possíveis são reações alérgicas durante a aplicação, que podem ser de diferentes graus desde as mais leves (falta de ar, erupção cutânea vermelha, prurido) facilmente solucionáveis, até as reações mais pesadas como hipotensão (diminuição da pressão arterial) e risco de entrar em choque. Depois das primeiras administrações as reações alérgicas costumam ser mais constantes devido a uma imunização contra uma parte da molécula proveniente de ratos. Em caso de reações alérgicas o uso do medicamento deve ser interrompido. O fármaco pode ser administrado em dose menor (3 mg/Kg) embora seja eficiente, na maioria das vezes está correlacionado a maiores efeitos adversos que podem ser graves. A respeito das principais recomendações para uso em doenças reumáticas pediátricas, o infliximabe não é indicado para artrite idiopática juvenil e é feito de forma off-label.¹⁵

Outros agentes biológicos

Anakinra

Este medicamento age como antagonista do receptor da IL-1, interferindo em sua ação e assim, inibindo o processo inflamatório. Esse fármaco é frequentemente utilizado off-label em pacientes com AIJ sistêmica, dependentes de corticosteroides. Sua administração é por via subcutânea na dose de 1 a 2 mg/Kg diariamente. Suas reações adversas são geralmente locais de intensidade moderada, casos de hepatite e de ativação macrofágica podem ocorrer, porém são raros.¹⁵

Canaquinumabe

É um medicamento monoclonal de segunda geração, que age de maneira específica na interleucina-1, inibindo a inflamação na artrite idiopática juvenil sistêmica que são dependentes de corticosteroides. Deve ser administrado mensalmente em dose de 4mg/Kg por via subcutânea. Suas possíveis manifestações colaterais locais são similares a da anakinra.¹⁵

Tocilizumabe

Esse fármaco é um anticorpo monoclonal específico para o receptor da interleucina 6 (IL6), que age inibindo o processo inflamatório na artrite idiopática juvenil sistêmica dependentes

de corticosteroides e também na artrite idiopática poliarticular que não respondem de maneira desejada a outros medicamentos. A forma de administração é por via endovenosa, sendo em pacientes com IJ sistêmica de 15 em 15 dias numa dose de 8mg/Kg em pacientes com mais de 30Kg e 12mg/Kg em pacientes com menos de 30Kg, sendo frequentemente associado ao metotrexato. Na AIJ poliarticular administra-se o medicamento a cada 4 semanas na dose de 8mg/Kg em pacientes com mais de 30Kg e 10mg/Kg em pacientes com menos de 30Kg. Como efeitos adversos pode-se citar: leucopenia, plaquetopenia, neutropenia, alterações nos níveis lipídicos e nas transaminases, maior suscetibilidade a infecções graves, hepatite e também síndrome de ativação macrofágica.¹⁵

Abatacepte

Esse medicamento age de forma direcionada contra a CTL4lg, que é uma molécula essencial na ativação dos linfócitos T. Sua indicação é para crianças que possuem AIJ poliarticular que não respondem ao metotrexato e/ou a outros agentes biológicos. Sua administração é feita por via intravenosa numa dose de 6mg/Kg associado ao metotrexato para diminuição de seus efeitos adversos, mesmo esses não sendo muito significativos.¹⁵

Monitoramento

Como qualquer outra doença crônica, a AIJ leva um impacto que atinge vários âmbitos não apenas da vida do paciente, mas também de sua família, abalando os aspectos educacionais, econômicos, sociais, físicos e emocionais. Mostrando-se assim a importância de um bom relacionamento do médico e de outros profissionais da saúde, como fisioterapeuta e psicólogo, para que haja uma melhor troca de informações e também para cessão de dúvidas que ocorrerão durante todo o tratamento, elucidando as alterações físicas e comportamentais que poderá ocorrer com a criança, tendo em vista que esses pacientes, por conviverem, muitas vezes, com uma dor crônica, algumas crianças podem apresentar tristeza ou raiva.³

Além do mais, uma boa relação médico-paciente pode prevenir a interrupção do tratamento, sendo capaz de ocorrer consequências graves e irreversíveis, como piora da inflamação, deformidades articulares, destruição da cartilagem e piora da capacidade física.³ Os pacientes que fazem o uso correto dos medicamentos, geralmente, controlam a doença até o final da adolescência, porém outros podem apresentar períodos de remissão e crises que podem se perseverar até a vida adulta.³

Em relação a algumas complicações da AIJ, recomenda-se uma ênfase sobre os sinais de alerta da UAA em crianças com espondiloartrite, e em criança que possuem alto risco de desenvolver UCA, a triagem oftalmológica a cada 3 meses se faz necessária.¹⁰

Prognóstico

Tendo em consideração que a artrite idiopática juvenil é caracterizada por diversos fenótipos clínicos, entende-se que cada um apresenta um prognóstico distinto.¹⁶ Em relação aos subtipos, os que estão associados a presença de FAN, ausência de FR e de anticorpos para CCP, correspondem a um grupo mais favorável. Ademais, a presença de danos radiológicos, artrite em articulações do quadril, punhos ou temporomandibulares, representam um pior prognóstico.⁶

CONCLUSÕES

Em virtude do que foi mencionado, é evidente a importância do conhecimento sobre artrite idiopática juvenil e seu tratamento. Como é uma doença que atinge milhares de crianças e adolescentes, e suas repercussões clínicas podem se perpetuar durante toda a vida do paciente, nota-se a necessidade constante de novos estudos sobre a patologia em si, e também sobre novas terapias medicamentosas.

Além dos medicamentos já conhecidos e amplamente estudados, os imunobiológicos alteraram o prognóstico de diversos pacientes, que anteriormente não alcançavam o objetivo terapêutico, que é a remissão da doença, acarretando complicações que não só afetavam a vida do acometido, mas também a de sua família.

Sendo assim, a continuação dos estudos sobre os MMCDb, suas indicações, doses e efeitos adversos, ocasionará em uma ainda melhor qualidade de vida a toda população que é atingida pela artrite idiopática juvenil, permitindo que a mesma possua uma vida com uma quantidade menor, ou até mesmo, sem repercussões clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Neve-Græsbøll A, Glerup M, Herlin T. [Biological therapy in juvenile idiopathic arthritis]. *Ugeskr Laeger*. 2022 Mar 28;184(13):V09210739. Danish. PMID: 35499221.
2. Madanipour S, Prinja A, Lee M, Rashid A. Shoulder arthroplasty for juvenile idiopathic arthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1):2309499019890615. doi: 10.1177/2309499019890615. PMID: 31916484.
3. Artrite idiopática juvenil: Cartilha 2011 da Sociedade Brasileira de Reumatologia.
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Idiopática Juvenil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria da Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta Nº 16, de 03 de setembro de 2021.
5. Shi CL, Zhang Y, Zhang ZY, Zhou J, Tang XM. Comparative Efficacy and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Indian Pediatr*. 2021 Feb 15;58(2):162-168. PMID: 33632948.
6. Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Nov 7;15(1):78. doi: 10.1186/s12969-017-0206-9. PMID: 29116003; PMCID: PMC5678777.
7. Brunello F, Tirelli F, Pegoraro L, Dell'Apa F, Alfisi A, Calzamatta G, Folisi C, Zulian F. New Insights on Juvenile Psoriatic Arthritis. *Front Pediatr*. 2022 May 26;10:884727. doi: 10.3389/fped.2022.884727. PMID: 35722498; PMCID: PMC9199423.
8. Nijhof LN, Nap-van der Vlist MM, van de Putte EM, van Royen-Kerkhof A, Nijhof SL. Non-pharmacological options for managing chronic musculoskeletal pain in children with pediatric

- rheumatic disease: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2018 Nov;38(11):2015-2025. doi: 10.1007/s00296-018-4136-8. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30155667; PMCID: PMC6208689.
9. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. *Eur J Pediatr.* 2019 Jan;178(1):17-20. doi: 10.1007/s00431-018-3286-8. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30448866; PMCID: PMC6311192.
 10. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, Colbert RA, Feldman BM, Holland GN, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Horonjeff J, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Passo MH, Stoll ML, Rabinovich CE, Sen HN, Schneider R, Halyabar O, Hays K, Shah AA, Sullivan N, Szymanski AM, Turgunbaev M, Turner A, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Jun;71(6):703-716. doi: 10.1002/acr.23871. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021540; PMCID: PMC6777949.
 11. Duica I, Voinea LM, Mitulescu C, Istrate S, Coman IC, Ciuluvica R. The use of biologic therapies in uveitis. *Rom J Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun;62(2):105-113. PMID: 30206553; PMCID: PMC6117529.
 12. Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher G. Implications of SARS-CoV-2 Infection in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 12;23(8):4268. doi: 10.3390/ijms23084268. PMID: 35457086; PMCID: PMC9029451.
 13. Nieto-González JC, Trives-Folguera L, Melgarejo-Ortuño A, Ais A, Serrano-Benavente B, Sanjurjo M, Álvaro-Gracia JM, Sáez IM. Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep.* 2021 Aug 10;11(1):16195. doi: 10.1038/s41598-021-95252-8. PMID: 34376702; PMCID: PMC8355317.
 14. Nieto-González JC, Monteagudo I. Intra-articular joint injections in juvenile idiopathic arthritis: state of the art. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2019 Mar-Apr;15(2):69-72. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.015. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30243614
 15. Artrite Idiopática Juvenil Versão de 2016 IRCCS Istituto G. Gaslini, Università di Genova Pediatria II, Reumatologia, EULAR Centre of Excellence in Rheumatology 2008-2018 Via Gaslini 5, 16147 Genova, Italy
 16. Choida V, Hall-Craggs M, Jebson BR, Fisher C, Leandro M, Wedderburn LR, Ciurtin C. Biomarkers of Response to Biologic Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pharmacol.* 2021 Feb 2;11:635823. doi: 10.3389/fphar.2020.635823. PMID: 33603671; PMCID: PMC7884612

SÍFILIS GÁSTRICA: UM RELATO DE CASO

GASTRIC SYPHILIS: A CASE REPORT

Lucas Q. Alvarez¹; Guilherme A. de Alencar²

¹Acadêmico do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; lucasqa19@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: A sífilis, em alguns casos, pode não apresentar sintomas claros, visto que boa parte dos pacientes não se lembra das manifestações anteriores ou os sinais e sintomas não foram clinicamente observáveis.¹ Manifestações gástricas decorrentes da sífilis são muito raras, correspondendo a menos de 1% dos casos, o que leva muitos médicos a desconhecem suas apresentações clínicas e endoscópicas.² O caso a ser relatado é de um homem de 66 anos com quadro clínico de epigastralgia, perda ponderal, náuseas, vômitos e constipação e com endoscopia digestiva alta previamente realizada, a qual levantou suspeita para neoplasia gástrica devido a achados suspeitos. **Objetivos:** Descrever um caso de sífilis gástrica e discorrer sobre a importância do relato. **Métodos:** Foram coletados relatos dos médicos responsáveis pelo paciente, consulta nos prontuários eletrônicos e físicos do paciente e pesquisas por artigos em bibliotecas virtuais em saúde. **Resultados:** Observou-se que o paciente foi internado para realização de gastrectomia total, sendo realizada avaliação de risco cirúrgico. Porém, após obtenção de resultado de biópsia não conclusiva na EDA e VDRL positivo, foi fechado o diagnóstico de sífilis gástrica e posterior tratamento em médico clínico geral. **Conclusões:** As características inespecíficas da sífilis gástrica podem desencadear diagnósticos e condutas incorretos, levando muitas vezes a realização de procedimentos irreversíveis e extremamente danosos aos pacientes. A ausência de outros sinais e sintomas primários ou secundários não devem excluir o diagnóstico de sífilis.

Descritores: Sífilis; Sífilis Latente; Sintomas Sifilíticos; Gastroenterologia; Estômago.

ABSTRACT

Introduction: Syphilis, in some cases, may not present clear symptoms, since most patients do not remember the previous manifestations or the signs and symptoms may be clinically inapparent.¹ Gastric involvement in syphilis is very rare, accounting for less than 1% of the reported cases, which leads many physicians to be unaware of its clinical and endoscopic presentations.² The case to be described is of a 66-year-old male presenting epigastric pain, weight loss, nausea, vomits and constipation, and a previously performed upper gastrointestinal endoscopy raised suspicion for gastric cancer due to the endoscopic findings. **Objective:** To describe a case of gastric syphilis and the importance of its discussion. **Methods:** Reports were collected from the physicians responsible for the patient, evaluation of the patient's electronic and physical medical records and searches for articles in online medical libraries. **Results:** It was observed that the patient was hospitalized for a total gastrectomy, and surgical risk assessment was performed.

However, after obtaining an inconclusive biopsy result in the endoscopy and a positive VDRL test, the diagnosis of gastric syphilis was concluded and subsequent treatment was conducted by a general practitioner. **Conclusions:** The nonspecific characteristics of gastric syphilis can lead to misdiagnosis and treatment, often leading to irreversible and extremely harmful procedures being done to patients. The absence of other primary or secondary signs and symptoms should not exclude the diagnosis of syphilis.

Keywords: Syphilis; Syphilis, Latent; Syphilitic Symptoms; Gastroenterology; Stomach.

INTRODUÇÃO

A sífilis, doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Treponema pallidum* - bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas - é bem descrita desde o século XV, sabidamente sendo transmitida principalmente por via sexual, sendo, no início do século XX, uma das maiores causas de doenças neurológicas e cardiovasculares mundialmente. Porém, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, houve grande queda na sua incidência, que seguiu em declínio até meados dos anos 1980. Nesta época, acompanhando o surgimento do HIV, voltou a ter maior importância epidemiológica mundialmente. Dados recentes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan – MS) apontam um crescimento de aproximadamente 8,5 vezes nos casos detectados de sífilis adquirida, passando de 9,3/100 mil habitantes em 2011, para 78,5/100 mil habitantes em 2021 no Brasil, acometendo principalmente homens (60,6%), a região Sudeste (51%) e a faixa etária de 20 a 29 anos (35,6%).³

A doença é dividida em uma série de três fases que, em alguns casos, podem não ser claras, uma vez que boa parte dos pacientes não se lembra das manifestações anteriores ou os sinais e sintomas não foram clinicamente observáveis.¹

A sífilis gástrica foi relatada inicialmente em dois casos em 1834, e seu quadro clínico mais comum é de epigastralgia, impressão de saciedade precoce, anorexia, náuseas, vômitos e perda ponderal.^{4,5} Devido ao fato de ser muito rara, com manifestações gástricas em menos de 1% dos casos relatados, muitos médicos desconhecem suas apresentações clínicas e até mesmo endoscópicas.²

Uma revisão sistemática publicada em 2010 demonstrou que a maioria dos pacientes com sífilis gástrica não apresentavam histórico clínico ou exame físico compatível com a sífilis. A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) costuma revelar diminuição da expansibilidade gástrica, podendo também serem visualizados edema mucoso, erosões, múltiplas úlceras, friabilidade, enantema, rugosidades gástricas hipertrofiadas e nódulos, sendo as regiões mais acometidas a do antro e pré-pilórica.¹

OBJETIVO

Descrever um caso de sífilis gástrica em um paciente masculino de 66 anos com sintomas gastrointestinais e emagrecimento excessivo e discutir sua importância diante da realidade de desconhecimento da doença e suas características por parte da comunidade médica em geral.

MÉTODOS

Foram coletados relatos dos médicos responsáveis pelo paciente, consulta nos prontuários eletrônicos e físicos do paciente e realizadas pesquisas por “Título” nas bibliotecas BVS-MS, Scielo e PubMed utilizando os termos “Sífilis gástrica”, “*Syphilitic gastritis*” e “*Gastric syphilis*”.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 66 anos de idade, sedentário, sem comorbidades ou história familiar de câncer, compareceu a consulta com clínico geral relatando epigastralgia, náuseas, vômitos, inapetência, constipação e perda ponderal. Foram solicitados Endoscopia Digestiva Alta (EDA), EAS, ultrassonografia (USG) e Tomografia Computadorizada (TC) de abdome e hemograma e foi encaminhado à Cirurgia Geral.

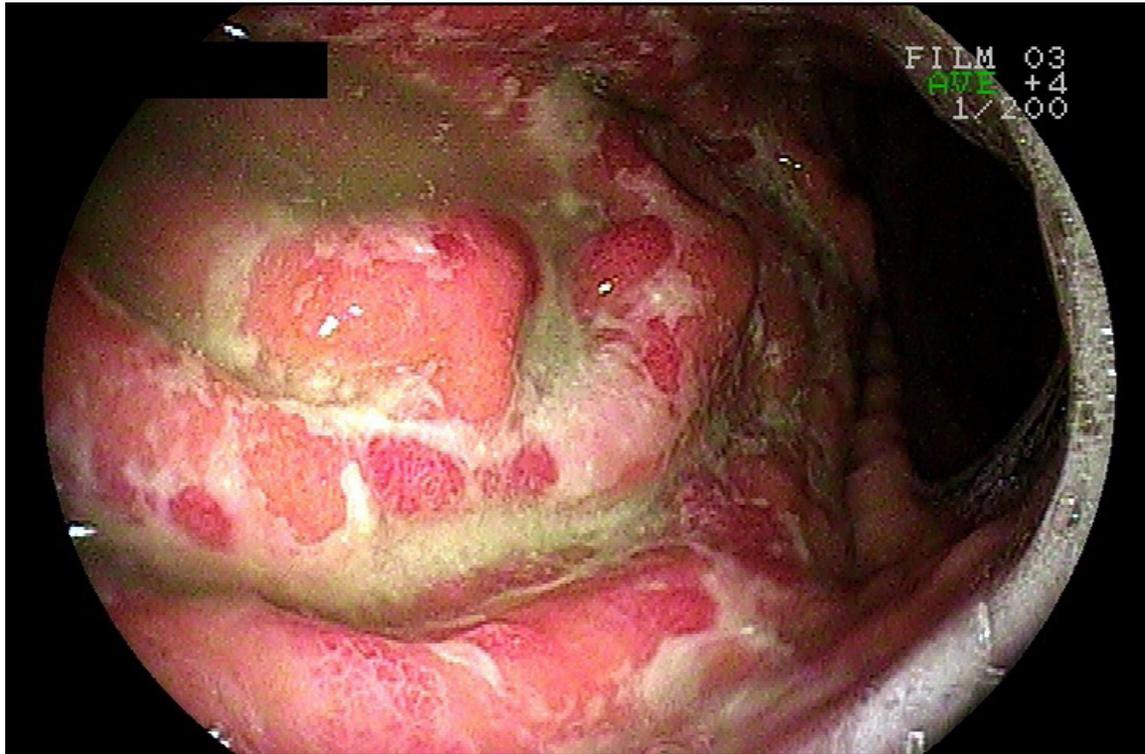
Posteriormente, em consulta com cirurgião, referiu permanecimento das queixas e que havia perdido aproximadamente 8kg de peso em 15 dias. Os exames de sangue e urina não apresentaram alterações, assim como a USG. O laudo tomográfico demonstrou: “Discreto espessamento de parede gástrica, com presença de linfonodos na região mesentérica, e a endoscopia, segundo laudo, evidenciou “Pangastrite severa, *H. pylori* negativo”, sendo então solicitada pelo cirurgião nova EDA com biópsia, além de nova TC de Abdome e hemograma a serem realizados e solicitado que retornasse após realização dos exames.

No retorno, continuou se queixando dos sintomas, e apresentou a nova TC: “Espessamento Parietal Gástrico e presença de linfonodos em região mesentérica”. A EDA evidenciou: “No corpo gástrico, principalmente na pequena curvatura, mucosa espessada, irregular, endurecida, perda do padrão normal das pregas, recobertas por fibrina e intensamente friáveis ao toque” (Figuras 1 a 4), o que levou a suspeita imediata de neoplasia infiltrante do corpo gástrico, sendo solicitada internação para realização de gastrectomia total eletiva.

Ainda aguardando resultado da biópsia, foi internado e realizado risco cirúrgico, sendo evidenciada perda de 15kg de peso em 2 meses e liberado (ASA 1) para realizar a cirurgia, permanecendo internado na unidade hospitalar. No mesmo dia, à noite, foi realizado contato do endoscopista com o cirurgião responsável, pois a análise histopatológica da biópsia havia sido concluída, demonstrando: “Lesão gástrica ulcerada exibindo alterações epiteliais de natureza regenerativa. Na lâmina própria observa-se exuberante infiltrado inflamatório rico em plasmócitos. Ausência de atrofia e metaplasia intestinal. A pesquisa de *H. pylori* pela técnica de Giemsa resultou negativa. Ausência de critérios inequívocos para neoplasia” (Figura 5), sendo sugerida pelo patologista a pesquisa por *T. pallidum* devido as características das células encontradas na lâmina.

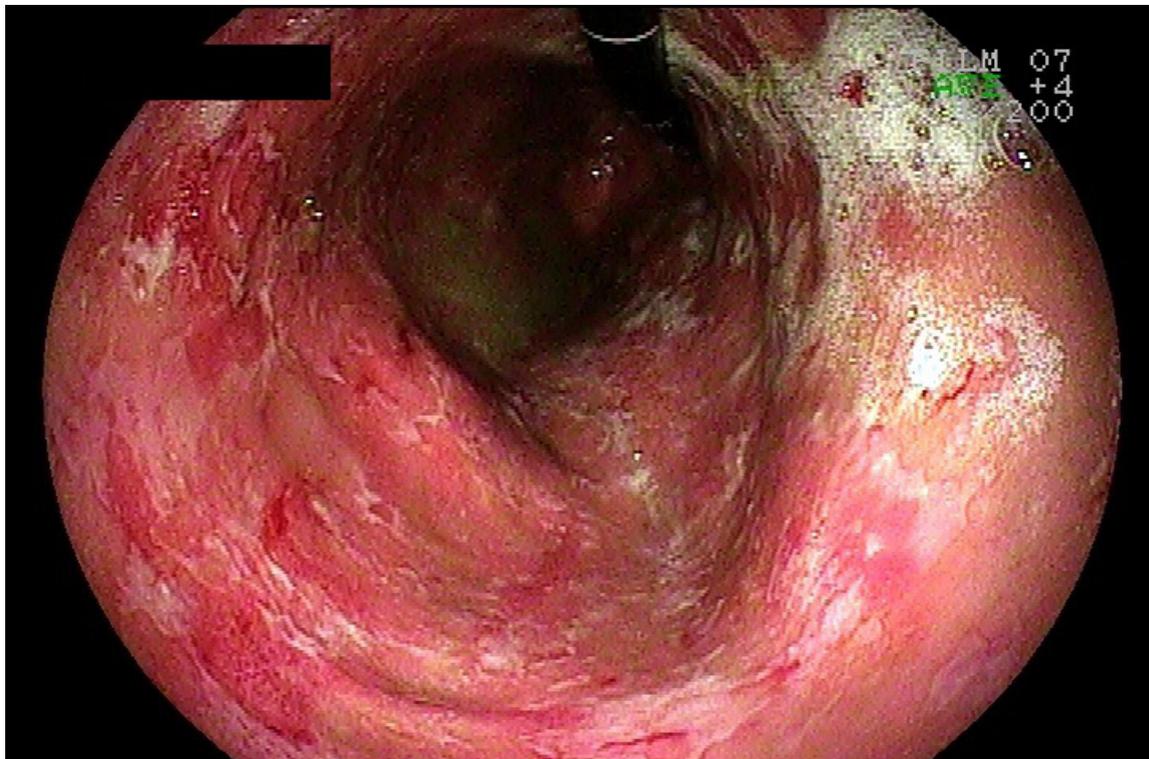
O cirurgião solicitou VDRL, o qual apresentou resultado reagente, confirmando o diagnóstico de Sífilis Gástrica e sendo suspensa a cirurgia programada e, conseqüentemente, sendo prescrita e aplicada a primeira dose de penicilina G benzatina (2.400.000 UI, via intramuscular) e autorizada a alta médica do paciente, com posterior seguimento ambulatorial do tratamento com médico clínico de escolha do paciente.

Figura 1: Imagem da Endoscopia Digestiva Alta



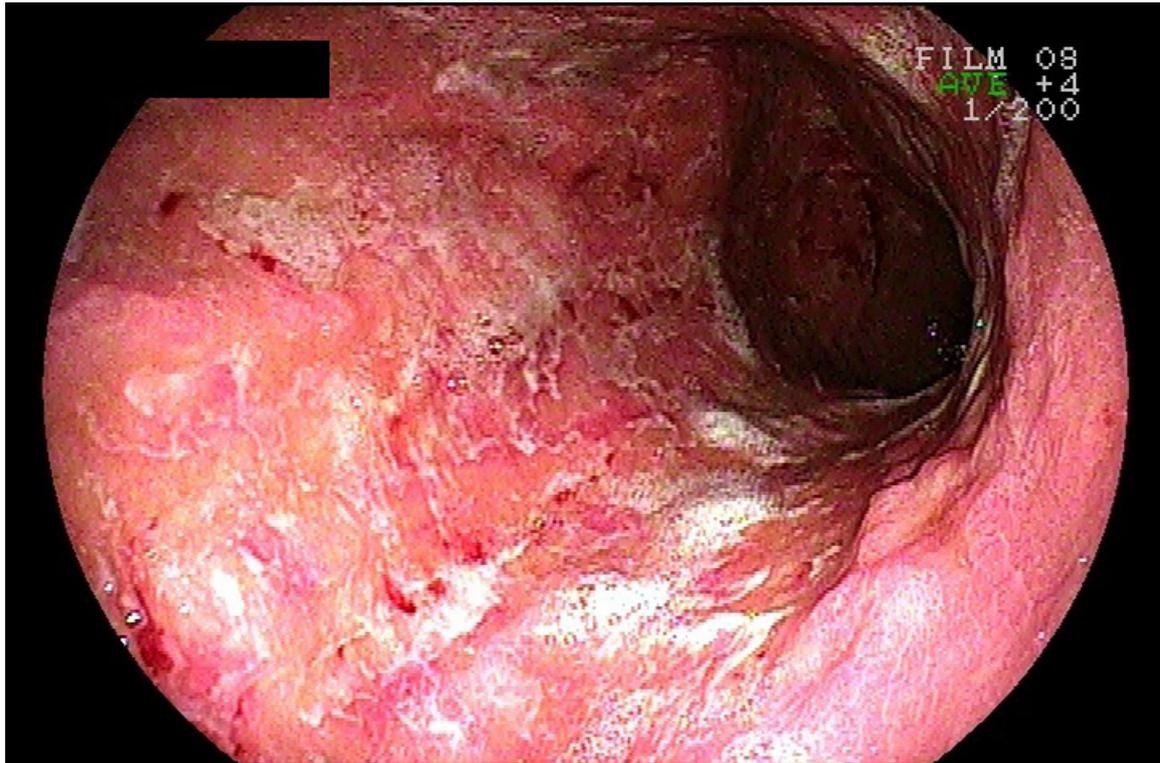
Corpo gástrico apresentando intensa friabilidade, endurecimento e espessamento de mucosa e presença de áreas recobertas por fibrina.

Figura 2: Imagem da Endoscopia Digestiva Alta



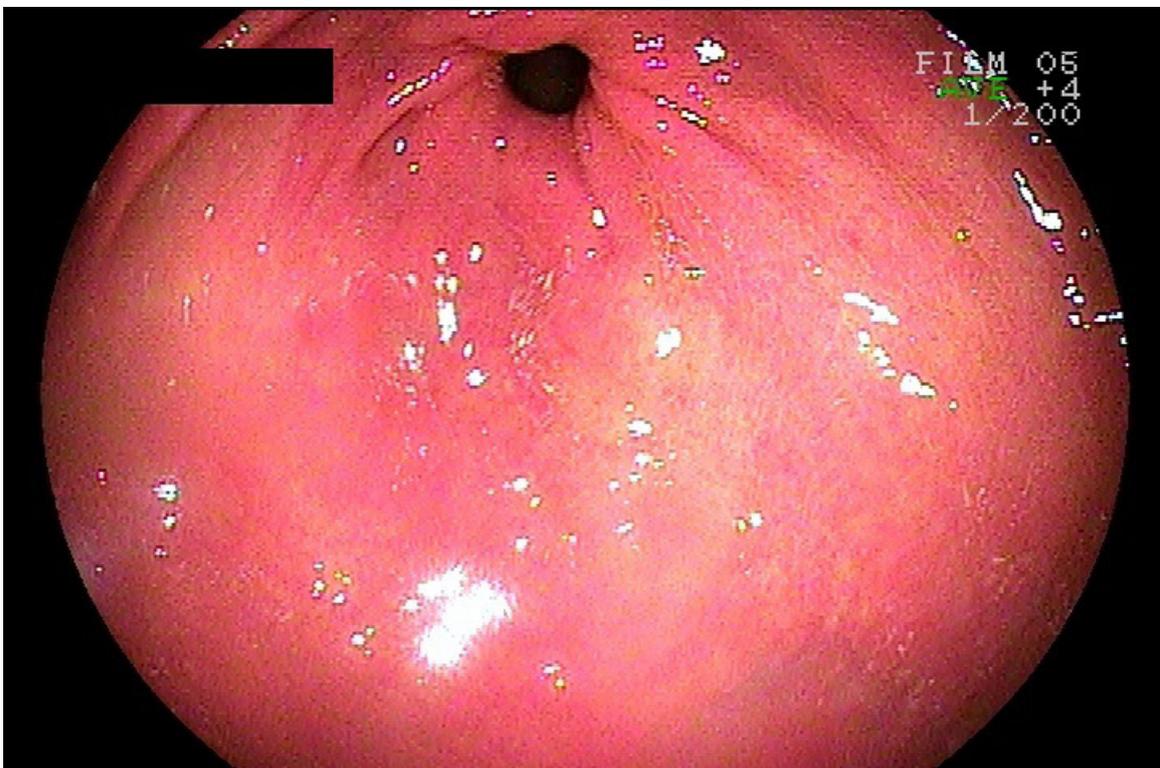
Retrovisão gástrica de corpo alto, apresentando hiperemia, edema e irregularidades de mucosa.

Figura 3: Imagem da Endoscopia Digestiva Alta



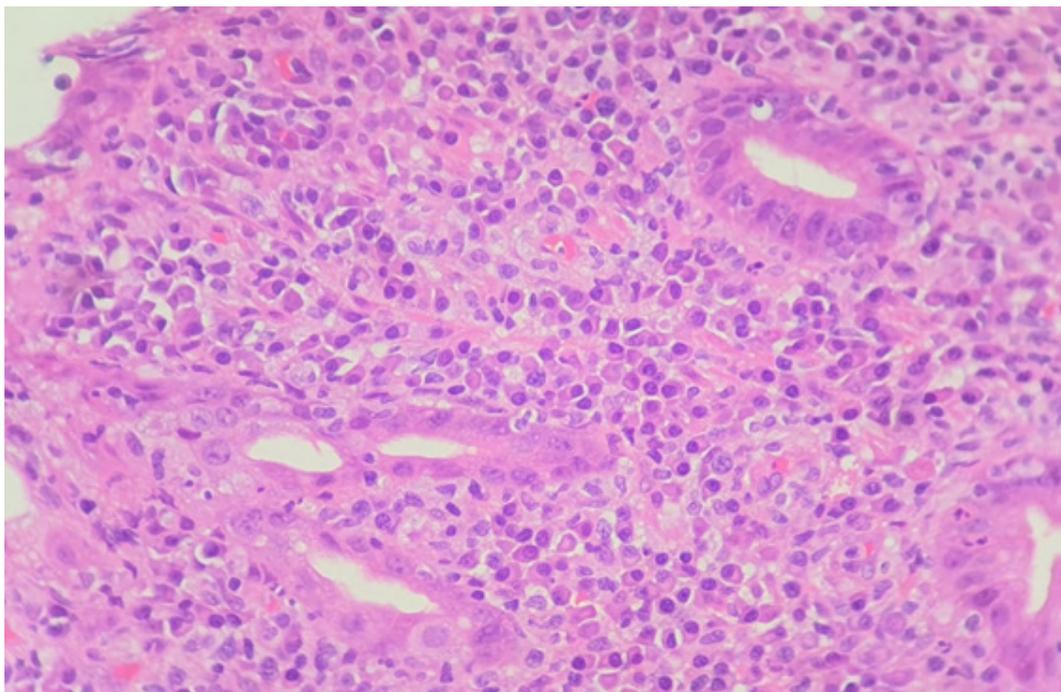
Corpo gástrico com intensa friabilidade e aspecto “vermelho-arroxeadado”

Figura 4: Imagem da Endoscopia Digestiva Alta



Antro gástrico sem alterações.

Figura 5: Lâmina Histopatológica



Lâmina própria: exuberante infiltrado inflamatório rico em plasmócitos.

DISCUSSÃO

Na sífilis gástrica, o exame físico, na maioria das vezes, não contribui para traçar um diagnóstico, com cerca de 56% dos pacientes apresentando ectoscopia inespecífica, e 87% não apresentam história clínica específica para sífilis.¹

Os sintomas costumam ser vagos, como náuseas, vômitos, epigastralgia, inapetência e perda ponderal,^{4,5} podendo cursar com sangramento digestivo alto principalmente nos estágios iniciais da doença, uma vez que, nos estágios mais avançados, pode ocorrer diminuição do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica, através de um processo chamado endarterite obliterante. Isto, por sua vez, pode levar a complicações mais sérias, porém também raras, como perfurações.⁶⁻⁸ De acordo com os achados endoscópicos, a sífilis gástrica pode ser dividida em três tipos: hemorrágica, ulcerativa e *tumor-like* (similar a tumor).

O acometimento gástrico pode ocorrer em qualquer fase, mas principalmente na secundária (50%) e mais raramente na terciária (6%).¹ É importante notar que a doença é causada pela disseminação sanguínea do *T. pallidum*, não estando ligada a ingestão da bactéria.⁹ A aparência em exames de imagem costuma imitar outras patologias, principalmente tumorais, e em cerca de 85 a 95% dos casos são levantadas suspeitas de câncer.¹⁰ Os principais diagnósticos diferenciais: linfoma, linite plástica, tuberculose gástrica e doença de Crohn.¹¹

A confirmação da presença da bactéria na mucosa gástrica pode ser realizada por 2 métodos: anticorpos imunofluorescentes específicos para o *T. Pallidum* – chamada de reação específica - e pela confirmação da presença de espiroquetas na mucosa gástrica através da impregnação por prata, chamada técnica de Warthin-Starry, a qual é considerada reação inespecífica, uma vez que pode positivar com outras espiroquetas não-treponêmicas¹². As lesões costumam se estabelecer

principalmente no antro, podendo infiltrar a parede, apresentando deformação tubular e resistência à expansão do lúmen, similar uma linite plástica, ou assumir o aspecto de uma deformação afunilada, com ou sem a presença de mucosa irregular, imitando um linfoma ou adenocarcinoma.¹³

Porém, não necessariamente é necessária a confirmação da presença da bactéria na mucosa para se realizar o tratamento. No Brasil, o principal teste sorológico não-treponêmico utilizado para diagnóstico da doença é o VDRL, muito popular devido ao seu custo reduzido e disponibilidade ampla, mas, caso haja disponibilidade, deve-se optar por um teste treponêmico, como FTA-Abs, uma vez que este possui sensibilidade e especificidade próximas a 100%.

Em relação ao tratamento, um ponto positivo: mesmo após centenas de anos, o *Treponema* continua sensível à penicilina G benzatina, antibiótico barato e disponível nas farmácias e hospitais brasileiros. Como há a possibilidade da doença estar se manifestando em estágio terciário, preconiza-se a dose de 2.400.000 UI, por via intramuscular, uma vez por semana, por três semanas.¹⁴ Para aliviar os sintomas do trato gastrointestinal, podem ser prescritos inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol, que ajudam a reduzir a secreção de ácido clorídrico no estômago, protegendo a mucosa gástrica que se encontra altamente friável, permitindo sua cicatrização e, assim, reduzindo os efeitos provocados pela infecção.¹⁵

CONCLUSÃO

No caso do paciente relatado, é possível observar nas figuras 1 a 4 que, inicialmente, com base na visualização macroscópica, o prognóstico aparenta ser muito ruim, uma vez que o acometimento é muito agressivo e se assemelha a uma neoplasia, impressão incorreta que é amplificada mais ainda através de outros exames, como TC. Mas, quando observado de um ponto de vista microscópico, a impressão muda completamente, destacando-se a importância da biópsia antes de realizar procedimento irreversível.

A doença ainda continua sendo uma apresentação raríssima das fases secundária e terciária da sífilis, sendo difícil realizar o diagnóstico com base somente no quadro do paciente e nos achados histopatológicos da biópsia gástrica, uma vez que raramente são visualizadas as espiroquetas e não necessariamente há a presença de quadro sífilítico tradicional juntamente com a sintomatologia gastrointestinal. Como a doença tem baixíssima incidência, o diagnóstico normalmente é feito por exclusão, uma vez que os achados clínicos e endoscópicos apontam para câncer, mas a biópsia é negativa e, apenas então, são realizados testes sorológicos, os quais são positivos para a sífilis.

Além disso, por ser uma infecção sexualmente transmissível, carrega também um estigma muito negativo, levando a maioria dos pacientes a esconder sua história sexual, o que aumenta a dificuldade do diagnóstico, devendo este ser sempre realizado com muita cautela para proteger a privacidade do paciente.

Com o aumento da incidência da sífilis nos últimos 10 anos, mais casos de acometimento gástrico tendem a aparecer na prática clínica, sendo essencial que o médico demonstre alto nível de suspeição clínica, estando ciente de como realizar seu diagnóstico corretamente e saber quais são suas eventuais complicações. Mesmo com poucos casos relatados, é possível observar que

já ocorreram gastrectomias totais com base em diagnósticos incorretos de câncer, o que levou a sequelas permanentes e irreparáveis em diversos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Mylona EE, Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Tsagalou EP, Vryonis E, Samarkos M, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Gastric syphilis: a systematic review of published cases of the last 50 years. *Sex Transm Dis.* 2010 Mar;37(3):177-83. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181c0d51f. PMID: 20023597. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20023597/>
2. Osman M, Hasan S, Azher Q, Elbedawi M, Bachuwa G. Syphilitic gastritis: a rare presentation of secondary syphilis. *BMJ Case Rep.* 2018 Mar 9;2018:bcr2017223868. doi: 10.1136/bcr-2017-223868. PMID: 29523617; PMCID: PMC5848013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523617/>
3. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Brasília, DF: MS; 2022. ISSN: 2358-9450. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out-2022/@@download/file/boletim_Sifilis%202022_internet.pdf
4. Greenstein DB, Wilcox CM, Schwartz DA. Gastric syphilis. Report of seven cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Jan;18(1):4-9. PMID: 8113584. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113584/>
5. Fujisaki T, Tatewaki M, Fujisaki J. A case of gastric syphilis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;6(7):A34. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.009. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18407796. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407796/>
6. Winters HA, Notar-Francesco V, Bromberg K, Rawstrom SA, Vetrano J, Prego V, Kuan J, Raufman JP. Gastric syphilis: five recent cases and a review of the literature. *Ann Intern Med.* 1992 Feb 15;116(4):314-9. doi: 10.7326/0003-4819-116-4-314. PMID: 1733388. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1733388/>
7. Morin ME, Tan A. Diffuse enlargement of gastric folds as a manifestation of secondary syphilis. *Am J Gastroenterol.* 1980 Aug;74(2):170-2. PMID: 7446518. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7446518/>
8. Vaughan WP, Straus FH 2nd, Paloyan D. Squamous carcinoma of the stomach after luetic linitis plastica. *Gastroenterology.* 1977 May;72(5 Pt 1):945-8. PMID: 191328. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/191328/>
9. Kolb JC, Woodward LA. Gastric syphilis. *Am J Emerg Med.* 1997 Mar;15(2):164-6. doi: 10.1016/s0735-6757(97)90092-9. PMID: 9115520. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9115520/>
10. Choi YL, Han JJ, Lee DK, Cho MH, Kwon GY, Ko YH, Park CK, Ahn G. Gastric syphilis mimicking adenocarcinoma: a case report. *J Korean Med Sci.* 2006 Jun;21(3):559-62. doi: 10.3346/jkms.2006.21.3.559. PMID: 16778406; PMCID: PMC2729968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16778406/>

11. Souza Varella Frazão M, Guimarães Vilaça T, Olavo Aragão Andrade Carneiro F, Toma K, Eliane Reina-Forster C, Ryoka Baba E, et al. Endoscopic Aspects of Gastric Syphilis. Case Reports in Medicine [Internet]. 2012 ;2012:1–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423921/pdf/CRIM2012-646525.pdf>
12. Magnarelli LA, Anderson JF, Johnson RC. Cross-reactivity in serological tests for Lyme disease and other spirochetal infections. *J Infect Dis.* 1987 Jul;156(1):183-8. doi: 10.1093/infdis/156.1.183. PMID: 3298452. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3298452/>
13. Toste MD, Cabral JE, Gregório C, Leitão MC, Gouveia H, Martins I, De Freitas D, Monteiro JG. Sífilis secundária de localização gástrica [Secondary syphilis of gastric location]. *Acta Med Port.* 1994 Jun;7(6):359-60. Portuguese. PMID: 7942138. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7942138/>
14. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília, DF: MS; 2015. ISBN 978-85-334-2352-7. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf
15. Lan YM, Yang SW, Dai MG, Ye B, He FY. Gastric syphilis mimicking gastric cancer: A case report. *World J Clin Cases.* 2021 Sep 16;9(26):7798-7804. doi: 10.12998/wjcc.v9.i26.7798. PMID: 34621829; PMCID: PMC8462240. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621829/>

RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE OXIDATIVO E ATEROSCLEROSE

RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND ATHEROSCLEROSIS

Ludmila V. Ferreira¹; Marcelo Henrique Ferrari²

¹Discente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares constituem uma importante causa de morte nos países desenvolvidos e subdesenvolvidos, no Brasil, sendo a principal causa. Em geral, os eventos clínicos mais comuns, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica, são causadas por um processo aterosclerótico e têm início, principalmente, a partir da meia-idade. A aterosclerose é definida como uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de placas de ateroma que diminuem progressivamente o diâmetro dos vasos sanguíneos, por meio da ação de mediadores pró-inflamatórios, como os radicais livres provenientes do estresse oxidativo. **Objetivo:** Compreender a fisiopatogenia do estresse oxidativo e a sua relação com o desenvolvimento da aterosclerose. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura utilizando para a pesquisa as bases de dados BVS, Scielo e Pubmed no período de 2000 a 2022, nos últimos 22 anos, na língua portuguesa e inglesa. **Resultados:** Utilizando os descritores Estresse oxidativo; Aterosclerose; NAPH oxidases, Espécies reativas do oxigênio, bem como seus respectivos em inglês, foram encontrados 2931 artigos, após a seleção, foram eleitos 16 para a produção do trabalho acadêmico. **Conclusão:** Infere-se, dessa forma, que o estresse oxidativo constitui um fator imprescindível relacionado ao desenvolvimento da aterosclerose e da evolução dos eventos cardiovasculares e isquêmicos associados as lesões endoteliais. O processo inflamatório sistêmico e o desbalanço entre os produtos das reações celulares de oxidação e redução contribui para o aumento das radicais livres circulantes e, conseqüentemente, para a modulação prejudicial do organismo, contribuindo negativamente para a incidência e morbimortalidade relacionada aos fatores cardiovasculares.

Descritores: Estresse oxidativo; Aterosclerose; NADPH oxidases.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are an important cause of death in developed countries, and also in developing countries, being the main cause of death in Brazil. In general, the most common clinical events, such as acute myocardial infarction, stroke and peripheral vascular disease, are caused by an atherosclerotic process and begin mainly in 50th. Atherosclerosis is defined as a chronic inflammatory disease characterized by the formation of atheroma plaques that progressively reduce the lumen of blood vessels, through the action of pro-inflammatory

mediators, such as free radicals from oxidative stress. **Aims:** Understand the pathophysiology of oxidative stress and its relation with the development of atherosclerosis. **Methods:** This research consist in a literature review using BVS, Scielo and PubMed databases, from which 16 articles in Portuguese and English published from 2000 to 2022, in the last 22 years, were elected. **Results:** Keywords such as Oxidative stress; Atherosclerosis; NADPH oxidase; Reactive oxygen species were used, as well as their respective in English; therefore, 2931 articles were found, in which 16 were chosen for the production of academic work. **Conclusions:** Therefore, the oxidative stress is an essencial factor related to the development and evolution of cardiovascular and ischemic events associated with endothelial lesions. The systemic inflammatory process and the imbalance between the products of cellular oxidation and reduction reactions contribute to the increase in circulating free radicals and, consequently, to the harmful organism modulation, contributing negatively to the incidence and morbidity and mortality to the cardiovascular diseases.

Keywords: Oxidative stress; Atherosclerosis; NADPH oxidase.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é a principal causa de morte no mundo ocidental com dados epidemiológicos alarmantes pelo mundo, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 17 milhões de óbitos, apenas, em 2017, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o que equivale a aproximadamente 31% de todas as mortes naquele ano, globalmente, demonstrando a relevância da problemática e evidenciando a necessidade de adotar mais medidas, a fim de prevenir os agravos cardiovasculares.¹

A aterosclerose é entendida como uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, a qual decorre através da formação de placas ateroscleróticas que surgem em resposta a uma agressão endotelial vascular, decorrentes de diversos fatores de risco, como a hipertensão arterial, tabagismo e, sobretudo a elevação de lipoproteínas aterogênicas, as LDL. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade íntima às lipoproteínas plasmáticas favorecendo a retenção delas no espaço subendotelial. As partículas de LDL que ficam retidas sofrem oxidação, tornando-as imunogênicas e ativando células mononucleares, dentre elas, os macrófagos. Dessa forma, as respostas inflamatórias envolvem a formação e acúmulo de radicais livres, o óxido nítrico e hidroxila.^{2,3,4}

Posto isso, alterações nesses mediadores influenciam diretamente no processo inflamatório da doença, logo, fatores como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, idade, histórico familiar, níveis elevados de colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicérides (TG) e dos marcadores inflamatórios e agregação plaquetária, estão intimamente relacionados; em especial, os fatores envolvidos no estresse oxidativo.^{3,5}

Os radicais livres encontram-se no organismo envolvidos na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias biológicas importantes. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio entre o produto dos agentes oxidantes e antioxidantes, ou seja, o desbalanço das reações de oxidação e redução há um aumento

na concentração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) e tal fato apresenta efeitos prejudiciais, tais como a peroxidação dos lipídios de membrana, agressão às proteínas dos tecidos, às enzimas, aos carboidratos e ao DNA.³

Os agentes antioxidantes são substâncias originárias a partir da dieta e de reações endógenas. Eles compõem um sistema de defesa que tem a função de inibir e/ou reduzir os danos causados pelas ERONs. Tais ações podem ser alcançadas por meio de diferentes mecanismos: impedindo a formação dos radicais livres ou espécies não-reativas (sistemas de prevenção), impedindo a ação desses (sistemas varredores) ou, ainda, favorecendo o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas (sistemas de reparação).^{2,3}

JUSTIFICATIVA

Mediante aos consideráveis índices relacionados a aterosclerose e suas complicações, fica evidente que se trata de um problema de saúde pública, envolvendo grande demanda do Sistema Único de Saúde, portanto, esse trabalho procura compreender melhor a relação entre o estresse oxidativo e a aterosclerose, uma vez que o entendimento da biologia básica da inflamação na aterosclerose proporcionaria um melhor suporte clínico que poderia alterar o caminho da prática da medicina preventiva e propiciar benefícios para a saúde pública.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Entender a correlação entre o estresse oxidativo e a aterosclerose, demonstrando os possíveis mecanismos envolvidos na etiopatogênese.

Objetivo secundário: Identificar os fatores modulatórios do estresse oxidativo e o mecanismo fisiopatológico da lesão vascular desencadeada pelos radicais livres.

MÉTODOS

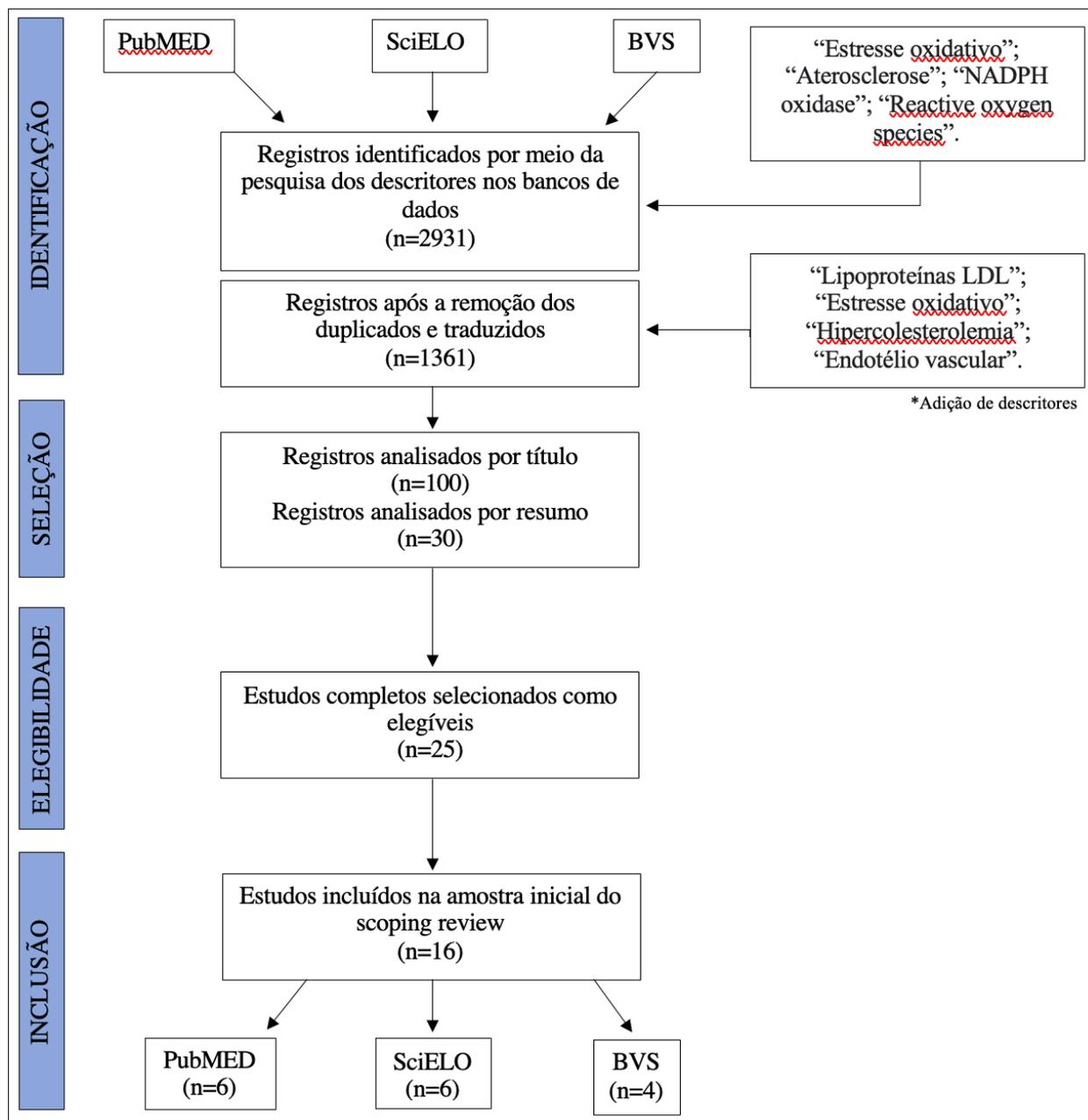
Este artigo consiste em um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica. No qual, foi realizado uma revisão sistemática da literatura através dos bancos de dados eletrônicos BVS, Scielo e PubMed, dentre o período delimitado para esta pesquisa nos anos de 2000 e 2022, últimos 22 anos. Utilizando os descritores: estresse oxidativo, aterosclerose bem como seus correspondentes em inglês. A variedade dos termos utilizados permitiu uma abrangência significativa, com o intuito de realizar uma ampla busca sobre o tema. Ademais, foram incluídos na pesquisa pacientes adultos completamente hígidos e portadores de comorbidades, sem restrições de nível socioeconômico e demográfico.

RESULTADOS

Dos 2931 artigos identificados por meio das pesquisas dos descritores nos bancos de dados, eliminou-se 1570 artigos devido a duplicação de conteúdo e produção traduzida. Dentro desse

resultado, houve a adição dos filtros Lipoproteínas (LDL); Estresse oxidativo; Hipercolesterolemia e Endotélio vascular. Com isso, foram selecionados 130 trabalhos, dos quais 25 serviram como base de leitura e conhecimento para a construção científica. Dos 25 lidos e sintetizados, 16 foram utilizados dentro da produção acadêmica como citações base para o entendimento e compreensão do público leitor.

Quadro 1 - Diagrama de fluxo prisma do processo de seleção de artigos.



DISCUSSÃO

O estresse oxidativo tem sido apontado como causa do desenvolvimento da aterosclerose durante a hipercolesterolemia, uma vez que a modificação biológica mais relevante da partícula de LDL no estresse oxidativo é a sua metabolização por meio de reações de oxidação. Vários estudos

demonstraram que as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) contribuem efetivamente para a patogênese de agravos cardiovasculares, como hipertensão, aterosclerose, hipertrofia e falências cardíacas, reestenoses, além de lesões decorrentes de isquemia e reperfusão.^{6,7} Dentre os membros constituintes da família das espécies reativas derivadas do oxigênio e do nitrogênio, destacam-se: o ânion superóxido [O_2^-], radical hidroxil [OH], peróxido de hidrogênio [H_2O_2] e NO [óxido nítrico].^{3,8,9}

Os elevados índices dislipidêmicos associados a obesidade e ao sedentarismo estão diretamente relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose, juntamente com o envelhecimento.^{6,10} Pacher P. et al., demonstraram o aumento de ERONs devido ao desbalanço redox causados por lesão em artéria aorta, carótida, mesentérica e coronárias de ratos e camundongos idosos, sugerindo, assim, o envolvimento do componente idade como o responsável pelo aumento da atividade da NADPH oxidase.¹¹ Além disso, a hipercolesterolemia está diretamente relacionada com os processos ateroscleróticos. Os elevados índices de lipídios promovem a ativação de vias intrínsecas do sistema imunológico, promovendo o aumento da síntese e secreção de mediadores químicos pró-inflamatórios (IL- 1β , IL-6 e TNF- α , por exemplo). Esses, por sua vez, ativam cascatas pró-inflamatórias que modulam um processo inflamatório sistêmico. Com isso, há um aumento nas reações de oxidação, aumentando os radicais livres e intensificando o estresse oxidativo.^{1,12}

Os altos níveis de LDL (Low-density lipoprotein), constituem um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, podendo acelerar o desenvolvimento e progressão da aterogênese. Enquanto a HDL é constituída por 52% de proteínas e 48% de lipídios, a LDL é composta por 78% de lipídios (sendo 45% de colesterol livre ou esterificado) e 22% de proteínas e constitui a principal forma de transporte de colesterol na circulação.^{1,5} Assim, um aumento na ingestão de colesterol na dieta implica diretamente em aumento pronunciado nos níveis de LDL.⁵

Essas lipoproteínas atravessam as células endoteliais intactas por transporte vesicular (transcitose), o qual não requer receptores. A magnitude desse transporte é concentração-dependente; níveis elevados de LDL resultam em aumento da quantidade do composto que atinge a camada íntima vascular, o qual induz um aumento na síntese de prostaglandinas pela via das ciclooxigenases, fazendo com que as células endoteliais e células musculares lisas liberem ânion superóxido durante o processo, um evento importante durante a aterosclerose induzida por hipercolesterolemia.^{1,5} Durante a síntese de prostaglandinas pela via enzimática, as ciclooxigenases incorporam oxigênio molecular aos ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), presentes em grandes quantidades na LDL, gerando hidroperóxidos lipídicos. Os PUFAs com elétrons desemparelhados seguem a rota oxidativa em sucessivas reações em cadeia, desencadeando o processo de peroxidação lipídica. Dessa maneira, por ação do ânion superóxido e das ciclooxigenases, ocorre a formação de LDL minimamente oxidada (LDL mmo), caracterizada pela oxidação dos componentes lipídicos da LDL, com poucas alterações na fração protéica.^{1,3,5,9}

A LDL mmo induz a produção, pelas células endoteliais, de potentes ativadores dos monócitos, como a proteína quimiotática para monócitos (MPC-1) e o fator estimulador das colônias de monócitos (M-CSF), resultando na ativação de monócitos circulantes que migram para o espaço subendotelial e são diferenciados a macrófagos. Esses secretam espécies reativas de

oxigênio (EROs), causando a oxidação da fração protéica da LDL, originando a LDL altamente oxidada (LDLox).^{1,5} A LDLox deixa de ser reconhecida pelos receptores normais dos macrófagos, responsáveis pelo efluxo de colesterol e passa a ser reconhecidas por receptores específicos nos macrófagos, denominados receptores “scavenger”.^{5,13} Tais receptores não sofrem regulação e acumulam LDLox ilimitadamente em seu interior, originando as células espumosas. Essas células são características das estrias gordurosas presentes nas lesões ateroscleróticas, que podem progredir até a ruptura, precipitando eventos clínicos como angina instável, infarto agudo do miocárdio, e derrames.^{5,7,13}

Outrossim, há outros meios que podem formar as ERONs, participando, assim, dos eventos oxidativos relevantes ao processo aterogênico. Dentre os sistemas enzimáticos que possuem como produtos as ERONs, incluem o das ciclooxigenases, lipooxigenases, citocromo P450, xantina oxidase (XO), mieloperoxidase (MPO), óxido nítrico sintase (NOS) e NADPH oxidase, sendo essa última a fonte mais importante para a síntese dessas substâncias, tanto em células endoteliais como em fibras musculares lisas.^{6,11,12,14}

Fisiologicamente, o NO produzido a partir da L-arginina pela ação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) constitui um fator relaxante para o endotélio vascular. Com isso, o NO difunde-se por as fibras musculares lisas vasculares e ativa a guanilato ciclase, promovendo, por esse mecanismo, a vasodilatação. Portanto, o NO desempenha um importante papel na manutenção da parede vascular por ação inibitória do processo inflamatório, proliferação celular e trombose, reduzindo, assim, o tônus muscular, ativação plaquetária e leucocitária, deposição de matriz e morte de células endoteliais.⁶

O NO é produzido juntamente com O_2^- , os quais reagem rapidamente formando um componente pró-inflamatório altamente reativo: o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$). Logo, a citotoxicidade atribuída ao NO é derivada da síntese e secreção do $ONOO^-$, o qual constitui um importante mediador da peroxidação de lipídios, incluindo a peroxidação da LDL, relacionando também com a aterogênese. Em condições normais, quantidades basais de O_2^- intracelular é requerida para o processo de sinalização desempenhado pelo NO. Conquanto, patologicamente, o estado pró-inflamatório do organismo aumenta a concentração extracelular de O_2^- , diminuindo a biodisponibilidade de NO. Em vista disso, ocorre uma redução da difusão de NO para o músculo liso vascular, promovendo um desequilíbrio entre os radicais.^{6,10}

Um aumento na atividade da NADPH oxidase estimula a uma produção crônica de ERONs, excedendo, dessa forma, a capacidade funcional dos antioxidantes celulares enzimáticos e não enzimáticos. Diante disso, ocorre ativação endotelial sustentada e, conseqüentemente, a cronicidade das lesões vasculares.^{6,12,14,15}

Após esclarecer os meios sobre como a problemática surge, é imprescindível entender como prevenir a manifestação da doença, a fim de que medidas precoces sejam tomadas ao longo da conduta terapêutica preventiva relacionada a diminuição dos fatores intrínsecos do estresse oxidativo, implicando, dessa forma, no combate ao processo dislipidêmico e, conseqüentemente, a evolução da aterosclerose. Portanto, fatores exógenos moduladores como a dieta hipocalórica, tabagismo e o alcoolismo, devem ser monitorados para a reversão do quadro clínico, com o fito de

melhorar o prognóstico.^{9,16}

A dieta hipocalórica, pobre em ácidos graxos saturados e colesterol, é fundamental para o tratamento da dislipidemia, pois esses compostos estão relacionados com a elevação da trigliceridemia, por aumentarem a lipogênese hepática e a secreção de LDL. Desta forma, recomenda-se a inclusão de poli e monoinsaturados. Dentre os ácidos graxos poli-insaturados, os da série ômega 3 são reconhecidos pela atividade cardioprotetora. O consumo de ômega 3 proveniente de fontes animais fornece os ácidos graxos EPA e DHA, mais associados à proteção cardiovascular. Estudos de metanálise recentes, com aproximadamente 59 mil indivíduos, realizada pela Biblioteca Cochrane, reafirmou que a substituição parcial de ácidos graxos saturados por poli-insaturados, por mais de 2 anos, reduziu em 17% o risco de eventos cardiovasculares. Estudo conduzido apenas no Brasil mostrou que a inadequação alimentar é a principal causa de mortalidade cardiovascular e reiterou que o baixo consumo de poli-insaturados em substituição à gordura saturada, aumenta a mortalidade por cardiopatia isquêmica.¹⁶

Em adição, o tabagismo é capaz de alterar os marcadores da peroxidação lipídica, oxidar os grupos tióis das proteínas e aumentar os níveis plasmáticos dos grupos carbonila. Além disso, a fumaça do cigarro contém mais de 4 mil compostos, incluindo espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, com ação potencialmente deletéria sobre as macromoléculas, especialmente sobre os lipídeos.⁹

Por fim, a combinação de um consumo excessivo de etanol e ácidos graxos saturados potencializa a elevação da trigliceridemia. A inibição da lipase das lipoproteínas pelo excesso de etanol e a consequente redução na hidrólise de quilomícrons parecem justificar a lipemia induzida pelo etanol. Outrossim, o produto da metabolização do álcool é a Acetilcoenzima A (acetil-CoA), principal precursora da síntese de ácidos graxos.¹⁶

CONCLUSÃO

Identifica-se, portanto, o estresse oxidativo como um fator em comum entre as vias que participam do desenvolvimento da aterosclerose e dos eventos cardiovasculares relacionados com as lesões endoteliais. A ativação da NADPH oxidase emergiu como umas das principais estruturas envolvidas no desequilíbrio dos fatores intrínsecos vasculares. Além disso, as dislipidemias estão diretamente relacionadas com a hipercortisolemia, o que ativa a cascata de sinalizadores inflamatórios, desencadeando diversas vias de sinalização e resposta celular ao processo inflamatório sistêmico. Com isso, foi observado que ambas as vias contribuem para o aumento das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), agindo efetivamente na patogênese de agravos cardiovasculares e eventos isquêmicos. A partir disso, verifica-se os fatores modulatórios e os mecanismos fisiopatológicos que resultam no aumento da secreção de radicais livres e que contribuem ativamente para a incidência e morbimortalidade relacionados a determinados fatores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nassar ACB, Silva JP da, Marchi LF. Inflamação aterosclerótica: o emprego dos antioxidantes

- na doença coronária. CuidArte, Enferm. 2021 [cited 2022 Dec 6];244–52. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/e/biblio-1367892>
2. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJG de. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2009 May 1; 92:413–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tMt7PFFVJH3NXvfyz3Mb4yL/?lang=pt>
 3. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. Química Nova [Internet]. 2006 Feb;29(1):113–23. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/qn/v29n1/27866.pdf>
 4. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Circulation. 1995 May;91(9):2488–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729036/>
 5. Forti N, Diamant J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2006 Nov;87(5):671–9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ZgF64KG7gy3nNdRcDYQZbSL/?lang=pt>
 6. Rabêlo LA, Souza VN de, Fonseca LJS da, Sampaio WO. Redox unbalance: NADPH oxidase as therapeutic target in blood pressure control. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2010 May;94(5):684–93. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/nQDqZrcbbsnMXKhByxdnYxG/?lang=pt>
 7. Fernandes CG, Laurindo FRM. Estresse oxidativo como mecanismo comum a várias doenças vasculares: uma análise crítica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 6];42–6. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-906720>
 8. Fernandes D de C, Laurindo FRM. Da sinalização redox ao estresse oxidativo: Implicações na disfunção endotelial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 6];18–27. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-742380>
 9. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas R de CG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Revistade Nutrição. 2010 Aug;23(4):629–43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/?lang=pt>
 10. Bedard K, Krause K-H. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. Physiological Reviews. 2007 Jan;87(1):245–313. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17237347/>
 11. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiological reviews [Internet]. 2007;87(1):315–424. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237348>
 12. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells. Hypertension. 2004 Oct;44(4):381–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337734/>
 13. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D. A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. The Journal of Biological

- Chemistry [Internet]. 1989 Feb 15 [cited 2022 Dec 6];264(5):2599–604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2914924/>
14. Abid MdRuhul, Kachra Z, Spokes KC, Aird WC. NADPH oxidase activity is required for endothelial cell proliferation and migration. FEBS Letters. 2000 Dec 12;486(3):252–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119713/>
 15. Barbalho SM, Quesada K, Goulart R de A, Bechara MD, Gabald MR, Batista GL dos SA, et al. Aspectos oxidativos da síndrome metabólica e aterosclerose. Sci med (Porto Alegre, Online) [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 6];ID21092–2. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-832257>
 16. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afune Neto A, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2017;109(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/whBsCyzTDzGYJcsBY7YVkn/?lang=pt>

TÉCNICA DE FIGUEIREDO NA CICATRIZAÇÃO DE LESÕES TECIDUAIS

FIGUEIREDO TECHNIQUE IN THE HEALING OF TISSUE INJURIES

Ana Clara do A. Soares¹; Sandro S. de Silos²; José Victor B. Mello³.

¹Discente do Curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Médico Ortopedista e Traumatologista do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano; ³Residente do serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano.

RESUMO

Introdução: A Técnica de Figueiredo consiste na utilização de uma prótese de polipropileno que sutura nos bordos sadios da lesão com ponto simples e assim observa-se a cicatrização da lesão tecidual por segunda intenção. **Objetivos:** Elucidar os benefícios da Técnica de Figueiredo diante das lesões teciduais, além de compreender a importância de uma nova técnica de baixo custo e fácil aplicabilidade e abordar sobre o processo fisiológico da cicatrização. **Métodos:** Revisão de literatura, cujas buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, Google Acadêmico e site da Técnica de Figueiredo. **Resultados:** Utilizada em diversos tratamentos, como a cura do pé diabético, grandes perdas cutâneas, fratura exposta, fasciotomia, lesões infectadas, cobertura de exposição de material de osteossíntese, lesão de ponta de dedo e sindactilia, obtendo resultados favoráveis a utilização da técnica. **Conclusões:** Uma técnica de baixa complexidade, de fácil reprodução podendo ser amplamente difundida e de baixo custo.

Descritores: Prótese, polipropileno, cicatrização, ferimentos e lesões.

ABSTRACT

Introduction: The Figueiredo Technique consists of the use of a polypropylene prosthesis that sutures the healthy edges of the lesion with a simple stitch, thus observing the healing of the tissue lesion by second intention. **Aims:** To elucidate the benefits of the Figueiredo Technique in the face of tissue injuries, in addition to understanding the importance of a new low cost and easy to apply technique and addressing the physiological process of healing. **Methods:** Literature review, whose searches were carried out in the following databases: Scielo, PubMed, Google Scholar and the Técnica de Figueiredo website. **Results:** Used in several treatments, such as the cure of the diabetic foot, large skin losses, exposed fracture, fasciotomy, infected lesions, coverage of osteosynthesis material exposure, fingertip injury and syndactyly, obtaining favorable results using the technique. **Conclusions:** A low-complexity, easy to reproduce technique that can be widely disseminated and inexpensive.

Keywords: Prosthesis, polypropylene, wound Healing, wounds and injuries.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior sistema orgânico do corpo, desempenhando um papel crucial na proteção contra forças mecânicas e infecções, desequilíbrio de fluidos e desregulação térmica¹. O processo de cicatrização de lesões teciduais é complexo e dinâmico, coordenados para reparar efetivamente o tecido danificado. Existem diversas doenças e fatores que influenciam no desarranjo dos comportamentos celulares, como a diabetes, trauma, obesidade, artrite reumatoide e insuficiência arterial e venosa², o que torna relevante a sua abordagem devido a alta prevalência e recorrência³.

As feridas podem cicatrizar por intenção primária, quando as bordas das feridas se aproximam com facilidade, e por segunda intenção, quando as bordas da ferida não se aproximam e se preenche com a matriz do tecido de granulação².

A Técnica de Figueiredo, descrito por Leandro Azevedo de Figueiredo, é uma abordagem nessa fase de cicatrização por segunda intenção⁴, que consiste na utilização de uma prótese de polipropileno obtida através de uma pequena porção de silicone flexível da bolsa de soro fisiológico, material amplamente disponível e barato⁵. Corta-se então o material na forma exata da ferida e sutura nos bordos saudáveis da lesão, podendo ser realizado com pontos simples. Já o curativo é feito com gaze estéril e micropore, necessitando de uma troca após cinco ou sete dias. A ferida passará pelas fases de cicatrização que vão futuramente conferir o formato original⁶.

Diante disso, a técnica proporciona a restauração do contorno, volume e sensibilidade⁶, além da cobertura e proteção imediata ao ferimento, evitando a morte do tecido subjacente e como resultado, as amputações dos membros acometidos e infecções⁵.

OBJETIVOS

Primário: Elucidar os benefícios da Técnica de Figueiredo diante das lesões teciduais.

Secundário: Compreender a importância de uma nova técnica de baixo custo e fácil aplicabilidade em lesões teciduais.

Abordar o processo de cicatrização de ferida, dando ênfase à cicatrização por segunda intenção.

MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão de literatura, cujas buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, Google Acadêmico e site da Técnica de Figueiredo.

Foram selecionados artigos através dos seguintes descritores: “Wound healing”, “polypropylene prosthesis”, “tissue injury” encontrados treze artigos no Scielo entre os anos de 2000 a 2022 em língua portuguesa, inglesa e espanhola. No PubMed foram encontrados cem artigos relacionados ao projeto. Ademais, no Google Acadêmico foram encontrados 47 resultados entre os anos de 2000 a 2022 em todos os idiomas.

Os critérios de inclusão relacionados ao estudo foram: 1) uso da prótese de polipropileno em lesões teciduais; 2) o tipo de estudo realizado; 3) idioma; e, 4) fisiologia da cicatrização.

Os critérios de exclusão foram artigos que não envolviam o tema e o objetivo proposto

aos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pele é um órgão complexo constituído pela epiderme, derme e anexos cutâneos, incluindo o folículo piloso e a glândula sebácea funcionando como barreira dos raios ultravioletas, invasão de patógenos, evaporação da água, proteção de órgãos subjacentes⁷ responsável na manutenção da homeostase fisiológica do corpo humano¹, desde a regulação da termoestabilidade até a detecção de estímulos extrínsecos³. Como a pele atua como barreira primária de defesa do corpo ao ambiente externo, torna-se constantemente exposta a possíveis lesões, sendo porta de entrada para muitos microrganismos, nesse sentido o processo de cicatrização é tão importante⁷.

A cicatrização de feridas agudas e crônicas pode ser afetada por fatores tanto do paciente, ou seja, como a diabetes, o envelhecimento, doença vascular periférica e/ou fatores da ferida como a infecção⁸.

Ao passo que ocorre a lesão tecidual, ocorre uma série de etapas sequenciais, mas sobrepostas sendo simplificado em quatro fases principais: hemostasia (formação da crosta), estágio inflamatório (inflamação e formação de edema), fase proliferativa (formação de tecido de granulação) e estágio de remodelação dérmica (formação de cicatriz) que configura o processo de cicatrização^{2; 3; 9}.

O estágio de hemostasia caracteriza pela contração dos vasos sanguíneos no local da lesão e o sangue que vazou pelas feridas começa a coagular e formar crostas. O processo de coagulação resulta da agregação de trombócitos, formando uma rede de fibrina que é a base para um coágulo e serve como uma matriz temporária para células migratórias. Os trombócitos vão liberar citocinas e fatores de crescimento que servem como sinais pró-inflamatórios para atrair a resposta imune para o local da ferida.

Dando sequência ao estágio inflamatório, que se inicia quando os neutrófilos começam a chegar ao local com a intenção de capturar os microrganismos presentes na região da ferida desde o início da lesão bem como amplificar a resposta pró-inflamatória e liberar seus próprios marcadores. Os monócitos chegam ao local da lesão, onde se diferenciam em macrófagos que tem como função fagocitar patógenos e neutrófilos, ao mesmo tempo em que produzem mediadores químicos que servem para recrutar fibroblastos e células endoteliais que marcam o próximo estágio da cicatrização. Durante esta fase, o local da lesão torna-se eritematoso e edematoso.

O estágio proliferativo ocorre simultaneamente a reepitelização e a substituição do coágulo por tecido de granulação. Este estágio é altamente celular com os tipos de células primárias, incluindo fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Os fibroblastos funcionam para sintetizar o colágeno e a matriz extracelular. O próprio tecido de granulação é constituído por matriz extracelular, proteoglicanos, ácido hialurônico, colágeno e elastina. Citocinas e fatores de crescimento, interleucinas e fatores de angiogênese estão ativos durante esse período e pode permanecer dias a semanas em circunstâncias normais. O tecido de granulação cresce a partir da base da ferida e normalmente pode preencher feridas de qualquer tamanho. Qualquer erro na formação do tecido de granulação pode resultar na formação de feridas crônicas.

O último estágio é a fase de remodelação que envolve a apoptose e a produção de novas

células. A apoptose e a degradação da matriz extracelular do colágeno tipo III imaturo a formação final do colágeno tipo I maduro são essenciais para a formação, integridade e resistência da cicatriz. Esta fase pode durar de meses a anos. Se houver erros durante esta fase, pode haver cicatrização excessiva da ferida levando a cicatrizes hipertróficas ou uma ferida crônica resultando em tecido de granulação persistente.

O tecido de granulação saudável aparece de rosa a vermelho devido à nova formação capilar, é macio ao toque, úmido, irregular e geralmente indolor. O tecido de granulação não saudável é vermelho mais escuro, sangra facilmente com contato mínimo, é doloroso e pode ser coberto por tecido fibroso branco ou amarelo brilhante que é avascular, impedindo a cicatrização.

O tecido de granulação se tornará algo muito importante para a implementação da técnica de Figueiredo, já que é uma técnica onde o fechamento da lesão é por segunda intenção.

O tecido de granulação é considerado um órgão contrátil, caracterizado histologicamente pela presença e proliferação de fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais, novos capilares de paredes finas e infiltrado de células inflamatórias da matriz extracelular. A sua formação é hermética e requer uma interação complexa entre os tipos de células no local da ferida. Ademais certifica três funções principais, como a imune, isto é, proteção à superfície da ferida da invasão microbiana e outras lesões. A Proliferativa, que preenche a ferida desde sua base com novo tecido e vascularização. E o tampão temporário, que substitui o tecido necrótico até a substituição por tecido cicatricial.

Os fibroblastos são responsáveis pela formação da matriz extracelular do tecido de granulação, consistindo inicialmente em colágeno tipo III, uma forma de colágeno produzida rapidamente e mais fraca e ao final da cicatrização é substituída por colágeno tipo I, sendo mais forte e conferindo a cicatriz. O TGF- β é um fator de crescimento produzido por fibroblastos e queratinócitos durante o processo de cicatrização de feridas e incita a formação de tecido de granulação e a distinção de miofibroblastos.

Os queratinócitos são responsáveis pela reepitelização da epiderme após lesão. A capacidade de se diferenciarem e proliferarem depende da população de células-tronco no local da ferida e da estimulação por várias citocinas e fatores de crescimento como, fator de crescimento epidérmico, TGF- α e fator de crescimento de queratinócitos. A ligação célula a célula entre os queratinócitos é mais frouxa durante o processo de cicatrização da ferida e torna-se mais forte ao final. Imediatamente após a lesão, os queratinócitos adjacentes à ferida sofrem um processo de ativação que altera a expressão gênica e promove sua migração sobre o leito da ferida.

De forma autócrina e parácrina, os queratinócitos produzem sinais que regulam mais ativação de queratinócitos e estimulam outros tipos de células, como os fibroblastos, durante o fechamento da ferida. A interleucina I aumenta a migração e proliferação de queratinócitos, ativa fibroblastos próximos e aumenta fator de crescimento de queratinócitos. O TNF- α age de forma semelhante à interleucina I e ativa a via do fator de crescimento de fibroblastos. O TGF- β , produzido por queratinócitos e fibroblastos, atua revertendo os queratinócitos ao seu fenótipo de células basais.

As células endoteliais são responsáveis pela revascularização/angiogênese no local da ferida. Inicialmente as células endoteliais residentes tornam-se ativadas por vários fatores angiogênicos, incluindo fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento endotelial

vascular, fator de crescimento derivado de plaquetas, angiogenina e fatores transformadores de crescimento α e β (TGF α e TGF β). Uma vez ativadas, as células endoteliais passam por alguns eventos na formação de novos vasos sanguíneos.

A angiogênese requer que as células endoteliais cresçam rapidamente no novo tecido a partir dos vasos sanguíneos intactos mais antigos que se ramificam e formam anastomoses com outros vasos e restauram o fluxo sanguíneo. Esse processo é importante para a restauração do fluxo de nutrientes e oxigênio para o local, remoção de resíduos e transporte de leucócitos para o local. Sem isso, a formação de tecido de granulação seria atrofiada e a cicatrização de feridas prolongada.

Os miofibroblastos são responsáveis pelo processo contrátil no fechamento da ferida. Quando o tecido de granulação está se formando, os fibroblastos modulam lentamente em miofibroblastos, caracterizados por feixes de microfilamentos de actina ao longo da membrana plasmática de suas células. Prostaglandinas, bradicininas, epinefrina e norepinefrina modulam a função de contração pelos miofibroblastos. A actina se liga a fibronectina, que se associa às fibras de colágeno, retrai e puxa as fibras de colágeno em sua direção, ocorrendo contração e fechamento da ferida², terminando o processo de cicatrização.

A técnica de Figueiredo foi desenvolvida pelo Dr. Leandro Azevedo de Figueiredo, médico ortopedista e especialista em cirurgia de mão e microcirurgia¹⁰. Esta técnica foi criada há 12 anos, porém ainda vem sendo aprimorada. O tratamento de grandes lesões e extensas perdas cutâneas em pacientes traumatizados sempre foi um desafio para os cirurgiões, onde o padrão ouro para este tipo de lesão são os retalhos cutâneos microcirúrgicos. No entanto, Leandro Figueiredo, toda vez que iniciava um procedimento cirúrgico por uma área não lesionada, que seria utilizada como área doadora de pele para a região de fato acometida, estava colocando as duas em risco. Além de entender e reconhecer que estava infringindo um princípio básico da medicina, na qual expressa a ideia de em primeiro lugar, não prejudicar, para depois ajudar caso seja possível. Com esse pensamento, ele quis intervir somente na área lesionada do paciente, nesse sentido, a estrutura protetora não poderia ser definitiva, orgânica ou passível de absorção pelo organismo, e entendeu que o caminho era a cicatrização por segunda intenção.

Leandro Figueiredo desenvolveu a técnica após utilizar a prótese de polipropileno em uma lesão em polpa digital, fixando a prótese no sulco ungueal e suturar nos bordos íntegros da lesão da polpa digital, conferindo proteção inabsorvível e retenção do exsudato, mantendo hidratada e viável a estrutura. Outrossim, a prótese de polipropileno é translúcida, não só sendo possível vigiar e acompanhar as fases evolutivas do processo de cicatrização, mas também a ausência de dor imediata e a reação inflamatória ao redor da ferida cessada. Com o desfecho positivo, entendeu que o segredo estava no fato de conferir proteção inorgânica à cicatrização por segunda intenção⁴.

Vale lembrar que o fechamento das lesões pode se dar de duas formas, sendo elas por primeira ou segunda intenção. A primeira ocorre pela aproximação das bordas e fixação com sutura simples orientando o processo de cicatrização. Já a por segunda intenção não é realizada sutura orientando o processo de cicatrização, como em situações de fraturas com perda de substância como pele e/ou em ferimentos contaminados. Dessa maneira, casos de fraturas com perda de pele só podem cicatrizar por segunda intenção ou ser cobertas por um enxerto de pele, em casos de exposição de estruturas como tendão, nervos ou o osso, sendo possível realizar a cobertura do

tecido mole.

Para realizar a técnica, é importante avaliar a vitalidade das estruturas envolvidas, além de manter e/ou fornecer boa sensibilidade da pele preservando a inervação sensitiva e motora do local acometido, mobilidade articular, e comprimento digital com elementos ósseos bem revestidos, elementos esses que favorecem a boa recuperação do paciente com uma funcionalidade adequada do membro¹¹.

A presença da prótese de polipropileno promove uma cicatrização mais acelerada e coordenada, reestabelecendo rapidamente o formato anatômico. Com isso, a prótese promove maior proteção à área sangüinolenta da lesão e então evita aderência do curativo e o sangramento a cada troca.

A técnica consiste no uso da prótese de polipropileno da bolsa de soro fisiológico, sendo ele estéril e fio nylon de sutura. Então são realizados pontos simples para fixar o plástico na borda de pele íntegra de maneira que a prótese fique perfeitamente acomodada sem pressionar a ferida. O curativo é feito com gaze estéril e micropore. A primeira troca do curativo ocorrerá somente após cinco ou sete dias, e durante esses dias a lesão irá passar pelo processo de cicatrização⁶. A limpeza do curativo é feita apenas com álcool a 70%, gaze e a atadura de crepom, podendo ser facilmente realizados por familiares ou até mesmo o próprio paciente.

A técnica de Figueiredo vem sendo aprimorada e utilizada em diversos tratamentos, como a cura do pé diabético, onde ocorre imediata estabilização da progressão da ferida, combate ao processo infeccioso e início do processo de cicatrização de forma concomitante¹². Além do tratamento de grandes perdas cutâneas em membros que consegue unir eficácia, economia, abrangência, desinternação precoce e diminuição do uso de antibióticos, além de poder ser realizada em praticamente todas as unidades hospitalares do país¹³. A utilização também no tratamento de fraturas expostas com grandes perdas cutâneas classificadas como IIIB de Gustillo e Anderson (figura 01), onde o tempo de internação costuma ser longo, raramente inferior a 45 dias, com a utilização da técnica no mesmo tempo cirúrgico que a osteossíntese, somada a limpeza rigorosa da ferida e cobertura imediata com a prótese de polipropileno, o **índice de infecção é próximo a zero**, diminuindo o tempo médio de internação para 3 dias¹⁴. O uso da **técnica de Figueiredo em Fasciotomias** sendo aplicada de imediato após a abertura do compartimento, prevenindo possível infecção, proteção das estruturas expostas e evitando também a retração dos bordos da ferida¹⁵. Outrossim, a cobertura de **exposição de material de osteossíntese**, conferindo a proteção do material exposto promovendo o combate à infecção local, a formação de tecido de granulação de excelente qualidade e, por fim, a epitelização completa da ferida, tudo isso sem a necessidade de remoção do material de osteossíntese¹⁶. Ao tratamento da sindactilia que promove a cobertura das áreas cruentas residuais, dispensando o uso de área doadora para enxerto, além do resultado estético e ausência de dor¹⁷. Como também, no tratamento de lesões em ponta de dedo, muito frequente nos atendimentos de urgência e se mal conduzidas no primeiro atendimento, podem levar a sequelas estéticas e funcionais. A técnica de figueiredo foi primeiro estudada nesse tipo de lesão e apresentou resultados funcionais e estéticos fantásticos¹⁸. E no tratamento de lesões infectadas tanto agudas quanto crônicas, que realizado o desbridamento amplo, retirado todo o tecido necrótico e contaminado e fazendo o uso da cobertura da lesão com a prótese de polipropileno, o organismo passa a estar protegido contra novos agentes infecciosos e entrega um cenário adequado contra a

infecção¹⁹.

Em relação a essa nova técnica, é importante ressaltar a sua aplicabilidade, uma vez que o cirurgião deve ter somente um bom domínio do procedimento de sutura. Diante disso, é uma técnica que pode ser amplamente difundida nos serviços hospitalares, principalmente na ortopedia, uma vez que possui fácil reprodução, o que promove para o hospital uma maior taxa de sucesso em relação a esses tipos de trauma e maior objetividade de resolutividade em seus casos. Neste sentido, é possível entender a redução considerável sobre as possibilidades de infecção e também o tempo de internação hospitalar, ou seja, além de apresentar um baixo custo, auxilia na redução da taxa de complicações e gastos com o sistema público e/ou privado de saúde e além de aumentar a rotatividade de leitos, uma vez em que quando o procedimento é realizado em lesões teciduais de menor extensão, o paciente não gera custo de leito para internação hospitalar.

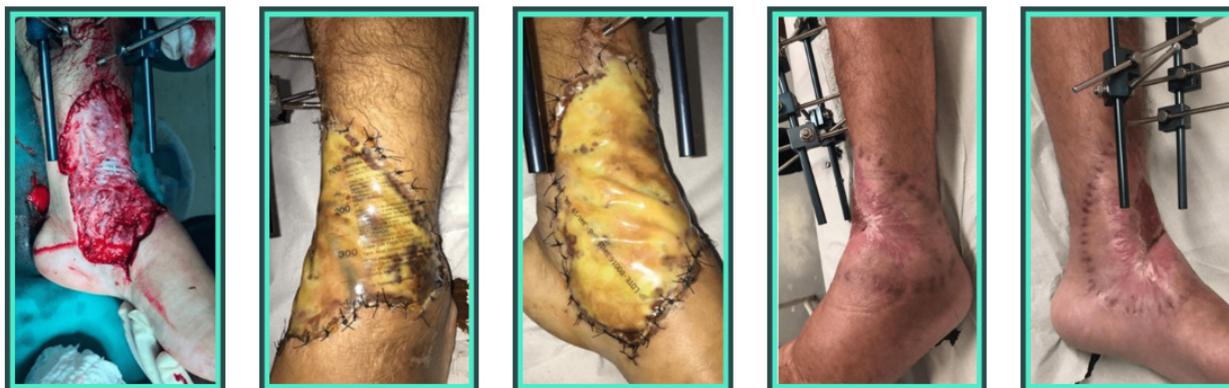
Neste sentido, considera-se que a utilização da prótese de polipropileno é uma técnica de fácil aplicabilidade, de baixo custo que promove proteção e estímulo para cicatrização por segunda intenção com resultados satisfatórios e poucas complicações¹².

CONCLUSÃO

A aplicabilidade da técnica de Figueiredo no tratamento das lesões teciduais é uma ótima alternativa, visto que é uma técnica de baixa complexidade, de fácil reprodução podendo ser amplamente difundida nos serviços hospitalares, em especial aos setores de ortopedia, e de baixo custo, por ser uma técnica com utilização de materiais acessíveis e redução de custos aos cofres públicos/privados. Além dos benefícios da resposta de cicatrização da lesão, uma vez que a utilização da prótese de polipropileno acelera o processo e reduz o tempo de exposição a possíveis infecções pós-operatórias.

INSERÇÕES

Figura 01: Tratamento de fraturas exposta



Fratura exposta em extremidade distal da tíbia esquerda, do tipo IIIB de Gustillo, em que foram realizadas a osteossíntese através de fixador externo e a cobertura imediata com a TF. Observou-se a cicatrização por segunda intenção em todas as suas fases, chamando atenção para a etapa de maior formação de fibrina, cuja coloração amarelada característica não deve ser confundida com secreção purulenta. Após 4 meses da aplicação da TF, teve-se uma epiteliação completa e de excelente qualidade. Caso cedido pelo Dr. Custódio Maciel

Parauapebas – PA.

REFERÊNCIAS

1. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *European Surgical Research*. 2016 Dec 15;58(1-2):81–94.
2. Alhaji M, Bansal P, Goyal A. Physiology, Granulation Tissue [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
3. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology* [Internet]. 2020 Sep;10(9):200223.
4. Figueiredo T de. História | Técnica de Figueiredo | Medicina [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Oct 3].
5. Figueiredo T de. Benefícios | Técnica de Figueiredo | Medicina [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Oct 3].
6. Figueiredo LA de, Ribeiro R de S, Melo ALB de, Lima AL, Terra BB, Ventin FC. Uso da prótese de polipropileno para o tratamento das lesões em ponta de dedo. Descrição de técnica cirúrgica e resultados. *Revista Brasileira de Ortopedia* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Oct 3];52(6):685–92.
7. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound Healing and Skin Regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2015 Jan 1;5(1).
8. Palumbo VD, Rizzuto S, Damiano G, Fazzotta S, Gottardo A, Mazzola G, et al. Use of platelet concentrate gel in second-intention wound healing: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021 Feb 18;15(1)
9. Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association* [Internet]. 2018 Feb;81(2):94–101.
10. Figueiredo T de. Sobre | Técnica de Figueiredo | Medicina [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
11. Azeredo PHP, França RE, Resende MHA, Vasconcelos JB, Pereira PV de S, Tatibana M de JF, et al. Prótese de polipropileno: uma nova técnica para cobertura cutânea e seu verdadeiro custo benefício / Polypropylene prosthesis: a new technique for skin coverage and its true cost benefit. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021 Oct 28 [cited 2022 Dec 12];4(5):23338–45.
12. Figueiredo T de. Tratamento de Pé Diabético [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
13. Figueiredo T de. Tratamento de Grandes Perdas Cutâneas em Membros [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
14. Figueiredo T de. Tratamento de Fraturas Expostas [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
15. Figueiredo T de. Uso da Técnica de Figueiredo em Fasciotomias. [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
16. Figueiredo T de. Cobertura de exposição de material de osteossíntese [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].

17. Figueiredo T de. Tratamento da Sindactilia [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
18. Figueiredo T de. Tratamento de lesões em ponta de dedo. [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].
19. Figueiredo T de. Tratamento de Lesões Infectadas [Internet]. tecnicadefigueiredo.com.br. [cited 2022 Dec 12].

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ENDOMETRIOSE

SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

¹Fernanda A. P. Resende; ²Renata B. Marques

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. fepinaud@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma doença ginecológica crônica, dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido endometrial ou tecido semelhante ao endométrio em outros locais que não a cavidade uterina, acompanhada de inflamação crônica. É uma doença benigna, porém seus sintomas clínicos graves comprometem a qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva. O tratamento cirúrgico geralmente é necessário quando a doença **não responde ao tratamento hormonal**. **Objetivos:** Comparar resultados da literatura de diferentes abordagens cirúrgicas no tratamento da endometriose; identificar as vantagens e desvantagens de cada uma, bem como suas principais indicações e variações. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com a pesquisa focada apenas em artigos clínicos internacionais indexados nos bancos de dados MEDLINE/PubMed *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), publicados no intervalo entre 2017 e 2022. **Resultados:** A pesquisa apresentou 81 artigos, que após a análise de conteúdo resultou na seleção de 11 para realização desse estudo. **Conclusões:** Dependendo da extensão e localização dos endometriomas, infiltrações e aderências, o tratamento precisa ser cirúrgico e há diferentes abordagens que podem ser utilizadas, como a laparotomia, a laparoscopia (videolaparoscopia), laparoscopia assistida por robô, sendo que em alguns casos essas cirurgias podem ser associadas com a ressecção de partes de órgãos comprometidos com a infiltração da endometriose, o que pode ser realizado por excisão ou ablação das lesões endometrióticas, especialmente em casos menos graves.

Descritores: Endometriose; tratamento; procedimento cirúrgico.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic, estrogen-dependent gynecological disease characterized by the presence of endometrial tissue or endometrial-like tissue in locations other than the uterine cavity, accompanied by chronic inflammation. It is a benign disease, but its severe clinical symptoms compromise the quality of life of women of reproductive age. Surgical treatment is usually necessary when the disease does not respond to hormonal treatment. **Aims:** To compare literature results of different surgical approaches in the treatment of endometriosis; identify the advantages and disadvantages of each one, as well as their main indications and variations. **Method:** A systematic literature review was carried out, with the search focused only on international clinical articles indexed in the MEDLINE/PubMed *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) and *Virtual Health Library* (BVS) databases, published between 2017 and

2022 **Results:** The research presented 81 articles, which after the content analysis resulted in the selection of 11 to carry out this study. **Conclusions:** Depending on the extent and location of the endometriomas, infiltrations and adhesions, the treatment needs to be surgical and there are different approaches that can be used, such as laparotomy, laparoscopy (videolaparoscopy), robot-assisted laparoscopy, and in some cases these surgeries may be associated with the resection of parts of organs compromised by endometriosis infiltration, which can be performed by excision or ablation of endometriotic lesions, especially in less severe cases.

Keywords: Endometriosis; treatment; surgical procedure.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido endometrial ou tecido semelhante ao endométrio em outros locais que não a cavidade uterina, acompanhada de inflamação crônica [1,2], sendo as localizações mais comuns na pelve, cavidade peritoneal, ovários (na forma de endometrioma), bexiga, ureteres, bolsa de Douglas e ligamentos uterossacros. [2,3]. Os endometriomas são endométrios ectópicos que crescem dentro do tecido ovariano, formando estruturas císticas, comumente preenchidas com sangue escuro alterado, sendo detectados em 17 a 44% dos casos de endometriose. [3]

Embora seja uma doença benigna, os sintomas clínicos graves da endometriose comprometem a qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva. [4] As lesões endometrióticas estão sujeitas a sangramento cíclico, o que também acaba gerando inflamação crônica local. Podem ser comparadas a feridas, que são submetidas a repetidas lesões e reparos teciduais, o que forma cicatrizes fibróticas e aderências. Em casos mais graves, pode ocorrer a endometriose infiltrativa profunda (DIE, do inglês *Deep Infiltrating Endometriosis*), que afeta entre 4 e 37% das mulheres com endometriose. [5,6] A DIE é definida como a presença de infiltração de tecido endometrial ectópico sob o peritônio, estrutura pélvica e paredes de órgãos, incluindo os ligamentos uterossacros, intestinal (especialmente no cólon retossigmoide), vagina, septo retovaginal, bexiga, ureter e paramétrio lateral. [2,6,7]

Diante das diferentes manifestações clínicas, pode-se classificar a endometriose de diferentes formas, sendo as mais comuns pelo tipo e pela gravidade. Pelo tipo, é dividida em: ovariana; peritoneal (intraperitoneal ou subperitoneal); DIE; e endometriose de outras localizações. [2] Em relação a gravidade, existem diferentes sistema de estadiamento, não havendo um padrão-ouro. Mas a mais utilizada é a Classificação Revisada da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (rASRM - *American Society for Reproductive Medicine*), na qual o estágio da endometriose é derivado de uma pontuação cumulativa em graus. Os valores são pontuados e somados de acordo com o tamanho das lesões endometrióticas, em suas diferentes localizações e de acordo com a gravidade da adesão em cada um desses locais. Esse sistema de estadiamento foi dividido em quatro estágios/graus: I (1 a 5 = mínimo); II (6 a 15 = leve), III (16 a 40 = moderado) e IV (> 40 = grave). [8]

Seja como for, as principais sequelas da endometriose são infertilidade e dor pélvica,

que inclui dismenorreia, dor pélvica não cíclica, dispareunia profunda, disquezia e dor pélvica crônica [9]. Os sintomas também incluem aumento gradual da dor pré-menstrual aguda, dor na região sacral da coluna, ovulação dolorosa, dor durante a relação sexual, dor ao defecar e/ou ao urinar, dor que irradia para as costas, menstruação irregular abundante, sangue nas fezes, diarreia ou constipação e fadiga crônica. Sintomas acompanhantes não característicos também são comuns, como condições subfebris, náuseas, tonturas e dores de cabeça, depressão e/ou ansiedade, hipoglicemia, sangramento retal, hematúria durante a menstruação ou suscetibilidade a infecções e alergias. [2] A endometriose é responsável por 38% das mulheres com infertilidade e 71-87% daquelas com dor pélvica crônica [10], além de afetar entre 10 e 15% das mulheres em idade reprodutiva. [9]

Existem muitas teorias sobre sua patogênese, mas ela ainda é pouco compreendida. Entre essas teorias, a menstruação retrógrada levando à fixação e implantação de glândulas endometriais e estroma no peritônio é considerada a mais provável. Mas há outras teorias, como as que suspeitam de metaplasia celômica e disseminação hematogênica ou linfática. [9]

O tratamento para a endometriose tem por principais objetivos aliviar a dor e melhorar a fertilidade. [1] Esse tratamento pode ser clínico (hormonal/farmacológico) e/ou cirúrgico. [11] Pode-se usar medicamentos para analgesia, com ou sem terapias hormonais, como base empírica antes que um diagnóstico formal seja feito. [1] O tratamento cirúrgico geralmente é necessário quando a doença não responde ao tratamento hormonal, consistindo na excisão ou ablação do tecido endometriótico e aderências, para restaurar a anatomia pélvica normal. [11,12] No entanto, ambas as terapias (hormonais e cirúrgicas) possuem um papel importante no manejo da endometriose, inclusive em casos de endometriose superficial, pois existem dados na literatura que aconselham o tratamento cirúrgico mesmo nesses casos. [10]

Porém, toda cirurgia, por maiores que sejam seus benefícios, tem seus riscos e conhecê-los ajuda a preveni-los e tornar o procedimento ainda mais seguro, além de auxiliar na tomada de decisão sobre qual procedimento escolher para cada caso. Portanto, esse artigo justifica sua relevância por reunir informações dos últimos cinco anos sobre o tratamento cirúrgico da endometriose, apontando as técnicas mais utilizadas, suas variações, principais indicações, resultados obtidos, vantagens, desvantagens e possíveis complicações de cada uma, baseada em evidências de resultados de estudos clínicos.

OBJETIVOS

Primário: Comparar resultados da literatura de diferentes abordagens cirúrgicas no tratamento da endometriose.

Secundário: Identificar as vantagens e desvantagens de cada uma, bem como suas principais indicações e variações.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com a pesquisa focada apenas em

artigos científicos internacionais indexados nos bancos de dados MEDLINE/PubMed; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por serem as três mais abrangentes em periódicos na área de saúde.

O foco dessa pesquisa foi apenas em artigos classificados como *Clinical Trial* (ensaio clínico) ou *Randomized Controlled Trial* (ensaio controlado e randomizado), sendo esse um dos critérios de inclusão. Outros critérios de inclusão foram: acesso integral ao texto (*full text*); período dos últimos cinco anos de publicação (2017-2022); idioma inglês, português ou espanhol. Os critérios para exclusão dos artigos foram: artigos de revisão, relatos de caso ou outras metodologias que não os ensaios clínicos e ensaios controlados e randomizados. Também foram excluídos os estudos que não tratavam do tratamento cirúrgico da endometriose e aqueles que utilizaram modelos animais.

Para pré-seleção dos artigos, foram utilizados, juntamente aos filtros de inclusão, os descritores em inglês (selecionados via DeCS/MeSH – Descritores em Ciências da Saúde), associados ao operador booleano AND: (*endometriosis*) AND (*treatment*) AND (*surgical procedure*). Em seguida, a escolha dos artigos de interesse para essa pesquisa foi feita através de uma análise inicial dos títulos e resumos. Os que atenderam aos interesses pré-estabelecidos foram integralmente lidos, para escolha daqueles de maior relevância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A consulta nas três bases de dados resultou em um total de 132 artigos, sendo 60 da MEDLINE/PubMed e 72 da BVS, pois na SciELO nenhum correspondeu aos critérios de inclusão. Dentre estes 132, houve 51 duplicidades entre as bases de dados. Portanto, 81 artigos foram analisados primeiramente por seus títulos e resumos e, em seguida, pela leitura do texto (parcial ou integral) durante a análise de conteúdo, resultando na escolha de 11 artigos que trouxeram informações de interesse para esse trabalho (Tabela 01).

Tabela 01: Artigos de ensaios clínicos, controlados e/ou randomizados sobre tratamento cirúrgico da endometriose, publicados entre 2017-2022.

Ano	Autor(es)	Objetivo	Pacientes	Resultados
2018	Mosbrucker et al. [12]	Comparar os resultados da visualização robótica 3D/HD e do laparoscópio 2D/HD para detecção visual de endometriose.	98	Em comparação com a visualização laparoscópica, a robótica resultou na detecção de mais lesões confirmadas em todas as localizações anatômicas e para a maioria das aparências.
2018	Roman et al. [6]	Verificar se há diferença no resultado funcional entre a cirurgia retal conservadora versus radical em pacientes com grande endometriose profunda infiltrando o reto 2 anos após a cirurgia.	60	Nenhuma evidência foi encontrada de que os resultados funcionais diferiram quando a cirurgia conservadora foi comparada à cirurgia retal radical para endometriose profundamente invasiva envolvendo o intestino.

2019	Riley et al. [10]	Comparar a excisão cirúrgica e a ablação da endometriose para o tratamento da dor pélvica crônica.	73	A excisão e a ablação mostraram eficácia semelhante para o tratamento da dor associada à endometriose superficial, com a ablação apresentando alterações individuais mais significativas.
2019	Shaltout et al. [3]	Avaliar a eficiência do Surgicel® na prevenção da recorrência de endometriomas após seu manejo conservador laparoscópico.	200	Surgicel® reduz efetivamente o risco de recorrência de endometriomas, com comprometimento mínimo da reserva ovariana da paciente.
2020	Lier et al. [11]	Investigar se imagens avançadas melhoram a taxa de detecção de lesões endometrióticas peritoneais, em tratamento laparoscópico.	20	A imagem laparoscópica aprimorada com luz branca 3D, combinada com imagens de banda estreita, melhora a taxa de detecção de endometriose peritoneal quando comparada à imagem convencional de luz branca 2D.
2020	Misra et al. [1]	Comparar a eletrodiatermia com a coagulação térmica com hélio no tratamento laparoscópico da endometriose leve a moderada.	192	A coagulação com hélio não foi superior à eletrodiatermia no tratamento laparoscópico da endometriose leve a moderada.
2020	Philip et al. [14]	Confirmar a viabilidade do tratamento com ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) em pacientes com DIE posterior com envolvimento do retossigmoide.	23	A terapia com HIFU para DIE posterior é viável e pode ser uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia para o tratamento da endometriose retossigmoide.
2020	Yang et al. [13]	Avaliar as indicações para ressecção anterior laparoscópica do reto, as complicações pós-cirúrgicas de curto e longo prazo e a recuperação pós-operatória em comparação com o tratamento medicamentoso.	29	Os pacientes podem se beneficiar tanto do tratamento medicamentoso quanto da ressecção laparoscópica. No entanto, a ressecção laparoscópica tem a vantagem óbvia de alívio rápido dos sintomas.
2021	Ceccaroni et al. [5]	Comparar dois tratamentos pós-operatórios: Dienogest e agonistas de GnRH.	146	Dienogest provou ser tão eficaz quanto os agonistas de GnRH na prevenção da recorrência de DIE e dor pélvica associada após a cirurgia. Além disso, foi melhor tolerado pelas pacientes.
2021	Krämer et al. [9]	Avaliar a eficácia da barreira de adesão 4DryField® PH, como barreira física para prevenção de aderências no pós-cirúrgico.	50	A formação de aderência pode ser reduzida significativamente em 85% pela aplicação da barreira de adesão 4DryField® PH.

2022	Chaichian et al. [15]	Comparar o efeito da suspensão ovariana e do gel de ácido hialurônico na prevenção de novas aderências após cirurgia laparoscópica de endometrioma.	50	O gel de ácido hialurônico pode ser mais eficaz do que a suspensão ovariana na prevenção de aderências ovarianas após o tratamento laparoscópico da endometriose.
------	-----------------------	---	----	---

Os resultados encontrados por esses estudos apresentam informações importantes. Por exemplo, o ensaio clínico realizado por Yang et al. [13] comparou os resultados de mulheres com DIE retal tratadas de forma conservadora, apenas com medicamentos (terapia hormonal), e outras que foram submetidas ao tratamento cirúrgico, por ressecção anterior laparoscópica do reto. As pacientes foram acompanhadas por 12 meses. Os resultados demonstraram que as pacientes do grupo cirurgia tiveram uma recuperação rápida, sem complicações graves de curto ou longo prazo, promovendo uma vantagem óbvia de alívio rápido dos sintomas (aos três meses) em comparação com o grupo de tratamento medicamentoso, que só alcançou o alívio sintomatológico aos 12 meses de acompanhamento.

Ainda em casos de DIE retal, a adoção de uma abordagem conservadora para o manejo cirúrgico, por meio de raspagem ou excisão de disco, é sugerida como capaz de produzir melhores resultados funcionais digestivos do que a ressecção segmentar. Para verificar isso, Roman et al. [6] randomizaram 60 pacientes em dois grupos, com acompanhamento de dois anos após a cirurgia, para identificar se houve diferença no resultado funcional entre a cirurgia retal conservadora versus radical em pacientes com grande e profunda DIE retal. A cirurgia conservadora foi por raspagem ou excisão de disco, enquanto a cirurgia retal radical ocorreu por ressecção segmentar. O desfecho observado foi a proporção de pacientes com um dos seguintes sintomas: constipação (1 evacuação / >5 dias consecutivos), evacuações frequentes (≥ 3 evacuações/dia), dor ao defecar, incontinência anal, disúria ou atonia da bexiga requerendo autocateterismo 24 meses após a cirurgia. Porém, não foi evidenciada nenhuma diferença no resultado, no seguimento de dois após o procedimento. Portanto, a cirurgia conservadora é viável em pacientes tratadas para DIE retal, devendo ser a de escolha, devido ao risco de estenose retal após ressecção segmentar, o que exigiria procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos adicionais.

Em outro estudo, Philip et al. [14] procuraram confirmar a viabilidade do tratamento com ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), que é um procedimento ablativo minimamente invasivo, em pacientes com DIE posterior com envolvimento do retossigmoide. Também avaliaram sua segurança e eficácia clínica para esse fim. Os resultados permitiram concluir que essa terapia é viável, com melhora clínica das pacientes dentro de um período de seis meses, sem nenhuma complicação maior durante ou após o procedimento, o que indica que essa pode ser uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia para o tratamento da endometriose retossigmoide.

Já no estudo de Ceccaroni et al. [7], foi investigada a eficácia da ureteroneocistostomia laparoscópica em pacientes com DIE com envolvimento ureteral, parametrial e intestinal. No total, 160 pacientes foram submetidas ao tratamento radical laparoscópico com ureteroneocistostomia, parametrectomia e, se necessário, ressecção intestinal segmentar. Segundo os dados coletados,

foram poucas as complicações pós-operatórias, que se resumiram nas seguintes: 7 pacientes foram reoperadas (4,4%); 8 apresentaram febre (5%); 4 pacientes necessitaram de transfusão de sangue (2,5%); 3 apresentaram fistulas intestinais (1,9%); e 24 apresentaram micção prejudicada (15%) após 6 meses. O tempo médio de acompanhamento foi de 20,5 meses. O estudo mostra que em pacientes com endometriose ureteral, esta técnica é viável, eficaz e segura e apresenta bons resultados em termos de recidivas e controle dos sintomas.

Em outro estudo, Riley et al. [10] avaliaram 50 mulheres com endometriose mínima a leve submetidas a laparoscopia por robô para excisão ou ablação da endometriose superficial. As pacientes foram acompanhadas com 6 e 12 meses para avaliar os resultados. Observou-se que o tratamento com ablação melhorou a dismenorreia aos 6 e 12 meses e melhorou a dispareunia aos 6 meses em comparação com os dados pré-operatórios. No entanto, essa foi a única variável que apresentou uma diferença significativa entre ablação e excisão, pois ambas as técnicas mostraram eficácia semelhante para o tratamento da dor associada à endometriose superficial.

Com relação à laparoscopia, a chave do tratamento é identificar adequadamente as lesões peritoneais. Diante disso, foi feito um estudo clínico para investigar se imagens avançadas melhoram a taxa de detecção dessas lesões, comparando imagens de banda estreita (NBI), imagens de infravermelho próximo com indocianina verde (NIR-ICG), imagens tridimensionais de luz branca (3D) e imagem de luz branca bidimensional convencional (2D). O estudo contou com 20 pacientes com endometriose ASRM estágio III-IV, agendadas para tratamento laparoscópico. Durante a laparoscopia, a região pélvica foi sistematicamente inspecionada com imagem de luz branca 2D convencional, seguida de inspeção com NBI, NIR-ICG e imagem 3D em ordem aleatória. As imagens 3D mostraram uma taxa de sensibilidade significativamente melhorada e uma taxa de especificidade similar quando comparada com imagens de luz branca 2D. Já o uso único de NBI ou NIR-ICG não mostrou melhora na detecção de endometriose. Por outro lado, a combinação dos resultados de 3D e NBI resultou em uma taxa de sensibilidade de 91,2%. Portanto, os resultados indicam que a imagem laparoscópica aprimorada com luz branca 3D, combinada com NBI, melhora a taxa de detecção de endometriose peritoneal quando comparada à imagem convencional de luz branca 2D. Sendo assim, o uso dessas técnicas de imagem combinadas permite uma ressecção laparoscópica mais completa da endometriose. [11]

Também em relação à importância das imagens, Mosbrucker et al. [12] compararam os resultados da visualização robótica 3D/HD e do laparoscópio 2D/HD para detecção visual de endometriose confirmada histologicamente. O estudo comprovou que, em comparação com a visualização laparoscópica, a robótica resultou na detecção de mais lesões confirmadas em todas as localizações anatômicas e para a maioria das aparências, incluindo o fundo de saco, aparência atípica e largura <5 mm. A regressão logística ainda indicou que o uso da visualização robótica 3D/HD foi independentemente associado a 2,36 vezes a probabilidade de detectar uma lesão confirmada, em comparação com o laparoscópio 2D/HD.

Em casos de endometriomas, considera-se a cistectomia laparoscópica o tratamento cirúrgico de escolha, mas a recorrência ainda é um desafio. Além disso, a cistectomia está associada a uma redução significativa da reserva ovariana devido à inevitável remoção de tecido ovariano não

afetado. Em busca de tornar essa técnica mais eficaz, um estudo avaliou a eficiência do Surgicel® (celulose regenerada oxidada - ORC) na prevenção da recorrência de endometriomas após seu manejo conservador laparoscópico (cistectomia ou drenagem). O Surgicel® é um agente tópico absorvível que foi introduzido em campos cirúrgicos como uma medida eficaz para hemostasia especialmente para superfícies exsudativas. O Surgicel® promove compressão mecânica (tipo tamponamento) nos locais de sangramento, além de atuar como uma barreira física que estimula a agregação plaquetária e a coagulação. A natureza ácida do ORC (seu pH varia de 2 a 4) promove a hemostasia desencadeando vasoconstrição e pela desnaturação de proteínas sanguíneas e formação de coágulos artificiais semelhantes a gel. [3]

No citado estudo, os autores randomizaram 200 pacientes em quatro grupos: grupo D, no qual as pacientes foram submetidas a drenagem laparoscópica do endometrioma; grupo C, no qual as pacientes foram submetidas a cistectomia laparoscópica; grupo DS no qual as pacientes foram submetidas a drenagem laparoscópica seguida de inserção de Surgicel® dentro da cavidade do cisto; e grupo CS, no qual as pacientes foram submetidas a cistectomia laparoscópica seguida pela inserção de Surgicel® dentro dos tecidos ovarianos remanescentes. Todas as pacientes foram acompanhadas por dois anos e os desfechos observados foram a recorrência de endometriomas no ovário ipsilateral e a reserva ovariana pós-operatória. Os resultados demonstraram que os grupos tratados com Surgicel® tiveram um risco significativamente menor de recorrência em comparação com os grupos não tratados e apresentaram comprometimento mínimo da reserva ovariana. [3]

Seguindo o tema do endometrioma, Chaichian et al. [15] explicam que o surgimento de aderências após o procedimento cirúrgico é comum, sendo uma importante etiologia de dor, infertilidade, obstruções intestinais e ureterais em pacientes com endometrioma. Portanto, é necessário reduzir o risco de aderência em cada procedimento cirúrgico, sendo uma das técnicas utilizadas a suspensão ovariana, tradicionalmente usada para separar os ovários da pelve. Tem sido sugerido o uso de gel de ácido hialurônico, conhecido como hialobarreira (usado sob diferentes marcas), isoladamente ou em combinação com carboximetilcelulose, membrana para prevenir aderências. Assim, os autores compararam o efeito do gel hialobarreira e da suspensão ovariana durante a cistectomia laparoscópica para tratamento de endometrioma bilateral nas aderências pélvicas pós-operatórias, comprovando que o gel de ácido hialurônico pode ser mais eficaz do que a suspensão ovariana na prevenção de aderências ovarianas após o tratamento laparoscópico da endometriose.

A cirurgia laparoscópica vem sendo cada vez mais utilizada no tratamento da endometriose, em detrimento da laparotomia. Nessa técnica, normalmente, a endometriose é tratada com eletrodiatermia. No entanto, existem limitações sobre onde ela pode ser usada com segurança, por exemplo, perto do intestino ou da bexiga. Devido a isso, um procedimento alternativo, o coagulador térmico de hélio, vem sendo utilizado. Ele usa uma combinação de gás hélio e potência elétrica muito baixa (2–8 W) para fornecer um plasma inerte de gás ao tecido afetado. A sonda é direcionada por laparoscopia para a área afetada e não tem contato físico com o tecido quando ativada. O controle cuidadoso dos níveis de potência permite que graus extremamente precisos de cauterização sejam aplicados, e a baixa propagação térmica permite potencialmente a ablação

segura da endometriose em áreas geralmente inoperáveis. [1]

Assim, para comparar a eletrodiatermia com a coagulação térmica com hélio no tratamento laparoscópico da endometriose leve a moderada, Misra et al. [1] realizaram um ensaio controlado randomizado de grupos paralelos. No entanto, os resultados demonstraram que a dor cíclica foi menor no grupo de eletrodiatermia, em comparação com o grupo de hélio em 12 semanas, e uma diferença na dispareunia também favoreceu a eletrodiatermia, mas esses efeitos podem ser pequenos demais para serem clinicamente significativos. Não houve diferença significativa na perda de sangue operatório. Em conclusão, os autores alegam que ambas as técnicas foram eficazes, e que a coagulação com hélio não se mostrou superior à eletrodiatermia no tratamento laparoscópico da endometriose leve a moderada.

Outro ponto importante apontado pelos estudos é sobre os cuidados pós-operatórios. Conforme alertam Ceccaroni et al. [5], é comum a recorrência da endometriose profunda infiltrativa após sua excisão cirúrgica. Para evitar isso, o tratamento pós-operatório é crucial. Assim, os autores compararam dois tratamentos pós-operatórios: Dienogest e agonistas de GnRH. Randomizaram as pacientes do estudo em dois grupos. Grupo A (n = 81) recebeu Triptorrelina ou Leuprorrelina 3,75 mg a cada 4 semanas durante 6 meses; e Grupo B (n = 65) recebeu Dienogest 2 mg/dia por pelo menos 6 meses. Ambos foram associados com uma redução altamente significativa da dor em 6 e 30 meses, sem qualquer diferença significativa entre os grupos. Também não houve diferença em termos de recidiva clínica, recidiva de imagem e nascidos vivos. O estudo concluiu que Dienogest provou ser tão eficaz quanto os agonistas de GnRH na prevenção da recorrência de DIE e dor pélvica associada após a cirurgia e que, além disso, foi mais bem tolerado pelas pacientes.

O pós-cirúrgico também apresenta o risco da formação de aderências, cuja formação é considerada um problema grave que pode afetar até 90% das pacientes. Entre as possíveis complicações derivadas estão a dor crônica, íleo paralítico e infertilidade secundária. Para prevenir essas aderências, um estudo clínico avaliou o 4DryField® PH, uma barreira de adesão que consiste em um pó à base de amido que forma um gel após a irrigação com solução salina e, assim, separa os locais cirúrgicos formando uma barreira física para prevenção de aderências. Foram randomizadas 50 pacientes, submetidas a abordagem laparoscópica, em dois grupos: um recebendo 4DryField® PH e o outro irrigação com solução salina. Constatou-se que a gravidade e a extensão das aderências foram significativamente reduzidas (em 85%) no grupo que recebeu 4DryField® PH, assim como a incidência de formação de aderência foi significativamente reduzida em 53%, em comparação com o grupo controle. [9]

CONCLUSÕES

A endometriose possui variados graus de apresentação e provoca sintomas de diferentes gravidades em cada paciente, o que inclui dor pélvica muitas vezes debilitante. Dependendo da extensão e localização dos endometriomas, infiltrações e aderências, o tratamento precisa ser cirúrgico e há diferentes abordagens que podem ser utilizadas, como a laparotomia, a laparoscopia (videolaparoscopia), laparoscopia assistida por robô, sendo que em alguns casos essas cirurgias

podem ser associadas com a ressecção de partes de órgãos comprometidos com a infiltração da endometriose. E há os que sugerem a excisão enquanto outros a ablação das lesões endometrióticas, especialmente em casos menos graves.

No caso da DIE retal, evidenciou-se que a abordagem cirúrgica conservadora, por raspagem ou excisão de disco, é tão eficaz quando a abordagem radical, que promove ressecção segmentar. Nesse caso, recomenda-se a escolha pela conservadora, evitando-se o risco de estenose retal, que poderia ocorrer no caso da cirurgia radical. Outra opção seria o uso de ultrassom focalizado de alta intensidade, como um procedimento ablativo minimamente invasivo. Já para pacientes com DIE com envolvimento ureteral, parametrial e intestinal, indica-se o tratamento radical laparoscópico com ureteroneocistostomia, parametrectomia e, se necessário, ressecção intestinal segmentar, sendo uma técnica viável, eficaz e segura.

Em caso de endometriomas, a indicação é pela cistectomia laparoscópica, que terá um resultado ainda melhor com o uso associado de Surgicel®, que facilita a hemostasia e reduz a recorrência, além de apresentar comprometimento mínimo da reserva ovariana. Também se indica o gel de ácido hialurônico para prevenção de aderências ovarianas após o tratamento laparoscópico da endometriose.

Na laparoscopia, um dos estudos evidenciou que o uso de imagens de banda estreita associadas a imagens 3D de luz branca melhoram a taxa de detecção das lesões de endometriose peritoneal, sendo seu uso combinado indicado, pois permite uma ressecção laparoscópica mais completa da endometriose.

Um cuidado especial é necessário no tratamento pós-cirúrgico de DIE, pois uma terapia adequada ajuda a evitar o risco de recidivas. Nesse caso, recomenda-se o uso de Dienogest ou de agonistas de GnRH, sendo que o primeiro tem se mostrado melhor tolerado pelas pacientes. Nesse mesmo sentido, pode-se recomendar o uso da barreira de adesão 4DryField® PH, para evitar a formação de adesões no pós-cirúrgico, pois ela se mostra eficaz tanto na redução como na gravidade das aderências que podem surgir.

REFERÊNCIAS

1. Misra G, Sim J, El-Gizawy Z, Watts K, Jerreat S, Coia T, et al. Laparoscopic ablation or excision with helium thermal coagulator versus electrodiathermy for the treatment of mild-to-moderate endometriosis: randomised controlled trial. *BJOG*. 2020 Nov;127(12):1528-35.
2. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10554.
3. Shaltout MF, Elsheikhah A, Maged AM, Elsherbini MM, Zaki SS, Dahab S, et al. 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.
4. Muraoka A, Osuka S, Yabuki A, Bayasula, Yoshihara M, Tanaka H, et al. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Dec 6;19(1):179.

5. Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Oct;37(10):930-3.
6. Roman H, Bubenheim M, Huet E, Bridoux V, Zacharopoulou C, Daraï E, et al. Conservative surgery versus colorectal resection in deep endometriosis infiltrating the rectum: a randomized trial. *Hum Reprod.* 2018 Jan 1;33(1):47-7.
7. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G, Clarizia R, Scarperi S, Pastorello M, et al. Total laparoscopic ureteroneocystostomy for ureteral endometriosis: a single-center experience of 160 consecutive patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan;26(1):78-86.
8. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021 Jan;38(1):10-8.
9. Krämer B, Andress J, Neis F, Hoffmann S, Brucker S, Kommos S, et al. Adhesion prevention after endometriosis surgery - results of a randomized, controlled clinical trial with second-look laparoscopy. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 Sep;406(6):2133-43.
10. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical excision versus ablation for superficial endometriosis-associated pain: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan;26(1):71-7.
11. Lier MCI, Vlek SL, Ankersmit M, van de Ven PM, Dekker JJML, Bleeker MCG, et al. Comparison of enhanced laparoscopic imaging techniques in endometriosis surgery: a diagnostic accuracy study. *Surg Endosc.* 2020 Jan;34(1):96-104.
12. Mosbrucker C, Somani A, Dulemba J. Visualization of endometriosis: comparative study of 3-dimensional robotic and 2-dimensional laparoscopic endoscopes. *J Robot Surg.* 2018 Mar;12(1):59-66.
13. Yang YP, Yu LY, Shi J, Li JN, Wang M, Liu TJ. Laparoscopic anterior resection of rectum for rectal deeply infiltrating endometriosis: A short-term prospective randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 20;99(47):e23309.
14. Philip CA, Warembourg S, Dairien M, Lefevre C, Gelet A, Chavrier F, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for management of rectosigmoid deep infiltrating endometriosis: results of Phase-I clinical trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Sep;56(3):431-442.
15. Chaichian S, Saadat Mostafavi SR, Mehdizadehkashi A, Najmi Z, Tahermanesh K, Ahmadi Pishkuhi M, et al. Hyaluronic acid gel application versus ovarian suspension for prevention of ovarian adhesions during laparoscopic surgery on endometrioma: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Womens Health.* 2022 Feb 11;22(1):33.

RESULTADOS PERINATAIS DA GRAVIDEZ TARDIA

PERINATAL OUTCOMES OF LATE PREGNANCY

Quezia Juliana A. Fiorido¹; Denise L. M. Monteiro²

¹Discente do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

²Professora Titular do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A gravidez tardia é uma realidade que ganha cada vez mais espaço nos últimos anos. Considera-se tardia quando a mãe engravida a partir dos 35 anos e a maternidade a partir desse período pode acarretar repercussões desfavoráveis para o binômio materno-fetal. **Objetivos:** avaliar os resultados perinatais desfavoráveis da gestação tardia. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, com desenho transversal, incluindo toda a população de nascidos vivos (NV) provenientes de mulheres a partir de 35 anos de idade no ano de 2020. A idade materna foi dividida em 35-39, 40-44 e 45 anos ou mais. Os seguintes resultados perinatais foram analisados: frequência de prematuridade, anomalias congênitas e peso ao nascer. **Resultados:** Após utilizar os critérios de exclusão, a população de estudo foi constituída por 446.316 NV que nasceram com idade gestacional ≥ 22 semanas. A mãe com idade de ≥ 35 anos em comparação à mãe entre 20 e 34 anos apresenta 36% mais chance de ter um filho prematuro, seu bebê apresenta 51% mais chance de ter anomalia congênita e 33% a mais de chance de nascer com baixo peso. **Conclusão:** O estudo confirmou o aumento de resultados perinatais desfavoráveis nas gestantes com idade ≥ 35 anos.

Descritores: Prematuridade; Baixo peso; Anomalias congênitas; Complicações.

ABSTRACT

Introduction: Late pregnancy is a reality that has gained increased space in recent years. It is considered late when the mother becomes pregnant after the age of 35 and motherhood after that period can have unfavorable repercussions for the maternal-fetal binomial. **Objectives:** to evaluate unfavorable perinatal outcomes in late pregnancy. **Methods:** This is an epidemiological, descriptive, cross-sectional study, including the entire population of live births (LB) from women from 35 years of age in 2020. Maternal age was divided into 35-39, 40-44 and 45 years and older. The following perinatal outcomes were analyzed: frequency of prematurity, congenital anomalies and birth weight. **Results:** After using the exclusion criteria, the study population consisted of 446,316 LB that were born with gestational age ≥ 22 weeks. The mother aged ≥ 35 years compared to the mother between 20 and 34 years old is 36% more likely to have a premature child, her baby is 51% more likely to have a congenital anomaly and 33% more likely to be born with low Weight. **Conclusion:** The study confirmed the increase in unfavorable perinatal outcomes in pregnant women aged ≥ 35 years.

Keywords: Prematurity; Low weight; Congenital Anomalies; Complications.

INTRODUÇÃO

A gravidez é uma situação individual, complexa e existencial para a mulher, que culmina em muitas mudanças físicas e emocionais, e que também pode vivenciar a gravidez tardia como um período mentalmente extenuante, caracterizado por preocupações e ansiedade.¹

A idade materna avançada (IMA) é definida como a gravidez em uma mulher com 35 anos ou mais. As principais razões pelas quais muitas mulheres atrasaram a gravidez incluem: espera por emprego ou ensino superior para se casar, aumento da inserção feminina no mercado de trabalho, melhorias dos métodos anticoncepcionais, pobreza e novo casamento. Logo, este estudo se faz necessário para avaliar os motivos e os riscos desta escolha. Infelizmente, pesquisas mostram que a IMA pode ter efeitos graves e está associada a muitos resultados adversos da gravidez, incluindo natimorto, parto prematuro, baixo peso ao nascer e cesariana.²

O Ministério da Saúde (MS) confirma tal informação afirmando que, além de ter uma chance maior de vivenciar complicações, se não houver interferências por meio da equipe de saúde, tanto a gestante quanto seu bebê podem evoluir para um desfecho desfavorável, como o óbito materno, fetal ou neonatal. Entre 1994 e 2018, o percentual de partos de mulheres com IMA duplicou de 7,6% para 15,5%.³

No Brasil, a idade com que a mãe terá sua primeira gestação varia de acordo com características socioeconômicas, tendo a Região Sudeste o maior percentual da primeira gravidez entre 30 a 39 anos. Todavia, nas regiões mais carentes, a maior parte das primeiras gestações ocorre em idades mais precoces, o que ocasiona maior número de partos durante a vida. É fundamental que haja compreensão das diferenças culturais e econômicas de uma população, pois são elas que irão definir os diferentes padrões de fecundidade. Isso é necessário a fim de promover políticas de atenção à saúde da mulher em cada região.³

Por fim, por ter se tornado uma realidade comum, os estudos sobre a maternidade em idade avançada são vastos, principalmente quando associados aos riscos e complicações. Isso auxilia na elaboração de estratégias e protocolos de cuidados especializados para essas gestantes.

OBJETIVO

Primário: Avaliar a influência da idade materna nos resultados perinatais da gestação tardia no ano de 2020.

Secundários: Avaliar a frequência de nascidos vivos em mães de 35 anos ou mais e comparar a idade materna com a prevalência de prematuridade, anomalias congênitas e o peso ao nascer.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, com desenho transversal, realizado por busca no Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC). O estudo incluiu todas as mulheres que tiveram nascidos vivos (NV) a partir de 35 anos de idade no ano de 2020. Os seguintes

resultados perinatais serão analisados: frequência de prematuridade, anomalias congênicas e o peso ao nascer.

A escolha do ano de 2020 tem como justificativa a obtenção de dados completos e atuais. 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 da instituição 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: 35-39 anos, 40-44 anos, 45 ou mais anos. A idade gestacional foi subdividida em 22-36 semanas (prematuridade) e 37 ou mais semanas. O peso ao nascer foi dividido em baixo peso (crianças com menos de 2500g) e peso adequado ≥ 2.500 gramas.

Foram estudadas as associações entre a idade materna e a prematuridade, anomalias congênicas e o peso ao nascer.

Critérios de exclusão: levando em conta o banco de dados feito para tal análise estatística, foram excluídos os registros referentes à idade gestacional inferior a 22 semanas, pois constitui abortamento e quando a idade gestacional era ignorada. Aplicados os critérios de exclusão, foram selecionados 446.316 registros para o desenvolvimento desse estudo. Como nas tabelas não foi computado os casos em que a variável estivesse preenchida como “ignorado”, a distribuição de algumas variáveis não alcançou 100%.

Análise estatística: Foram calculadas as frequências relativas e absolutas do número de NV segundo faixa etária da mãe no ano de 2020. Foram analisadas a associação entre a idade materna avançada e os seguintes resultados perinatais desfavoráveis: prematuridade, baixo peso e anomalia congênita. Para a análise estatística, empregamos o software OpenEpi (disponível em http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm). Consideramos o nível de significância estatística de 0,05. Foram calculadas as frequências dos fatores estudados e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), avaliando a associação entre as variáveis por meio de análise bivariada.

RESULTADOS

No ano de 2020 registrou-se 451.332 NV de mães com 35 anos ou mais. Após aplicar os critérios de exclusão, nossa população de estudo foi constituída por 446.316 NV que nasceram com idade gestacional igual ou superior a 22 semanas. O peso ao nascimento foi < 2.500 gramas em 45.864 NV, o número de prematuros foi de 61.874 e ocorreu algum tipo de anomalia congênita em 5.379 bebês (tabela 1).

A população que foi usada como comparação foi constituída por 1.872.080 mães de 20 a 34 anos que tiveram bebês no mesmo ano.

Tabela 01: Distribuição dos registros de NV de mães ≥ 35 anos (2020).

Idade materna	Freq. NV
35-39 anos	349.030
40-44 anos	91.656
45 anos ou mais	5.630
TOTAL	446.316

A taxa de prematuridade na gestação tardia foi de 13,9%, enquanto no grupo de comparação foi de 10,6%. A mãe com idade de 35 anos ou mais apresenta 36% mais chance de ter um filho prematuro do que a mãe entre 20 e 34 anos (tabela 2).

Tabela 02: Associação entre prematuridade e idade materna avançada

Idade Materna	22-36 semanas		≥ 37 semanas		p-valor	OR (IC 95%)
	Freq.	%	Freq.	%		
≥ 35 anos	61.874	13,9	384.442	86,1	< 0,001	1,36 (1,35-1,37)
20-34 anos	197.967	10,6	1.674.113	89,4	C	

A ocorrência de anomalias congênitas foi de 1,2% nos filhos das gestantes ≥ 35 anos, enquanto no grupo de comparação foi de 0,8%. O bebê da mãe com idade de 35 anos ou mais apresenta 51% mais chance de apresentar anomalia congênita do que se a idade materna estiver entre 20 e 34 anos (tabela 3).

Tabela 03: Associação entre presença de anomalia congênita e idade materna avançada

Idade Materna	Sim		Não		p-valor	OR (IC 95%)
	Freq.	%	Freq.	%		
≥ 35 anos	5.379	1,2	432.741	98,8	< 0,001	1,51 (1,47-1,56)
20-34 anos	14.992	0,8	1.823.994	99,2	c	

A frequência do baixo peso ao nascer foi de 10,3% nas gestantes ≥ 35 anos, enquanto no grupo de comparação foi de 7,9%. A mãe com idade de 35 anos ou mais apresenta 33% a mais de chance de ter um filho de baixo peso do que a mãe entre 20 e 34 anos (tabela 4).

Tabela 04: Associação entre peso ao nascimento e idade materna avançada

Idade Materna	< 2.500 g		≥ 2.500 g		p-valor	OR (IC 95%)
	Freq.	%	Freq.	%		
≥ 35 anos	45.864	10,3	400.388	89,7	< 0,001	1,33 (1,32-1,34)
20-34 anos	148.431	7,9	1.723.398	92,1	C	

DISCUSSÃO

O presente estudo confirma a informação que a prematuridade, anomalias congênitas e o baixo peso ao nascer possuem associação com a idade materna avançada. Alguns estudos confirmam estes achados, como o de Algorzata *et al.*, um estudo de coorte retrospectivo com 950 mulheres estudadas, sendo que 356 possuíam idade materna avançada. Os autores concluíram que a incidência de prematuridade aumenta dramaticamente com o aumento da idade materna.¹

Muitos estudos compararam os resultados entre mulheres com menos de 35 anos de idade e aquelas com 35 anos ou mais. Embora todas as gestações sejam diferentes, essa linha divisória ajuda a fornecer informações mais precisas para os pacientes e seus bebês.

Uma mulher nasce com todos os óvulos que terá. À medida que ela envelhece, o mesmo acontece com seus óvulos, que por serem mais velhos têm maior chance de se dividir desigualmente, levando a cromossomos extras no feto. A síndrome de Down é um exemplo de tal condição.⁴

Cerca de 1 em cada 100 bebês nascidos de mulheres que engravidam após os 40 anos têm síndrome de Down. Uma mulher – independentemente de sua idade – pode ser rastreada para determinar seu risco de anormalidades cromossômicas e, em seguida, pode decidir se ela escolhe fazer um teste diagnóstico como a amniocentese. Algumas mulheres que se submetem a tratamentos de fertilidade usam óvulos doados por serem mais jovens do que os seus e são menos suscetíveis aos riscos genéticos associados aos óvulos mais velhos. Entre os riscos genéticos mencionados no estudo estão as anomalias congênitas, o que é demonstrado também em uma revisão sistemática⁵ que entre os principais achados, após analisar 1.220 óbitos por anomalias congênitas, 67,3% apresentaram informações relacionadas à idade materna e idade gestacional.

Além disso, um estudo realizado no município de São Paulo⁶ buscou traçar um paralelo entre anomalias congênitas e idade materna. O estudo concluiu que de 2010 a 2014, foram notificados 819.018 nascidos vivos no município de São Paulo, dos quais 14.657 tiveram algum tipo de anomalia congênita, correspondendo à prevalência de 17,9 casos para cada 1.000 nascidos vivos ao longo do tempo estudado. Os achados demonstram que em gestantes com idade acima de 40 anos os dados encontrados foram (OR=1,59; IC95% 1,47-1,71). No mesmo estudo foi mostrado que os extremos da idade reprodutiva estão relacionados ao maior número de complicações perinatais. Esses dados confirmam a tendência encontrada no presente estudo, que demonstrou que a chance do bebê de uma mulher com ≥ 35 anos ter anomalia congênita aumenta em 51%.

É importante destacar que no estudo de Andrade⁷, em contrapartida, foram encontradas evidências que problemas fetais nem sempre são atribuídos à mãe ou aos seus óvulos, visto que mutações podem acontecer no esperma, especialmente quando o pai é mais velho. Doenças como neurofibromatose ou acondroplasia, comumente referidas como nanismo, são vistas com mais frequência em crianças cujos pais têm mais de 40 anos no momento da concepção.

Outro achado importante do presente estudo se refere ao baixo peso ao nascer, que foi relacionado à idade materna acima de 35 anos como fator relevante em um estudo experimental⁸ e em uma revisão sistemática da literatura. Outro estudo experimental, também identificou essa relação, corroborando com os achados no presente estudo que demonstraram que a mãe com idade de 35 anos ou mais apresenta 33% a mais de chance de ter um filho de baixo peso do que a mãe

- org/10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00002.
6. Andrade PC, Linhares JJ, Martinelli S, Antonini M, Lippi UG, Baracat FF. Resultados perinatais em grávidas com mais de 35 anos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 26(9):697-702. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032004000900004>.
 7. Moreira AIM, Sousa PRM, Sarno F. Low birth weight and its associated factors. 2018; 16(4):1-6. doi: http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2018ao4251.
 8. Aldrighi JD, Wall ML, Souza, SRRK, FZV. As experiências das mulheres na gestação em idade materna avançada. *Rev Esc Enferm USP, São Paulo.* 2016; 50(3):509-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000400019>.
 9. Martins PLM, Aisengart R. Gestação em idade avançada e aconselhamento genético: um estudo em torno das concepções de risco. *Physis: Revista de Saúde Coletiva [online].* 2022; 32(2):e320218. doi: 10.1590/S0103-73312022320218.
 10. Chemim AK, Castro BC, Aldrighi JD, Wall ML, Carvalho AL, Medeiros BGN, *et al.* Experiencing pregnancy at an advanced maternal age in a private hospital. *Rev Rene.* 2022; 23:e70958. doi: 10.15253/2175-6783.20222370958.
 11. Radoń-Pokracka M, Adrianowicz B, Płonka M, Danił P, Nowak M, Huras H. Evaluation of pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(12):1951-6. doi: 10.3889/oamjms.2019.587.
 12. Gomes AG, Donelli MS, Piccinini CA, Lopes RCS. Maternidade em idade avançada: Aspectos teóricos e empíricos. *Interação em Psicologia.* 2008; 12(1), 99-106.
 13. Gravena AAF, Sass A, Marcon SS, Pelloso SM. Resultados perinatais em gestações tardias. *Rev Esc Enferm USO.* 2012; 46(1):15-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000100002>.
 14. Alves NCC, Feitosa KMA, Mendes MES, Caminha MFC. Complicações na gestação em mulheres com idade maior de 35 anos. *Rev Gaúcha Enferm.* 2017;38(4):e2017-0042. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2017.04.2017-0042>.
 15. Amorim FCM, Neves ACN, Moreira FS, Oliveira ADS, Nery IS. Perfil de gestantes com pré-eclâmpsia. *Rev Enferm UFPE on line.* 2017; 11(4):1574-83 DOI: 10.5205/reuol.9763-85423-1-SM.1104201703.
 16. Gonçalves ZR, Monteiro DLM. Complicações maternas em gestantes com idade mais avançada. *Revista FEMINA.* 2012; 40(5): 275-9. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2012/v40n5/a3418.pdf>. Acessado em: 14/12/2022.

RELAÇÃO DO AUTISMO E SINESTESIA: EVIDÊNCIAS ATUAIS

RELATION BETWEEN AUTISM AND SYNESTHESIA: NEW EVIDENCE

Beatriz B. Costa¹; Marcel Vasconcellos²

¹ Discente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ² Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos- UNIFESO.

RESUMO

Introdução: Majoritariamente identificadas na infância, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a sinestesia apresentam uma taxa de sobreposição considerável, o que torna necessária a caracterização clínica de cada uma das condições e sua possível relação. **Objetivos:** Verificar a associação entre o TEA e a Sinestesia **Métodos:** Trata-se de uma revisão descritiva de literatura, com busca de artigos na base de dados indexados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine). A busca abrangeu artigos publicados entre janeiro de 2017 e novembro de 2022, sem restrição de idioma. Foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês: “*synesthesia*”, “*autism*”. Como critérios de inclusão foram aceitas revisões descritivas e revisões sistemáticas com e sem metanálises. Foram excluídos relatos ou séries de casos, cartas ao editor, ou artigos cujo conteúdo não apresentasse pertinência com o tema. **Resultados:** A busca na base de dados resultou no total de 22 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 15 artigos. **Conclusões:** A relação entre o Transtorno do Espectro Autista e a sinestesia é cada vez mais evidenciada, no entanto, pesquisas se fazem necessárias para que as causas exatas desta associação sejam elucidadas, havendo também uma relação entre graus de autismo e sinestesia. Da mesma forma, é necessário o diagnóstico diferencial entre os diversos tipos de TEA e a presença de sinestesia. No tratamento diário de indivíduos com TEA podem ser implementados mecanismos que envolvam a sinestesia como modo de suavizar certos desconfortos sensoriais, tendo em mente que a mesma pode ajudar a lidar com a maior parte dos estímulos por associação.

Descritores: Transtorno Autístico; Sinestesia; Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Mostly identified in childhood, Autism Spectrum Disorder (ASD) and synesthesia present a considerable overlapping rate, which makes it necessary to clinically characterize each condition and its relationship. **Aims:** To verify the association between ASD and Synesthesia. **Methods:** This is a descriptive literature review, with a search for articles in the indexed database of MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine). The search covered articles published between January 2017 and November 2022, with no language restriction. The following descriptors were used: “*synesthesia*,” “*autism*.” As inclusion criteria, descriptive reviews, and systematic reviews with and without meta-analyses were accepted. Case reports or

series, letters to the editor, or articles whose content was not relevant to the topic were excluded. **Results:** The database search resulted in a total of twenty-two articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, fifteen articles were selected. **Conclusions:** The relationship between Autistic Spectrum Syndrome and synesthesia is increasingly evident, however, research is needed so that the exact causes of this association are elucidated, and there is also a relationship between degrees of autism and synesthesia. Likewise, the differential diagnosis between the different types of ASD and the presence of synesthesia is necessary. In the daily treatment of individuals with ASD, mechanisms involving synesthesia can be implemented as a way to alleviate certain sensory discomforts, keeping in mind that it can help to deal with most stimuli by association.

Keywords: Autistic Disorder; Synesthesia; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Sinestesia é uma condição sensorial não patológica onde sensações ou conceitos evocam outras sensações, sendo as mesmas mais ou menos complexas. Cada indivíduo com esta condição possui associações específicas, que são consistentes na maior parte, por toda sua vida, como por exemplo a letra “A” evocar a cor amarelo.¹⁻³

Alguns autores divergem sobre a sinestesia ser um conceito único ou algo plural, pois diversas formas de apresentação podem ser encontradas em um mesmo indivíduo ou em diversos, como grafema-cor, mencionada acima é uma das mais comuns, cor-som, palavra-cor, movimento-som ou som-forma, com muitos outros tipos gerando debate sobre seu lugar no termo sinestesia.^{2,4}

Já a Síndrome ou Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um termo polissêmico que define uma condição neuro-desenvolvimental diagnosticada pela disfunção de certos aspectos tal como o comportamento do indivíduo, sendo afetadas as formas com que *inputs* sensoriais e informações são processadas. Variando em intensidade e aparência de sujeito a sujeito, o TEA pode também se apresentar como Síndrome de Asperger, Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e Transtorno Desintegrativo da Infância.⁵⁻⁷

Considerando que as condições descritas são majoritariamente identificadas na infância e com uma taxa de sobreposição considerável, torna-se necessária a caracterização clínica de ambas as condições, e sua possível relação.

OBJETIVOS

Verificar a associação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a sinestesia.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão descritiva de literatura, com busca de artigos na base de dados indexados do MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine).

A busca abrangeu artigos publicados entre janeiro de 2017 e novembro de 2022, sem restrição de idioma. A busca na base de dados do PubMed resultou no total de 22 artigos. Após a

aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 artigos. Foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês: “*synesthesia*”, “*autism*”.

Como critérios de inclusão foram aceitas revisões descritivas e sistemáticas, com e sem metanálises. Foram excluídos relatos ou séries de casos, cartas ao editor, ou artigos cujo conteúdo não apresentasse pertinência com o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TEA é uma condição normalmente descoberta na infância que dificulta a interação social e a comunicação, apresentando comportamentos repetitivos e interesses peculiares¹. Para que seja feito o diagnóstico diferencial entre outros aspectos do TEA e a Síndrome de Asperger são necessários pelo menos dois sintomas relacionados à interação social e um sintoma relacionado ao comportamento e interesses, porém com funções cognitivas dentro do padrão e ausência de atraso significativo na linguagem⁸. Em ambos os casos a prevalência de outras condições como TDAH, sintomas depressivos e sinestesia é maior que na população em geral, atingindo um acréscimo em torno de 20% nas pessoas com TEA quando se trata especificamente da sinestesia.^{7,9}

Vale ressaltar que tanto a sinestesia quanto o TEA não possuem somente diferentes tipos, mas também diferentes graus. A primeira é subdividida em tipo maior e menor, sinestesia e pseudosinestesia, sendo classificados também em “projetores”, pessoas que vivenciam os diversos sentidos como se estivessem realmente ocorrendo de forma física e os “associadores” que vivenciam de maneira mais relacionada à memória e sentimentos.^{2,6,10}

Para compor a presente discussão, elaborou-se um quadro com a síntese dos principais estudos publicados sobre o tema.

Quadro 1. Estudos selecionados

Autores	Síntese qualitativa
van Leeuwen <i>et al.</i> 2019. ¹	Os estudos sugeriram que a sensibilidade sensorial atípica e um viés para o processamento de detalhes são características compartilhadas entre a sinestesia e o TEA.
Ward & Simner. ²	O primeiro estudo analisou dados de uma amostra de sinestetas autorreferidos (n = 2.925), que responderam a um questionário sobre 164 tipos potenciais de sinestesia. O segundo estudo avaliou a validade externa desses clusters, mostrando que eles predizem o desempenho em outras medidas ligadas à sinestesia.

<p>van Leeuwen <i>et al.</i> 2021.³</p>	<p>Investigou-se uma amostra de gêmeos predominantemente não sinestésicos, incluindo indivíduos que preenchem os critérios para um diagnóstico do espectro do autismo ou outros distúrbios do neurodesenvolvimento (n = 65, 14-34 anos, 60% do sexo feminino). O novo achado de integração aprimorada de imagens fragmentadas em gêmeos com um maior grau de sinestesia grafema-cor desafia a visão de um estilo atencional geralmente mais focado em detalhes na sinestesia e pode estar relacionado à memória aprimorada ou imagens mentais em indivíduos mais sinestésicos.</p>
<p>Bouvet <i>et al.</i> 2019.⁴</p>	<p>Autismo e sinestesia são condições de neurodesenvolvimento associadas a variantes de processamento perceptivo. Eles também compartilham algumas variantes genéticas e incluem uma grande magnitude de variação intra-categórica: 60 tipos para sinestesia, bem como um espectro para o autismo. Para investigar a relação entre esses dois fenômenos, estudou-se a família da CF, um indivíduo autista que também possui habilidades <i>savant</i> e manifestações de sinestesia.</p>
<p>Wenxin <i>et al.</i> 2019.⁵</p>	<p>Cento e oito pacientes do Hospital de Fuzhou e Hospital de Xiangtan foram incluídos no grupo de intervenção (grupo A) e no grupo controle (grupo B), com 54 membros em cada grupo. Os sujeitos do grupo B, com idade média de $5,18 \pm 2,94$ anos, receberam tratamento de rotina. A intervenção SIT teve um certo efeito sobre o autismo e é de grande valor para o desenvolvimento futuro de cursos SIT ou programas de intervenção para crianças com autismo.</p>
<p>Demetrious <i>et al.</i> 2018.⁶</p>	<p>Este estudo confirmou uma ampla disfunção executiva no TEA que é relativamente estável ao longo do desenvolvimento. O fracionamento da disfunção executiva em subdomínios individuais não foi suportado, nem a sensibilidade diagnóstica. Os autores recomendaram que o desenvolvimento de medidas viáveis de FE com foco na sensibilidade clínica para estudos de diagnóstico e tratamento deve ser priorizado.</p>
<p>Hens <i>et al.</i> 2019.⁷</p>	<p>O artigo versa sobre o trabalho moral que as concepções biológicas do autismo realizam. Segundo os autores, eles ajudam a conceituar o diagnóstico e os desafios associados como reais e removem parte da culpa da pessoa diagnosticada e / ou de seus pais. Porém tais abordagens também correm o risco de negligenciar o papel do comportamento como uma reação significativa às experiências. Ao pensar sobre a ética da pesquisa do autismo, o diagnóstico do autismo e o cuidado do autismo, as descobertas recentes da epigenética e da biologia de sistemas podem nos ajudar a superar a dicotomia entre biologia e psique, e apontar o caminho para uma visão mais matizada e ética.</p>

<p>Gennaro 2021.⁸</p>	<p>Neste artigo, o autor faz um olhar crítico com a visão de Sollberger de que há razão para pensar que pelo menos algumas experiências sinestésicas podem ser vistas como percepções verdadeiramente verídicas, e não como ilusões ou alucinações. Entre outras coisas, explora a possibilidade de que muitas formas de sinestesia possam ser entendidas como experimentando o que chamamos de “propriedades secundárias de segunda ordem”, isto é, experiências de propriedades de objetos induzidas pelas qualidades secundárias desses objetos. Ao fazer isso, o autor lança alguma luz sobre por que a sinestesia é tipicamente unidirecional e sua relação com algumas psicopatologias, como o autismo.</p>
<p>Riedel <i>et al.</i> 2019.⁹</p>	<p>O artigo trata da sinestesia como um fenômeno sensorial em que certos estímulos específicos do domínio desencadeiam sensações adicionais como cor ou textura. A condição ocorre em cerca de 4% da população em geral, mas está super-representada em indivíduos com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), onde também pode estar associada à presença de talentos prodigiosos.</p>
<p>Fornazzari <i>et al.</i> 2010.¹⁰</p>	<p>Neste artigo, investigou-se dois sujeitos com memória superior, ou hiper memória: Solomon Shereshevsky, que foi seguido clinicamente por anos por A. R. Luria, e Funes, o Memorável, um personagem fictício criado por J. L. Borges.</p>
<p>Yue & Chen, 2022.¹¹</p>	<p>O presente estudo objetivou dissociar aspectos grafêmicos e semânticos das ativações de cores na sinestesia número-cor, comparando seus cursos de tempo. Adotou-se um paradigma de <i>priming</i> sinestésico com assincronias de início de estímulos variados (SOAs). A dissociação entre as vias grafêmica e semântica da sinestesia implicou em maior distinção funcional dentro da “sinestesia conceitual”, que foi originalmente discutida como um fenômeno unitário. Essa distinção foi demonstrada pelos cursos temporais diferenciais das ativações de cores sinestésicas e sugeriu que um tipo único e presumido de sinestesia poderia envolver múltiplos mecanismos.</p>
<p>Sotiropoulos & Anagnostouli2021.¹²</p>	<p>Embora poucos estudos tenham investigado as artes visuais, elas parecem ser influenciadas por diferenças genéticas, o que poderia explicar o aumento da prevalência de sinestesia em artistas e indivíduos com autismo. Por último, embora os genes desempenhem um papel importante na criatividade e na arte, a epigenética e o ambiente não devem ser negligenciados. A exploração genética da arte da criatividade pode fornecer conhecimento útil sobre cognição, comportamento e cérebro. Também pode permitir a arteterapia direcionada e personalizada na saúde e doença.</p>

<p>de Giambattista <i>et al.</i> 2019.¹³</p>	<p>O presente estudo teve como objetivo examinar se a EA diferia da HFA nos perfis clínicos e analisar o impacto da inovação do DSM-5. Diferenças na cognição, linguagem, funcionamento escolar e comorbidades, foram reveladas quando 80 pacientes com EA e 70 pacientes com AAF (3–18 anos) foram comparados. Os resultados sugeriram que uma distinção empírica de EA dentro do transtorno do espectro do autismo deve ser clinicamente útil.</p>
<p>Burghoorn <i>et al.</i> 2020.¹⁴</p>	<p>Avaliou-se a relação entre o grau de traços autistas (Quociente do Espectro do Autismo, AQ) e o grau de sinestesia em uma população neurotípica, e hipotizou-se que ambos estão relacionados a um viés local na percepção visual.</p>
<p>Shen & Piven, 2017.¹⁵</p>	<p>Esta revisão destacou o estado atual da ciência na busca de marcadores cerebrais e comportamentais precoces do autismo durante a infância e examinou as implicações potenciais desses achados para o tratamento dessa condição.</p>

Os fatores que contribuem para o surgimento da TEA podem ser divididos em genéticos, neurobiológicos e neurocognitivos. A função executiva vem sendo estudada nesses indivíduos como tendo um papel importante em certos impedimentos nas áreas de teoria da mente, cognição social, dificuldade social, comportamento repetitivo e restritivo, assim como outros impactos na qualidade de vida. A função executiva abrange áreas neuropsíquicas de alta ordem, dentre elas comportamento direcionado a objetivos, razão abstrata, tomada de decisão e regulação social. A coordenação errônea dessas áreas explica muito dos sinais vistos em pacientes autistas.¹¹

Anormalidades também são encontradas no volume cortical e espessura tanto no lobo frontal quanto em outros. Não obstante, uma conectividade aberrante influenciando estas funções é encontrada na área pré-frontal e outras áreas corticais e subcorticais.¹¹ Outra diferença relatada em crianças autistas é o aumento considerável de massa encefálica por volta dos três anos de vida e diferenças envolvendo a substância branca.^{12,13}

Os caminhos que explicam a relação entre a sinestesia e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) ainda são em grande parte desconhecidos, mas estas conexões aberrantes, presentes também em sinestéticos podem ser uma associação importante, sendo estas encontradas em maior quantidade que nos indivíduos neurotípicos, também podem estar relacionadas a hipermemória. Outras teorias envolvem a diferença na percepção de mundo que ocorre em ambos os casos. A chamada visão focada em detalhes que, em ambos, se faz prevalente, ao contrário da maior parte da população, que tende a ter uma visão mais global. Isso pode ser identificado interessantemente em testes envolvendo ilusões de ótica, já que tais indivíduos focam mais em detalhes, os mesmos apresentam maior dificuldade em entender a ilusão. Da mesma forma, estímulos sensoriais são percebidos de forma diferente por estes indivíduos, como por exemplo nas reações a estímulos demasiados em certos indivíduos com TEA. O fato do aprendizado implícito ter mecanismos semelhantes em ambos, pode também oferecer uma oportunidade de inclusão e melhora na vida acadêmica de ambas as populações.^{3,14,15}

De maneira geral, aprender os caminhos neurológicos que explicam a sinestesia se mostra difícil devido à dificuldade de encontrar um número de indivíduos suficiente para experimentação

e estudo, porém na sinestesia auditório-visual estudos mostram que há uma maior conectividade em áreas cross-modais e estudos de neuroimagem evidenciam que as associações e projeções de cores, por exemplo, são vivenciadas nos mesmos locais de cores que estão fisicamente sendo captadas.^{2,4}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a sinestesia torna-se cada vez mais evidenciada, no entanto, são necessárias pesquisas para que as causas desta associação sejam elucidadas, havendo também uma relação entre graus de autismo e sinestesia.

Da mesma forma, é necessário o diagnóstico diferencial entre os diversos tipos do TEA e a presença de sinestesia. No tratamento diário desses indivíduos podem ser implementados mecanismos que envolvam a sinestesia como modo de suavizar certos desconfortos sensoriais, tendo em mente que a mesma pode ajudar a lidar com a maior parte dos estímulos por associação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van Leeuwen TM, van Petersen E, Burghoorn F, Dingemans M, van Lier R. Autistic traits in synaesthesia: atypical sensory sensitivity and enhanced perception of details. *Phil. Trans. R. Soc.* 2019. B 374: 20190024. doi: 10.1098/rstb.2019.0024.
2. Ward J, Simner J. How do Different Types of Synesthesia Cluster Together? Implications for Causal Mechanisms. 2022,51(2):91–113. doi: 10.1177/03010066211070761.
3. van Leeuwen TM, Wilsson L, Norrman HN, Dingemans M, Bölte S, Neufeld J. Perceptual processing links autism and synesthesia: A co-twin control study. *Cortex.* 2021;145:236-49. doi: 10.1016/j.cortex.2021.09.016.
4. Bouvet L, Amsellem F, Maruani A, Dupont AT, Mathieu A, Bourgeron , Delorme R, Mottron L. Synesthesia & Autistic Features in a Large Family: evidence for spatial imagery as a common factor. *Scientific reports* 2019;362:266-72. doi: 10.1038/srep41155.
5. Wenxin X, Jiwei Y , Wenyao L. Intervention Effect of Sensory Integration Training on the Behaviors and Quality of Life of Children With Autism. *Psychiatria Danubina*, 2019;31(3): 340-6. doi: 10.24869/psyd.2019.340.
6. Demetriou EA, Lampit A, Quintana DS, Naismith SL, Song YJC, Pye JE, Hickie I, Guastella AJ. Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry* 2018;23:1198–204. doi: 10.1038/mp.2017.75.
7. Hens K. The many meanings of autism: conceptual and ethical reflections. University of Belgium. Correspondence to Kristien Hens, University of Antwerp & KU Leuven, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019;61:1025–9. doi: 10.1111/dmcn.14278.
8. Gennaro RJ. Synesthesia, hallucination, and autism. *Frontiers in Bioscience, Landmark* 2021;26:797-809. doi: 10.2741/4918.
9. Riedel A, Maier S, Wenzler K, Feige B, van Elst LT, Bölte S, Neufeld J. A case of co-occurring synesthesia, autism, prodigious talent, and strong structural brain connectivity. *BMC Psychiatry* 2020;20:342. doi: 10.1186/s12888-020-02722-w.
10. Fornazzari L, Leggieri M, Schweizer TA, Arizaga RL, Allegri RF, Fischer CE. Hyper memory,

- synaesthesia, savants Luria and Borges revisited. *Dement Neuropsychol* 2018; (2):101-4. doi: 10.1590/1980-57642018dn12-020001.
11. Yue S, Chen L. Graphemic and Semantic Pathways of Number–Color Synesthesia: A Dissociation of Conceptual Synesthesia Mechanisms. *Brain Sciences* 2022;12(10):1400. doi: 10.3390/brainsci12101400.
 12. Sotiropoulos MG, Anagnostouli M. Genes, brain dynamics and art: the genetic underpinnings of creativity in dancing, musicality and visual arts. *Integr. Neurosci* 2021;20(4):1095-104. doi: 10.31083/j.jin2004110.
 13. Giambattista C, Ventura P, Trerotoli P, Margari M, Palumbi R, Margari L. Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High Functioning Autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2019;49:138–50. doi: 10.1007/s10803-018-3689-4.
 14. Burghoorn F, Dingemans M, van Lier R, van Leeuwen TM. The Relation Between Autistic Traits, the Degree of Synaesthesia, and Local/Global Visual Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2020;50:12–29. doi: 10.1007/s10803-019-04222-7.
 15. Shen MD, Piven J. Brain and behavior development in autism from birth through infancy. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2017;19(4). doi: 10.31887/DCNS.2017.19.4/mshen.

USO INDISCRIMINADO DE ESTEROIDES ANDROGÊNICOS ANABÓLICOS E SEUS EFEITOS PSICOPATOLÓGICOS

*INDISCRIMINATE USE OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROIDS AND ITS
PSYCHOPATHOLOGICAL EFFECTS*

Pedro L. Bittencourt¹; José R. Bittencourt².

¹Aluno do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Médico e professor da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos

RESUMO

Introdução: Esteroides androgênicos anabólicos são um grupo de hormônios que incluem a testosterona. São comumente usadas para tratar doenças, entretanto, seu uso não medicamentoso vem crescendo desde os anos 1990, com o objetivo de ganho de massa muscular, perda de gordura, e/ou melhora na performance esportiva. É sugerido que seu uso de forma indiscriminada e recreativa, oferece risco psicopatológico adicional, além de efeitos físicos adversos. **Objetivos:** Apontar os efeitos psicopatológicos produzidos pelo uso não medicamentoso dos EAA. **Métodos:** Foi realizada busca de caráter exploratório, baseado no método de revisão de literatura com síntese de evidências por meio da ferramenta operacional *Publish or Perish*. **Resultados:** Usuários de EAA apresentaram pior reconhecimento das emoções em outros indivíduos a partir de sua mímica facial, o que se relaciona a comportamentos agressivos – descritos na maioria dos estudos. Foi descrito surgimento e piora de problemas psiquiátricos após o início do uso, como além de maior procura por atendimento psiquiátrico e uso medicamentoso para tratamento destes distúrbios. Foi relatada maior taxa de ansiedade, depressão e ideação e tentativas de suicídio. Houve maior propensão ao desenvolvimento de dependência de outras drogas, principalmente opioides, possivelmente pela relação com sistema opiodérgico. **Conclusões:** O uso de EAA constitui um problema de saúde global pelo uso crescente, e conhecimento de seu manejo. São necessários novos estudos visando esclarecer sua fisiopatologia, além de análises mais profundas, no tangente a motivação e repercussões do seu uso, nos países com grande incidência, dadas as diferenças culturais e socioeconômicas em relação aos países com literatura mais bem estabelecida.

Descritores: Anabolizantes, Dependência de Substâncias, Transtornos Induzidos por Uso de Substâncias, Transtornos Psiquiátricos

ABSTRACT

Introduction: Anabolic androgenic steroids are a group of hormones that include testosterone. They are commonly used to treat diseases, however, their non-medicated use has been growing since the 1990s, with the aim of gaining muscle mass, losing fat, and/or improving

sports performance. It is suggested that its indiscriminate and recreational use offers additional psychopathological risk, in addition to adverse physical effects. **Objectives:** To point out the psychopathological effects produced by the non-medicated use of AAS. **Methods:** An exploratory search was carried out, based on the literature review method with synthesis of evidence through the operational tool Publish or Perish. **Results:** AAS users showed worse recognition of emotions in other individuals based on their facial expressions, which is related to aggressive behavior – described in most studies. The emergence and worsening of psychiatric problems after the start of use has been described, as well as a greater demand for psychiatric care and drug use to treat these disorders. A higher rate of anxiety, depression, and suicide ideation and attempts was reported. There was a greater propensity to develop dependence on other drugs, mainly opioids, possibly due to the relationship with the opioidergic system. **Conclusions:** The use of AAS constitutes a global health problem due to the increasing use and knowledge of its management. New studies are needed to clarify its pathophysiology, in addition to deeper analyses, regarding the motivation and repercussions of its use, in countries with a high incidence, given the cultural and socioeconomic differences in relation to countries with better established literature.

Keywords: Anabolic Agents Substance Abuse, Substance-Related Disorders, Psychiatric Disorders

INTRODUÇÃO

Esteroides androgênicos anabólicos (EAA) são um grupo de hormônios que incluem o hormônio natural masculino, a testosterona, e uma série de testosteronas sintéticas. São usadas clinicamente para tratar doenças severas como disfunções reprodutivas, câncer de mama e anemia. Entretanto, desde os anos 60, vem sendo relatado seu uso não medicamentoso, com o intuito de melhorar a performance desportiva.^{1,2}

Nas últimas 3 décadas, seu uso se espalhou pela população geral. Sendo amplamente usado por homens e, mais raramente, mulheres saudáveis visando o ganho de massa muscular e redução da gordura. Atualmente a grande maioria dos usuários não são atletas profissionais, mas sim homens de meia idade que usam essas drogas pela aparência.^{1,2}

Apesar de pouco documentados, os achados epidemiológicos sugerem que seu uso se concentre no Oriente Médio, EUA, Canadá, Brasil e alguns países europeus. Sendo pouco difundido no continente africano e asiático, possivelmente por divergências culturais relacionadas a masculinidade, onde a muscularidade não tem valor tão significativo.^{2,3}

A curto prazo, o uso de EAA parece ter poucas consequências severas, no entanto, a longo prazo foi associado com severos agravos à saúde física e mental. Seu uso prolongado foi relacionado a efeitos cardiovasculares, desordens psiquiátricas, déficits cognitivos e até alterações estruturais cerebrais. Dentre os efeitos adversos comuns foram reportados por usuários, atrofia testicular, elevação da pressão arterial, edema, alterações no humor, insônia, alterações na libido, ginecomastia e disfunção sexual.^{1,3,4}

O uso de EAA de forma indiscriminada e recreativa, oferece ainda risco psicopatológico

adicional por sua capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica e afetar o sistema nervoso onde em doses supra fisiológicas podem causar efeitos apoptóticos em uma variedade de células, levando a alterações estruturais, neuroquímicas e funcionais. Dessa forma, seu uso está relacionado à maior agressividade, desenvolvimento do TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade) e de transtornos de personalidade.^{3,5}

OBJETIVOS

Objetivo primário: Apontar os efeitos psicopatológicos produzidos pelo uso não medicamentoso dos EAA.

Objetivos secundários:

1. Identificar comportamentos que levam o indivíduo ao uso indevido de esteroides
2. Definir condutas de acolhimento aos indivíduos com déficits provocados por este uso inadvertido
3. Alertar quanto aos efeitos dos EAA na saúde de esportistas amadores para melhora da performance esportiva e/ou estética.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão de literatura com síntese de evidências onde, por meio da ferramenta computacional *Publish or Perish* – pela maior interatividade oferecida, foram utilizados os seguintes descritores combinados com o operador booleano AND: “anabolic androgenic steroids AND “mental disorders””. Foi então realizada uma revisão sistemática da literatura nos últimos 10 anos. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No decurso da pesquisa bibliográfica foram identificados 15 estudos que abordavam a relação entre o abuso de EAA e suas repercussões psicopatológicas. Os artigos foram selecionados de acordo com a relevância de seu conteúdo.

Epidemiologia:

A taxa de prevalência mundial do uso EAA atualmente é de cerca de 3,3%. Sendo para homens, 6,4%, e para mulheres, 1,6%. A região com maior prevalência geral é o Oriente Médio: 21,7%, seguido pela América do Sul: 4,8%, Europa: 3,8%, América do Norte: 3,0%, Oceania: 2,6%, África: 2,4 %, e Ásia: 0,2%.^{1,6,7} As taxas de Oriente Médio e América do Sul são surpreendentes, mas talvez possam ser explicadas pelo fato da maioria dos estudos nessas regiões se basear em auto-relatos de atletas e do seu uso em clubes e academias, grupo em que o uso de EAA foi considerado altamente prevalente. As taxas mais elevadas na Europa, América do Norte e Oceania frente a África e a Ásia talvez sejam atribuídas à fixação na “muscularidade” como uma definição de “masculinidade” nas culturas ocidentais.^{1,8} Frente a isso, o machismo e a sobrevalorização

do gênero masculino poderiam ser uma justificativa plausível para o uso tão elevado no Oriente Médio.

Embora seu uso seja um problema global, a preponderância das pesquisas é limitada a América do Norte e Europa. O que dificulta avaliação criteriosa dos achados em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, principalmente relacionado à dificuldade de vigilância e pelo uso clandestino nas regiões de maior prevalência.^{1,9}

Esportistas recreativos, com objetivo de ganho de massa muscular e emagrecimento, apresentaram a maior prevalência geral: 18,4%, seguidos pelos atletas: 13,4%, presos e detentos: 12,4% e usuários de drogas: 8,0%.^{1,8,10,11} Dados que sugerem um forte apelo estético relacionado ao uso destas drogas, vale refletir ainda que padrões fariam dos detentos um grupo de alta prevalência. O resultado é consistente com evidências sugerindo que as chances de uso de EAA aumentam cerca de 91% com a participação em pelo menos um esporte.

Dentre o perfil dos usuários de estudo realizado por S. Saeidinejat et al. (2018), 7,82% eram solteiros, 7,2% tinham menos de 25 anos e 4,78% tinham nível superior. O uso simultâneo de EAA com álcool e fumo foi de 5,32% e 3,04%, respectivamente.¹²

Estima-se que cerca de um terço dos usuários de EAA desenvolvam uma síndrome de dependência, caracterizada por um padrão mal-adaptativo de uso de EAA, inicialmente com o desenvolvimento de “dismorfia muscular” e posteriormente se assemelhando a clássica dependência de drogas, com uma síndrome de abstinência bem definida mediada por fatores neuroendócrinos e por uma variedade de neurotransmissores corticais, especialmente do sistema opiodérgico. Apesar das consequências negativas substanciais o uso se mantém.^{13,14} A dependência de EAA associa-se ainda a outras formas de dependência de substâncias, especialmente opioides, possivelmente pela relação com o sistema opiodérgico.⁸

Achados Clínicos:

Quando comparados pacientes dependentes, usuários a não usuários, ao reconhecimento das emoções a partir da mímica facial em outros indivíduos, foi observado pior desempenho dos dependentes e usuários respectivamente, principalmente no reconhecimento do medo. Quanto ao estado do uso, se atual ou anterior, não houve associação. Houve correlação entre reconhecimento do medo e tempo de exposição total, usuários há mais tempo obtiveram piores resultados. Este prejuízo pode estar associado a tendências antissociais e psicopáticas, além de comportamentos mais agressivos.⁷

Foram relatadas aberrações na organização funcional da conectividade cerebral envolvendo a amígdala em usuários de EAA, onde a conectividade foi ainda mais reduzida com o aumento do uso ao longo da vida. A aberração na conectividade da amígdala pode sustentar o comprometimento observado no reconhecimento do medo dos dependentes de EAA, pois a amígdala tem um papel central no processamento e na reatividade da emoção, medo em particular, e está entre as regiões do cérebro com a maior densidade de mRNA do receptor de andrógeno.⁷ O que poderia descartar certa negligência do medo por questões culturais, como o machismo, por parte dos usuários.

Foi demonstrado ainda que a administração aguda de testosterona pode alterar o processamento emocional. Em relação a isso, foi levantada a hipótese de que a testosterona pode promover a agressão social, reduzindo o reconhecimento de ameaças como medo, raiva e nojo.⁷

Os resultados de Saeidinejat et al. (2018) não mostraram correlação significativa entre transtornos de humor e uso de EAA. Porém, os usuários de EAA procuraram com mais frequência ajuda profissional para problemas mentais. Segundo os autores, essa diferença entre seus resultados e estudos anteriores pode estar relacionada à população do estudo, que consistia em membros de clubes de fisiculturismo.¹² O que difere do estudo de Björk et al. (2013) onde os usuários de EAA descreveram que os problemas psiquiátricos começaram ou pioraram depois que começaram com o uso de EAA.⁶

Em estudo retrospectivo, analisando a associação entre uso de EAA e tratamento psicofarmacológico e diagnósticos psiquiátricos encontramos uma associação significativa entre EAA e uso de antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e psicoestimulantes, quando comparados usuários de EAA e grupo controle de não usuários. Entretanto, não foi observado aumento de hospitalização por transtornos psiquiátricos (incluindo diagnósticos de transtornos do humor). Essa condição provavelmente pode indicar que a maioria desses efeitos colaterais psiquiátricos são relativamente leves.¹⁵ Os efeitos prejudiciais à saúde mental pelo uso de EAA pode ser mediado tanto por baixos níveis de testosterona no período de abstinência quanto por efeitos neuromodulatórios diretos. Nos anos seguintes à sanção do seu uso encontramos uma alta incidência de tratamento psicofarmacológico, com antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e psicoestimulantes, o que pode indicar que a retirada de EAA e, possivelmente, o início imediato do status hormonal androgênico alterado está associado a efeitos adversos psicológicos. Além disso, parece improvável que uma pessoa com depressão grave administre EAA e realize treinamento extensivo, e isso pode contribuir para certo grau de viés de seleção na direção oposta de nossos achados.¹⁵

Em revisão realizada por Börjesson et al. (2020) foi verificada prevalência 3 vezes maior de distúrbios de personalidade em usuários de EAA quando comparadas a populações “normais”.^{7,11} Ademais, indivíduos com distúrbios de personalidade que faziam uso de EAA se mostraram mais propensos a relatar sentimentos agressivos. No entanto, o uso de narcóticos e a possibilidade de diagnósticos prévios não permite afirmar se a agressividade foi desencadeada necessariamente pelo uso de EAA.¹¹

É bem reconhecido que o hipogonadismo induzido por esteroides está associado a sintomas depressivos, no entanto não foram encontradas correlações entre LH e o escore de Montgomery & Asberg (MADRS) - utilizado para avaliar depressão, o que indica uma relação complexa que não está apenas relacionada a deficiência de testosterona per se. Curiosamente, em animais reduções induzidas por EAA nos neurotransmissores estão associadas a “anedonia”, referida por mudanças comportamentais, que é um sintoma de depressão associado a outras drogas recreativas. Nota-se ainda escores elevados em escala de ansiedade e aumento significativo do risco de suicídio.¹¹

Os achados de Börjesson et al (2020) portanto não definem se o uso de EAA pode ou não induzir agressão, sentimentos depressivos ou ansiedade; entretanto a investigação carece de

informações e direções de causalidade.¹¹

Kanayama et al (2018) associa o uso de EAA ao desenvolvimento subsequente de um transtorno de dependência de uso de opioides.¹⁴ O que poderia justificar o elevado índice de usuários de entorpecentes no estudo de Börjesson et al (2020).¹¹

Lundholm et al. (2014) encontrou forte associação entre o uso autorrelatado de EAA ao longo da vida e crimes violentos em amostra populacional de mais de 10.000 homens. No entanto, a associação diminuiu substancialmente e perdeu significância estatística após o ajuste para abuso de outras substâncias. Isso apoia a noção de que o uso de EAA na população em geral ocorre como um componente do abuso de várias substâncias, mas argumenta contra seu suposto papel como fator de risco primário para violência interpessoal quando em uso exclusivo.⁵

Em um estudo de coorte pareado retrospectivo Christoffersen et al. (2019), analisando a associação entre o uso de EAA e a condenação em pena de prisão verificou que os usuários de EAA têm um risco 9 vezes maior de serem condenados por um crime violento, como agressão, roubos seguidos de agressão ou assassinatos, em comparação com controles pareados, escolhidos aleatoriamente na população em geral sendo então encontrada uma forte associação entre o uso de EAA e sentenças de prisão, mas se o EAA causa esse comportamento antissocial ou é um sintoma disso é menos claro.¹⁶ Smith et al. (2016) corrobora este achado, sugerindo o desenvolvimento de sintomas maníacos ou hipomaníacos, às vezes associado a agressão, violência e até homicídio.¹⁷ Outrossim, Christoffersen et al. (2019) ao comparar cérebros de levantadores de peso “limpos” e usuários de EAA com ressonância magnética demonstrou que o uso de EAA estava associado ao afinamento cortical. Além disso, o uso crônico de EAA tem sido associado ao aumento da amígdala, níveis elevados de glutamato-glutamina e pior função cognitiva visuoespacial.¹⁶ Essas alterações neurais podem explicar o controle de impulso prejudicado, mudanças extremas de humor e aumento da agressividade que foram associados ao uso de EAA. Ocasionalmente, essa agressividade e o controle de impulso prejudicado podem ser os desencadeadores de comportamentos violentos em alguns indivíduos.¹⁶

Foi observada maior incidência de hipomania entre os usuários de EAA quando comparados com não usuários. Além disso, em cerca de 10% dos casos houve sintomas psicóticos, incluindo alucinações auditivas, delírios de grandiosidade, perseguição e referência. Cerca de 20% apresentaram um distúrbio da síndrome afetiva apresentando impulsividade, euforia, distúrbios do sono e humor deprimido.¹⁸

Entre atletas que faziam uso indevido e atletas que nunca usaram esteroides de forma abusiva foi observada prevalência significativamente maior de transtornos de humor maiores, como hipomania, mania e transtorno depressivo maior, apresentando irritabilidade, agressividade, delírios, humor deprimido e tendências suicidas além de “anorexia reversa”.^{17,18}

Foi sugerido ainda que os efeitos neuropsiquiátricos da testosterona exógena dependam da potência do anabolizante usado e, possivelmente, da duração da exposição.¹⁸

Dependência:

O uso de EAA pode produzir uma síndrome de dependência biológica, mediada em particular por mecanismos neuroendócrinos e opioidérgicos, e provavelmente também modulada

por informações de vários outros sistemas de neurotransmissores. É desenvolvida uma síndrome de dependência quando o indivíduo progride do uso em “ciclos” individuais e passa a usar EAA quase continuamente, com pouco ou nenhum tempo entre os ciclos de uso. Indivíduos dependentes de EAA podem continuar usando apesar dos efeitos adversos médicos e psiquiátricos significativos, e frequentemente descrevem sintomas de abstinência quando tentam interromper o EAA.⁸

Quando comparados dependentes, usuários e não usuários os dependentes de EAA relataram usar mais drogas não EAA durante os 6 meses anteriores. Os não usuários tinham escolaridade mais longa e QI mais alto em comparação com os dois grupos relacionados ao uso de EAA.⁷

Quanto a possíveis gatilhos para a dependência, em estudo com adolescentes, tanto aqueles com distúrbios de imagem corporal (body image disorder – BID) quanto transtornos de conduta/sociopatia representaram causas substanciais para o desenvolvimento do uso de EAA. História de transtorno de conduta/sociopatia possivelmente influenciou a progressão do uso de EAA para a dependência de EAA. Por outro lado, adolescentes com BID não foram associados a um risco elevado de progressão do uso de EAA para a dependência de EAA – sugerindo que BID em adolescente contribuiu apenas para o uso inicial de EAA, mas não contribuiu ainda mais para a trajetória até a dependência de EAA. Esse achado surpreendente contradiz a impressão anterior de que a dismorfia muscular era um fator importante no desenvolvimento da dependência de EAA entre indivíduos que já iniciaram o uso de EAA.¹⁴

Usuários de EAA que desenvolvem síndrome de dependência relatam taxas elevadas de psicopatologia, sofrimento psicológico e disfunção executiva em comparação com usuários de EAA não dependentes. Além disso, a dependência de EAA está associada a níveis mais elevados de envolvimento em comportamentos agressivos e antissociais.¹⁶

A maioria dos dependentes de EAA também relatou efeitos colaterais físicos, psicológicos e cognitivos, no entanto, apesar dos efeitos adversos, não cessaram o uso.⁷ Porém, muitos dos sintomas psiquiátricos avaliados no CPRS parecem ser reversíveis, o que pode ser importante ao motivar os usuários de EAA a interromper seu uso.^{11,16}

CONCLUSÃO

Dado o uso crescente e suas repercussões a saúde, o uso de EAA é um grande problema de saúde pública global que requer atenção de pesquisadores, prestadores de serviço em saúde e formuladores de políticas públicas, principalmente nos locais de maior prevalência, Oriente Médio e América do Sul. Apesar de carecer de maiores esclarecimentos quanto a causalidade, notamos maior ocorrência de eventos agressivos, bem como distúrbios de personalidade, ansiedade, transtorno depressivo e correlação com abuso de outras substâncias. Se faz necessário realização de estudos em populações mais abrangentes, no entanto, a dosagem habitual e seu uso clandestino dificulta a reprodução deste uso em novos estudos. Vale destacar ainda, a prioridade destes em países em desenvolvimento – principalmente o Brasil, com pouca literatura sobre o tema e grande prevalência no seu uso podendo haver importantes diferenças quanto a motivação do uso, e

epidemiológicas, principalmente acerca do uso de outras drogas de forma concomitante, dadas as diferenças socioeconômicas e culturais de cada região brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Annals of Epidemiology*. 2014 May;24(5):383–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279714000398>
2. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018 Mar;464:4–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720717301521?via%3Dihub%20>
3. Bjørnebekk A, Walhovd KB, Jørstad ML, Due-Tønnessen P, Hullstein IR, Fjell AM. Structural Brain Imaging of Long-Term Anabolic-Androgenic Steroid Users and Nonusing Weightlifters. *Biological Psychiatry*. 2017 Aug;82(4):294–302. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(16\)32529-X/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(16)32529-X/fulltext)
4. Ip EJ, Lu DH, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Vo JC, Perry PJ. Psychological and Physical Impact of Anabolic-Androgenic Steroid Dependence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012 Oct;32(10):910–9. Available from: <https://acepjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1875-9114.2012.01123>
5. Lundholm L, Frisell T, Lichtenstein P, Långström N. Anabolic androgenic steroids and violent offending: confounding by polysubstance abuse among 10365 general population men. *Addiction*. 2014 Nov 4;110(1):100–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.12715>
6. Björk T, Skårberg K, Engström I. Eating disorders and anabolic androgenic steroids in males - similarities and differences in self-image and psychiatric symptoms. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2013 Aug 19;8(1). <https://link.springer.com/article/10.1186/1747-597X-8-30>
7. Hauger LE, Sagoe D, Vaskinn A, Arnevik EA, Leknes S, Jørstad ML, et al. Anabolic androgenic steroid dependence is associated with impaired emotion recognition. *Psychopharmacology*. 2019 Apr 2;236(9):2667–76. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-019-05239-7>
8. Pope HG, Kanayama G. Anabolic–Androgenic Steroids. *Drug Abuse and Addiction in Medical Illness*. 2012;251–64. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-3375-0_19
9. Bates G, Van Hout M-C, Teck JTW, McVeigh J. Treatments for people who use anabolic androgenic steroids: a scoping review. *Harm Reduction Journal*. 2019 Dec;16(1). <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-019-0343-1>
10. Pope HG, Khalsa JH, Bhasin S. Body Image Disorders and Abuse of Anabolic-Androgenic Steroids Among Men. *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):23. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2592911>
11. Börjesson A, Möller C, Hagelin A, Vicente V, Rane A, Lehtihet M, et al. Male Anabolic

- Androgenic Steroid Users with Personality Disorders Report More Aggressive Feelings, Suicidal Thoughts, and Criminality. *Medicina*. 2020 May 28;56(6):265. <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/6/265>
12. S. S, E. H, H. Z, V. N A. Evaluating the pattern of anabolic androgenic steroid use and its relation with mental health of male members of bodybuilding Clubsof Iran, in 2015 [Internet]. eprints.mums.ac.ir. 2018 [cited 2022 Nov 28]. Available from: <http://eprints.mums.ac.ir/17504/>
 13. Vaskinn A, Hauger LE, Bjørnebekk A. Theory of mind in users of anabolic androgenic steroids. *Psychopharmacology*. 2020 Jul 5;237(10):3191–9. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-020-05603-y>
 14. Kanayama G, Pope HG, Hudson JI. Associations of anabolic-androgenic steroid use with other behavioral disorders: an analysis using directed acyclic graphs. *Psychological Medicine*. 2018 Mar 1;48(15):2601–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490719/>
 15. Windfeld-Mathiasen J, Christoffersen T, Strand NAW, Dalhoff K, Andersen JT, Horwitz H. Psychiatric morbidity among men using anabolic steroids. *Depression and Anxiety*. 2022 Oct 25; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/da.23287>
 16. Christoffersen T, Andersen JT, Dalhoff KP, Horwitz H. Anabolic-androgenic steroids and the risk of imprisonment. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2019 Oct;203:92–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871619302364>
 17. Smith D, Rutty MC, Olrich TW. Muscle Dysmorphia and Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Chemically Modified Bodies*. 2016;31–50. https://link.springer.com/chapter/10.1057/978-1-137-53535-1_3
 18. Sharma A, Grant B, Islam H, Kapoor A, Pradeep A, Jayasena CN. Common symptoms associated with usage and cessation of anabolic androgenic steroids in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Oct 12];36(5):101691. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999138/>

FATORES DE RISCO PARA RE-ESTENOSE APÓS ANGIOPLASTIA CORONÁRIA

RISK FACTORS FOR RESTENOSIS AFTER CORONARY ANGIOPLASTY

Gabriela M. Vedana¹; Álvaro A. V. Filho²; Daniel P. Silva³; Mário C. A. Perez³

¹Graduanda do Curso de Medicina do UNIFESO; ²Médico Cardiologista; ³Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Introdução: A doença cardíaca isquêmica configura uma das principais causas de morte no Brasil, sendo a abordagem mais utilizada a angioplastia coronária, que mesmo configurando procedimento moderno e avançado no manejo da enfermidade, envolve risco importante de reestenose intra-*stent*. Assim, faz-se fundamental a pesquisa acerca dos fatores que predisõem os pacientes a tal ocorrência pós-cirúrgica, para que, a partir de seu conhecimento, haja correta indicação do procedimento, adequada colocação do dispositivo e acompanhamento clínico, minimizando a taxa de mortalidade e melhorando o prognóstico desses pacientes. **Objetivos:** Definir os principais fatores de risco para reestenose após a implantação de dispositivos na angioplastia coronariana. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de publicações encontradas na base de dados PubMed, utilizando a associação dos seguintes descritores através de operador booleano: “*percutaneous coronary intervention*” AND “*restenosis*” AND “*risk factors*”. A busca revelou um total de 62 publicações com texto completo gratuito, publicados nos últimos 5 anos, nas línguas portuguesa e inglesa. Mediante critérios de relação com a temática e exclusão por duplicidade, foram selecionados 25 estudos para confecção do presente estudo. **Resultados:** Foram definidos múltiplos fatores de risco atrelados ao procedimento, divididos entre intrínsecos do indivíduo, relacionados ao procedimento e ao dispositivo utilizado. **Conclusões:** É urgente o alinhamento das condutas com os achados do presente estudo, capacitando as equipes a determinar rapidamente os fatores de risco intrínsecos do sujeito e selecionar os pacientes que podem se beneficiar da realização do procedimento, visando ao desfecho menos obscuro dos indivíduos que adentram o serviço de saúde.

Descritores: Intervenção coronária percutânea; reestenose; fatores de risco

ABSTRACT

Introduction: Ischemic heart disease is one of the main causes of death in Brazil. The most used approach in its treatment is percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Despite being a modern and advanced procedure in the management of the disease, its use involves a significant risk of in-stent restenosis. Thus, it is essential to define the factors that predispose patients to such complex post-surgical event. Doing so, physicians will be able to reach the best choices in terms of better indication of the procedure, placement of the devices of choice, and

achieving better follow-up of the patients, minimizing their mortality and improving prognosis. **Aims:** To define the main risk factors for restenosis after the implantation of devices in PTCA. **Methods:** This is a bibliographic review of publications searched in the PubMed database using the association of the following descriptors connected by Boolean operator: “percutaneous coronary intervention” AND “restenosis” AND “risk factors”. The search recovered a total of 62 publications with free full text available, published in the last 5 years, in Portuguese and English. Based on criteria related to the theme and exclusion due to duplicity, thirty-three studies were selected for the elaboration of this study. **Results:** Multiple risk factors linked to the procedure were defined, divided into intrinsic factors of the individual and those related to the procedure and device used. **Conclusions:** There is an urgent need to manage patients in synchronization with the findings of the present study, enabling the teams to quickly determine the patients’ intrinsic risk factors associated with worse outcomes. Also, it is worth selecting the patients who can benefit the most from the procedure, achieving less obscure results for the individuals who enter the Health System.

Keywords: Percutaneous coronary intervention; restenosis; risk factors.

INTRODUÇÃO

A Doença Cardíaca Isquêmica

As doenças cardíacas isquêmicas representam um grupo de doenças de alta prevalência no contexto atual mundial, determinando o maior risco de morte prematura para as mulheres em mais da metade de todos os países e em mais de três quartos dos países para homens.¹ No Brasil, mais especificamente em 2019, ocorreram 171.246 mortes atribuídas à doença arterial coronariana, correspondendo a 12% do total de mortes no país e a 43% de todas as mortes por doenças cardiovasculares, configurando a principal causa de morte na maioria das unidades federativas.² Nesse contexto, torna-se inquestionável a necessidade de busca por métodos modernos e abordagens avançadas no manejo destas enfermidades, visando mitigar o seu impacto na mortalidade e alcançar melhor prognóstico dos pacientes.

Uma das principais terapias voltadas para os pacientes em questão é a realização de angioplastia coronária transluminal percutânea, a qual representou 58,9% dos procedimentos cardiovasculares cirúrgicos realizados de 2008 a 2019, proporcionando uma recuperação mais rápida e eficaz aos pacientes submetidos ao procedimento.²

O Procedimento da Angioplastia Coronária

A intervenção coronária percutânea (ICP) consiste em um procedimento minimamente invasivo que objetiva alargar um estreitamento patológico de um vaso sanguíneo, através da remoção de material ateromatoso ou revestimento endotelial ou através de dilatação para comprimir o ateroma, visando aumentar o fluxo de sangue para o coração. Esta terapia pode ser realizada através de diversos dispositivos: cateter balão, *stents* não farmacológicos, *stents* farmacológicos, balões farmacológicos e suportes vasculares bioabsorvíveis. Entre os supracitados, os dois primeiros encontram-se em desuso na contemporaneidade, tendo sido substituídos pelos *stents* farmacológicos, que se tornaram o método de eleição para intervenção coronária,

independentemente da complexidade angiográfica abordada, enquanto os dois últimos configuram técnicas mais recentes, ainda pouco difundidas no meio médico.⁴

Mesmo configurando técnica complexa e avançada, que fornece menos riscos aos pacientes, a colocação dos *stents*, como qualquer outro procedimento, envolve ainda ampla gama de complicações pós-cirúrgicas, sendo a maior representante deste grupo a ocorrência de reestenose intra-*stent* após a colocação do dispositivo. São relatadas taxas de reestenose binária de 24,9% nas lesões simples e de 33,2% nas lesões complexas.^{5,6}

Assim, apoiado no advento da tecnologia e evolução dos conhecimentos em Medicina e aprimoramento da indústria farmacêutica, foram desenvolvidos novos dispositivos que visam mitigar esses efeitos indesejáveis, evoluindo da realização de angioplastia com balão para, progressivamente, colocação de *stents* metálicos, depois *stents* farmacológicos (eluidores de drogas), mais tarde balões farmacológicos (de 1ª a 2ª geração) e, finalmente, *stents* bioabsorvíveis.

Portanto, é essencial a pesquisa a respeito dos fatores de risco que predis põem os pacientes aos eventos complexos e indesejáveis após a realização da ICP, para que, a partir de seu conhecimento, se tornar possível uma melhor definição da indicação precisa para a realização do procedimento e a técnica mais correta da colocação do dispositivo, além de permitir que novos cuidados sejam instituídos após a cirurgia, visando mitigar os danos à saúde do indivíduo comprometido com o processo de cura.

OBJETIVOS

Primário:

Definir os principais fatores de risco para a ocorrência de reestenose após a realização da angioplastia coronária.

Secundários:

- Determinar os dispositivos mais apropriados a serem utilizados por pacientes com cardiopatia isquêmica, permitindo a diminuição na incidência de novos eventos isquêmicos;
- Determinar a técnica ideal para realização da angioplastia coronária.

MÉTODOS

O estudo foi delineado como uma revisão bibliográfica, na qual foi realizada análise dos artigos publicados na base de dados PubMed, utilizando a associação dos seguintes descritores (conectados por operador booleano): “*percutaneous coronary intervention*” AND “*restenosis*” AND “*risk factors*”. A busca revelou um total de 62 publicações, com texto completo gratuito, publicadas nos últimos 5 anos, nas línguas portuguesa e inglesa. Mediante critérios de relação com a temática e exclusão por duplicidade, foram selecionados 25 estudos para confecção do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reestenose intra-*stent* (RSI) é uma das complicações mais comuns após a angioplastia coronária transluminal percutânea. São diversos os possíveis fatores predisponentes para sua ocorrência, que podem ser divididos em fatores associados ao próprio paciente, aqueles relacionados à lesão coronária presente e aqueles dependentes do procedimento em si. Fatores de risco intrínsecos ao sujeito incluem a presença de estado inflamatório, diabetes *mellitus* (DM) e hipercolesterolemia prévios à realização da ICP, por exemplo. Elementos relacionados à lesão coronária incluem o seu tamanho e localização, enquanto os fatores técnicos associados ao procedimento incluem o dispositivo escolhido e suas características.

Fisiopatologia

Para compreender os agentes ligados ao acontecimento de reestenose intra-*stent*, é preciso dissecar a fisiopatologia envolvida em sua instalação. Segundo a pesquisa realizada no presente trabalho, o principal mecanismo relacionado é a hiperplasia neointimal acelerada, uma resposta adaptativa dos vasos sanguíneos ao fluxo sanguíneo reduzido (determinado pela presença da lesão), desencadeando a cascata de sinalização, liberadora de fatores inflamatórios que, por sua vez, determinam a migração de células de defesa e musculares para firmar a reestruturação da camada íntima do vaso sanguíneo.⁷⁻⁹ Ademais, como agravantes do processo descrito, são citados a hiperglicemia e o descontrole glicêmico, os quais agem gerando lesão endotelial e reendotelização tardia.¹⁰

Da mesma forma, a presença do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) encontra-se diretamente associada à desregulação endócrino-metabólica, funções cardíaca e renal comprometidas e estágio aumentado da placa aterosclerótica calcificada, configurando um marcador de risco importante para acontecimento de RSI em 2 anos¹¹.

Fatores de Risco Intrínsecos ao Paciente

Considerando a fisiopatologia multifatorial descrita para a ocorrência da hiperplasia neointimal e reestenose, infere-se a relevância de fatores de risco intrínsecos do sujeito, os quais podem ser percebidos antes mesmo da realização do procedimento. Sabe-se que a incidência de RSI em pacientes com DM aumenta em 2 a 4 vezes e que maiores níveis de hemoglobina glicada, nos pacientes com a comorbidade, são responsáveis por aumentar as taxas de reestenose intra-*stent* em 1,49 vezes em comparação com indivíduos com bom controle glicêmico.^{1,10, 12} Além disso, pacientes que apresentam maior expressão do receptor do tipo 1 da lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL) semelhante à lectina (LOX-1), maiores níveis circulantes de ox-LDL, altos níveis de LDL-colesterol, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, relação triglicerídeos/HDL-C elevada, presença de aterosclerose, concentrações de citocinas pró-inflamatórias aumentadas, altos níveis de ácido úrico e presença de anemia, também já foram descritos como fatores independentemente associados à ocorrência da complicação.^{7-9,13,14} Ainda, é importante assinalar que somente é indicada a realização da angioplastia coronária com implantação de dispositivos em pacientes com expectativa de vida maior do que 5 anos, história clínica compatível e com possibilidade de retorno da vasomotricidade.¹⁵

Com base nesses componentes de risco cardiovascular já estudados, em 2018, Alparslan

Kurtul propôs o uso do escore CHA₂DS₂-VASc para prever a ocorrência de reestenose *intra-stent* em pacientes que foram submetidos a revascularização com *stents* de metal. Esse estudo demonstrou a existência de uma relação independente e positiva entre uma pontuação maior ou igual a 4 pontos no escore e a ocorrência da complicação, sendo constatada uma incidência de 20% a 50,3% nesses pacientes.¹⁶ Contudo, no cenário vigente após a correção da estenose *intra-stent*, a pesquisa de outro autor, Hyung Joon, não encontrou nos diversos fatores de risco supracitados qualquer relação com o prognóstico.¹⁷

Outro componente importante em todo o processo fisiopatológico é o código genético do sujeito. Como exemplo, temos o polimorfismo do TGF- β 1 869 T/C, que pode interferir no fenótipo do indivíduo através da variação do nível plasmático do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1), o qual é comumente associado ao processo fisiopatológico da reestenose supracitada quando trata-se de um *stent* metálico.¹⁸ De maneira análoga, o marcador epigenético miR-142-5p tem potencial significativo para identificar a população com alto risco de reestenose de maneira dinâmica, enquanto o miR-132 e o miR-24-2 manifestam-se como marcadores de proteção.¹⁸

Fatores de Risco de Acordo com a Lesão Coronária

Além dos fatores inerentes ao indivíduo, existem lesões com morfologia e localização específicas que aumentam o risco do desenvolvimento de reestenose após a realização do procedimento. Nesse sentido, a presença de lesões complexas de vaso, sejam artérias coronárias menores ou lesões de bifurcação, exacerbam ainda mais os mecanismos de hiperplasia neointimal e estão associadas a um maior risco de eventos clínicos adversos.^{19,20} Outrossim, a extensão da lesão-alvo configura mais um componente de risco para a ocorrência de complicações após 1 ano de ICP com colocação de *stent* farmacológico, enquanto lesões multiarteriais representam maior risco para rápida progressão estenótica angiográfica.^{7,9}

Fatores de Risco de Acordo com o Procedimento

Somados à indicação correta do procedimento e estudo da lesão-alvo, existe outro conjunto de fatores importantes para o desenvolvimento de RSI, os quais estão inclusos no contexto técnico do procedimento, incluindo as determinações da escolha do tipo de dispositivo a ser utilizado, suas propriedades físicas e/ou farmacológicas principais, assim como a técnica correta da inserção do mesmo.

No âmbito da indicação do dispositivo intravascular, referências avaliaram a superioridade dos *stents* e balões farmacológicos em comparação com a angioplastia com balão simples ou com *stents* metálicos, que não encontram-se mais em quantidade no mercado.²¹ Isso se deve ao fato de os dispositivos mais recentes apresentarem eluição local de drogas antiproliferativas e anti-inflamatórias, o que interfere de maneira direta no desenvolvimento da reestenose por inibir o processo de hiperplasia neointimal, reduzindo ativamente a incidência dessa complicação.²²

Da mesma forma, Lulu Liu e outros autores defendem resultados clínicos semelhantes quanto ao uso do balão ou *stent* farmacológico, sendo os últimos preferíveis para o tratamento de lesões de novo.^{19,23} Entretanto, não há consenso, quando se refere à angioplastia coronária para tratamento da reestenose *intra-stent*, sendo destacada, em alguns estudos, a semelhança entre os dispositivos no desenvolvimento de reestenose.²³ Por outro lado, ao excluir fatores de

incompatibilidade geográfica, outros autores destacam o uso dos balões farmacológicos como os mais eficientes e adequados para essa situação em comparação com os *stents* farmacológicos, devido a uma menor incidência de eventos clínicos adversos, como revascularização da lesão-alvo, infarto agudo do miocárdio, morte cardíaca e reestenose, sustentando melhores resultados clínicos a longo prazo.^{22, 24-26}

Outros dispositivos disponíveis para uso são os suportes vasculares bioabsorvíveis (*stents* bioabsorvíveis – BRS), que constituem uma categoria ainda mais recente de dispositivos, originada da tentativa de reduzir as complicações e falhas percebidas durante o uso de *stents* farmacológicos, posto que eles permitem a exclusão de um componente complicador: a persistência das hastes metálicas. Isto resulta em retorno da pulsatilidade cíclica e características fisiológicas da parede do vaso.²⁷

Para revascularização de pequenos vasos, acredita-se na superioridade do tratamento com *stents* bioabsorvíveis em detrimento dos farmacológicos.²⁰ Já na conjuntura de vasos de tamanho típico, um estudo de Julinda Mehilli et. al. apontou uma incidência de estenose de 10% após implante de *stent* bioabsorvível, enquanto a taxa beirou 8% após implante de *stents* farmacológicos²⁸, destacando a incompatibilidade entre o tamanho do vaso e do dispositivo e a duração do *stent* absorvível implantado como fatores preditores de reestenose clínica.^{12, 28} Reafirmando este fato, foi percebida diminuição das taxas de tal complicação em pacientes diabéticos tratados por angioplastia primária com implante de *stent* bioabsorvível em técnica e dispositivo meticulosamente adequados ao tamanho do vaso e características individuais do paciente.¹²

Destarte, um componente importante no suporte técnico é a avaliação do comprimento, geometria, diâmetro e espessura do *stent* implantado, tanto no contexto de *stents* bioabsorvíveis quanto de *stents* ou balões farmacológicos. Isso se deve ao fato do processo de expansão completa ser dificultado pelo longo comprimento do dispositivo e haver maior proliferação neointimal devido ao aumento da resposta inflamatória, ocasionando uma maior incidência de eventos críticos na presença de incompatibilidade entre proporção do vaso e do dispositivo em uso.^{12, 20, 29} No mesmo contexto, M. Haude et al. inferem que a maioria das estenoses intra-*stent* bioabsorvível ocorrem logo após o procedimento, sendo devidas à má colocação do dispositivo, enquanto R. A. Buiten et al. afirmam que a espessura dos *stents* farmacológicos interfere diretamente no risco de reestenose coronária, sobretudo em pequenos vasos.^{15, 20}

Portanto, para evitar a ocorrência de reestenose coronária, as recomendações técnicas incluem o dimensionamento adequado do dispositivo, que deve ser ajustado ao tamanho do vaso percebido durante angiografia coronária quantitativa, ultrassom intravascular ou tomografia por coerência óptica; nesse contexto, ocorre a escolha de dispositivo congruente a cada situação específica.^{15, 20} Ademais, a pré-dilatação deve ser realizada de maneira adequada, com relação balão-arteria 1:1, até a dimensão total e estenose do diâmetro residual menor ou igual a 20%, enquanto a pós-dilatação também deve ser cuidadosa para evitar danos estruturais do *stent* no processo.^{12, 15} No contexto da realização de angioplastia para tratamento de reestenose intra-*stent*, a estenose do diâmetro percentual residual após a preparação da lesão, relação do balão farmacológico com o *stent* e tempo de insuflação do balão constituem fatores associados à falha futura do tratamento.²⁵

Síntese

Vale ainda pontuar que a causa da RSI é multifatorial, de maneira que se torna essencial sintetizar e correlacionar os fatores de risco apresentados pelo sujeito, as características da lesão e do procedimento, sendo notório que cada um dos componentes analisados interfere nos outros. A presença de anemia é mais comum em pacientes com outras comorbidades, por exemplo, enquanto pacientes com doenças crônicas como o DM tipicamente apresentam lesões mais complexas nas artérias coronárias, acompanhadas de dislipidemia e anormalidades da coagulação sanguínea.^{1,9,10} Além disso, a identificação precoce de qualquer fator de risco isolado pode alterar o curso do tratamento e a abordagem do paciente, inclusive na escolha do dispositivo ou técnica a ser utilizada em sua implantação; dessa forma, atua-se em consonância com a presença de outros fatores de risco ou fatores protetores para a ocorrência de reestenose intra-stent.

Foram estudados os eventos relacionados com o mecanismo de reestenose descritos na literatura, almejando identificar precocemente a presença de fatores de risco em situações reais, auxiliando os profissionais da saúde no processo de prevenção da ocorrência de complicações e, uma vez instaladas, orientar intervenções corretivas durante o acompanhamento de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea.

Em sintonia com o exposto, é importante assinalar que a implantação dos dispositivos deve obedecer a diversas recomendações, que englobam a seleção correta de pacientes – aqueles com viabilidade de melhora da qualidade de vida a partir da angioplastia coronária –, e determinação dos fatores de risco intrínsecos do sujeito e associados às características das lesões apresentadas, além da observância de cuidados específicos e precisos no momento de realização do procedimento e atenção durante o acompanhamento dos pacientes em questão, sobretudo daqueles com maior risco de reestenose e complicações, devendo sempre haver assistência fornecida por médico atualizado e capacitado. Por fim, deve haver seleção e dimensionamento adequado do dispositivo de acordo com a lesão apresentada por cada indivíduo.

CONCLUSÃO

Ao comparar as condutas analisadas a partir de dados obtidos na pesquisa, infere-se que o risco de reestenose está relacionado aos seguintes tipos de fatores de risco: fatores intrínsecos do sujeito, os quais incluem a existência de comorbidades, histórico clínico prévio, achados laboratoriais e herança genética; fatores preditores relacionados ao tipo de lesão, sendo que as lesões localizadas em bifurcações e em pequenos vasos configuram maior risco; variáveis associadas ao procedimento em si, que englobam a indicação da angioplastia coronária, como a escolha do dispositivo a ser utilizado – que requer estudo mais aprofundado, para determinar suas preferências específicas –, suas características próprias e as características do procedimento, para determinar menor risco de ocorrência de reestenose.

Em sintonia com a literatura consultada, torna-se evidente a necessidade do alinhamento das condutas com tais achados, capacitando as equipes a determinar rapidamente os fatores de risco intrínsecos do sujeito que permitam melhor selecionar os pacientes que podem se beneficiar da

realização do procedimento, visando a um desfecho menos obscuro dos indivíduos que adentram o serviço de saúde. Ademais, é imprescindível o estímulo à incorporação de práticas que corroborem com bons hábitos de vida, prevenindo não só o risco de reestenose, mas também a diminuição da incidência de doença coronariana aguda e a necessidade de realização de procedimentos invasivos.

Assim, o entendimento dos fatores de risco e da etiopatogênese das complicações relacionadas ao procedimento de angioplastia transluminal percutânea, modificações da técnica cirúrgica, controle farmacológico mais adequado e estratificação da atenção para os pacientes potencialmente mais expostos aos danos, resultarão em um cuidado integrado e mais eficaz.

REFERÊNCIAS

1. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. www.who.int. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240051157>.
2. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2022;118(1):115–373. Available from: <https://abccardiol.org/wp-content/plugins/xml-to-html/include/lens/index.php?xml=0066-782X-abc-118-01-0115.xml&lang=pt-br>
3. Alves B / O / O-M. DeCS [Internet]. Available from: https://decs.bvsalud.org/th/resource/?id=55037&filter=ths_termall&q=interven%C3%A7%C3%A3o%20coron%C3%A1ria%20percut%C3%A2nea
4. Diretriz Da Sociedade Brasileira De Cardiologia E Da Sociedade Brasileira De Hemodinâmica E Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/03_DIRETRIZ_SBHCI.pdf
5. Kastrati A, SchömigA, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, SchühlenH, et al. Prognostic Value of the Modified American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Long-Term Angiographic and Clinical Outcome After Coronary Stent Placement. Circulation. 1999 Sep 21;100(12):1285–90.
6. Hao PP, Chen YG, Wang XL, Zhang Y. Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Tex Heart Inst J. 2010;37(5):516-24. PMID: 20978561; PMCID: PMC2953216.
7. Yıldırım E. Relationship between the Extent of Coronary Artery Disease and In-stent Restenosis in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2017;.
8. Liu J, Liu Y, Jia K, Huo Z, Huo Q, Liu Z, et al. Clinical analysis of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in patients with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. Medicine. 2018 Apr;97(17):e0366.
9. Wu Y, Fu X. Comprehensive analysis of predictive factors for rapid angiographic stenotic

- progression and restenosis risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents implantation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018 Sep 17;33(2):e22666.
10. Yang CD, Shen Y, Lu L, Yang ZK, Hu J, Zhang RY, et al. Visit-to-visit HbA1c variability is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Sep 4;19(1).
 11. Song T, Fu Y, Wang Y, Li W, Zhao J, Wang X, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021 Jan 7;21(1).
 12. Anadol R, Schnitzler K, Lorenz L, Weissner M, Ullrich H, Polimeni A, et al. Three-years outcomes of diabetic patients treated with coronary bioresorbable scaffolds. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018 May 10;18(1).
 13. Matsumoto I, Misaki A, Kurozumi M, Nanba T, Takagi Y. Impact of nonfasting triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol ratio on secondary prevention in patients treated with statins. *Journal of Cardiology*. 2018 Jan;71(1):10–5.
 14. Hussein A, Awad MS, Sabra AM, Mahmoud HEM. Anemia is a novel predictor for clinical ISR following PCI. *The Egyptian Heart Journal*. 2021 May 1;73(1).
 15. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, et al. Safety and clinical performance of a drug eluting absorbable metal scaffold in the treatment of subjects with de novo lesions in native coronary arteries: Pooled 12-month outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018 Aug 5;92(7):E502–11.
 16. Kurtul A. Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score in Predicting In-Stent Restenosis Among Patients Undergoing Revascularization With Bare-Metal Stents. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017 Jul 4;24(4):589–95.
 17. Joo HJ, Jeong HS, Kook H, Lee SH, Park JH, Hong SJ, et al. Impact of hyperuricemia on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018 Jun 11;18(1).
 18. Chen H-J, Mo N, Zhang Y-F, Su G-Z, Wu H-D, Pei F. Role of Gene Polymorphisms/Haplotypes and Plasma Level of TGF- β 1 in Susceptibility to In-Stent Restenosis Following Coronary Implantation of Bare Metal Stent in Chinese Han Patients. *International Heart Journal*. 2018;59(1):161–9.
 19. Liu L, Liu B, Ren J, Hui G, Qi C, Wang J. Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018 Mar 2;18(1).
 20. Buiten RA, Ploumen EH, Zocca P, Doggen CJM, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Outcomes in Patients Treated With Thin-Strut, Very Thin-Strut, or Ultrathin-Strut Drug-Eluting Stents in Small Coronary Vessels. *JAMA Cardiology*. 2019 Jul 1;4(7):659.
 21. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, daCosta BR, Rutjes AW, et al.

- Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2014 Jun 23;348:g3859. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958153/>.
22. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent–In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Apr;63(14):1378–86.
 23. Tang Y, Qiao S, Su X, Chen Y, Jin Z, Chen H, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small-Vessel Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 Dec;11(23):2381–92.
 24. Cortese B, Di Palma G, Guimaraes MG, Piraino D, Orrego PS, Buccheri D, et al. Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020 Dec;13(24):2840–9.
 25. Rhee T-M, Lee JM, Shin E-S, Hwang D, Park J, Jeon K-H, et al. Impact of Optimized Procedure-Related Factors in Drug-Eluting Balloon Angioplasty for Treatment of In-Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 May;11(10):969–78.
 26. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cuesta J, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, et al. 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 May;11(10):981–91.
 27. Han Y, Xu B, Fu G, Wang X, Xu K, Jin C, et al. A Randomized Trial Comparing the NeoVas Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018 Feb;11(3):260–72.
 28. Mehilli J, Achenbach S, Woehrle J, Baquet M, Riemer T, Muenzel T, et al. Clinical restenosis and its predictors after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: results from GABI-R. *EuroIntervention*. 2017 Dec;13(11):1319–26.
 29. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042. Epub 2006 May 5. PMID: 16814667.
 30. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2006;48(1):193–202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814667>

EDUCAÇÃO EM CUIDADOS PALIATIVOS EM GRADUAÇÕES MÉDICAS NO BRASIL

PALLIATIVE CARE EDUCATION IN MEDICAL GRADUATIONS IN BRAZIL

Annita F. C. dos Reis¹; Márcio N. Guimarães²

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: O envelhecimento populacional demanda necessidades cada vez maiores de cuidados paliativos (CP), que visam a melhoria da qualidade de vida de pacientes e seus familiares que vivem com doenças ameaçadoras de vida. O Brasil caminha lentamente na implantação dos CP nos serviços de saúde, sendo a formação médica insuficiente um dos fatores agravantes nessa situação. Nesse sentido, é importante identificar os desafios presentes no ensino de CP nas graduações médicas, a fim de ampliar o seu acesso. **Objetivos:** Identificar os desafios no ensino de cuidados paliativos nos cursos de graduação médica no Brasil. **Métodos:** Consiste em uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa de artigos nas bases de dados BVS, Scielo e Pubmed, a partir das palavras-chave e operadores booleanos “cuidados paliativos *and* educação médica”, com seleção de treze publicações para produção deste trabalho. **Resultados:** A unanimidade dos artigos relatou a importância do ensino de CP ainda nas graduações de medicina e a insuficiência de informações fornecidas para o manejo adequado de pacientes em final de vida. A falta de formalização dos CP como disciplina, de forma padronizada, com carga horária satisfatória e componente prático, foi identificada barreira na melhoria do ensino, juntamente com a falta de docentes adequadamente capacitados para tal. A comunicação de más notícias e o manejo de opioides aparecem como fragilidades entre a maioria dos estudantes. **Conclusão:** A importância do ensino de CP é bem estabelecida, no entanto, não se traduz na construção de conhecimentos adequados na graduação, enfrentando desafios multifatoriais.

Descritores: Cuidados Paliativos; Educação Médica; Educação de Graduação em Medicina.

ABSTRACT

Introduction: The population-aging process demands an increasing attention to Palliative Care (PC), which seeks to improve the life quality of life-threatening disease patients and their families. Brazil is slowly implementing PC in health services, but insufficient medical training is one of the factors that hinders this progress. For that reason, it is important to identify the challenges in PC education in the context of a medical degree, in order to expand the reaches of this service. **Aims:** To identify the challenges related to a medical degree’s palliative care education in Brazil. **Methods:** It consists of a narrative review of the literature, researching articles

from BVS, Scielo and Pubmed databases, using the following keywords and Boolean operators: “cuidados paliativos” and “educação médica”. Thirteen publications were selected as a foundation to this work. **Results** The articles were unanimous in showing the relevance of PC instruction included already in the medical degree and also the lack of information given for the proper handling of terminally ill patients. The absence of a structured and standardized PC discipline with sufficient amounts of workload and practical components was identified as an obstacle to the advancements of education, as well as the lack of suitably trained teachers for this purpose. Communicating bad news and handling opioids emerges as fragilities amongst most students. **Conclusions:** The importance of PC education is well established, but that is not translated into proper construction of knowledge in the medical degree because it faces multi factorial challenges.

Keywords: Palliative care; Medical Education; Undergraduate Medical Education.

INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população e aumento da expectativa de vida, a prevalência de doenças crônicas e irreversíveis tem se tornado cada vez maior – e, aliado a essa tendência, cresce também a necessidade de medidas que promovam uma boa vida na presença dessas doenças. Segundo o levantamento realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2020, mais de 56,8 milhões de pessoas no mundo necessitam de cuidados paliativos a cada ano e, entre essas, apenas 14% tem acesso aos mesmos¹.

A definição mais atualizada refere os cuidados paliativos (CP) como uma abordagem que visa à melhora na qualidade de vida do paciente e sua família que enfrentam problemas associados a uma doença ameaçadora de vida. As principais doenças relacionadas aos CP são as de caráter crônico e incurável, com destaque para as cardiovasculares, oncológicas e respiratórias crônicas. Nesse sentido, os CP atuam na prevenção e alívio do sofrimento, seja ele de ordem física, psicológica, social ou espiritual, prezando pelo cuidado integral e respeitando a individualidade de cada pessoa. Trata-se de um cuidado especializado, considerado um dos direitos humanos que deve ser ofertado pelos serviços de saúde¹.

Entre os sintomas mais frequentes, encontram-se a dor e dispneia, contexto em que a administração de opioides apresenta muitos benefícios. Em contrapartida, o Brasil é um dos países com a menor taxa de prescrição dessa classe de medicamentos da América Latina, um parâmetro que indica a insuficiente prática de CP no país².

O primeiro serviço de cuidados paliativos surgiu no Brasil em 1980 e, em 2002, foi incluído no Sistema Único de Saúde como obrigatório em serviços oncológicos². Em 2011, tornou-se uma área de atuação médica, vinculada às especialidades de clínica médica, cancerologia, geriatria e gerontologia, medicina da família e comunidade, anestesiologia e pediatria³, configurando um grande avanço em direção à valorização e padronização da prática na área. Não há, até o presente momento da publicação deste trabalho, uma lei específica para regularização dos cuidados paliativos no Brasil.

A ANCP (Academia Nacional de Cuidados Paliativos) aponta o desconhecimento e o

preconceito entre médicos, profissionais de saúde e gestores hospitalares como importantes barreiras para a implantação dos CP nos serviços de saúde⁴. Esse preconceito está relacionado, principalmente, com a associação equivocada entre o paliativismo e a eutanásia, uma prática que visa a abreviação da vida e que é ilegal no país. No caso dos CP, a finalidade é de não promover o adiamento da morte, por exemplo, com a utilização de métodos invasivos desproporcionais, e tampouco provocá-la⁵.

Atrelado a esse preconceito, observa-se uma formação insuficiente de médicos e profissionais de saúde em CP, com uma baixa oferta de cursos de especialização na área, resultando no manejo inadequado e desumanizado dos pacientes elegíveis aos cuidados paliativos. Apenas em novembro de 2022, o Conselho Nacional de Educação reconheceu como obrigatório o ensino sobre os CP nos cursos de graduação em medicina, incluindo-os nas Diretrizes Nacionais Curriculares (DCNs)⁶.

Considerando a crescente necessidade da instituição dos CP para uma abordagem adequada e humanizada a pessoas com doenças crônicas e irreversíveis, e no impacto negativo que o desconhecimento do tema possui nesse atendimento, é importante compreender os desafios enfrentados no ensino de cuidados paliativos nas escolas médicas do país.

OBJETIVOS

Primário: Identificar os desafios no ensino de cuidados paliativos nos cursos de graduação médica no Brasil.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Pubmed, a partir das palavras-chave e operadores booleanos “cuidados paliativos *and* educação médica”.

- Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:
- Artigos escritos na língua portuguesa e inglesa;
- Artigos publicados no período de 2018 a novembro de 2022;
- Artigos com “Brasil” como região/país de assunto.

Após a pesquisa inicial, e, a partir da leitura dos títulos e, em seguida, dos resumos, os artigos foram selecionados com base nos critérios de exclusão:

- Artigos que avaliaram a prática de cuidados paliativos;
- Artigos que abordaram o ensino do tema após a graduação;
- Artigos que abordaram outros cursos da área de saúde;
- Artigos que não utilizaram como referência o ensino de CP no Brasil;

Dissertações e revisões de literatura;

- Artigos não disponíveis gratuitamente;
- Artigos duplicados.

Baseando-se nos critérios descritos, treze artigos foram selecionados para a produção desta revisão, procedendo com a leitura completa e análise crítica dos mesmos, reunindo informações afins para elaboração dos resultados e discussão do trabalho.

RESULTADOS

A síntese dos treze artigos selecionados é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Artigos selecionados e analisados.

Autor(es)	Ano	Título	Método	Conclusões
Castro AA, Taquette SR, Marques NI	2021	Cuidados paliativos: inserção do ensino nas escolas médicas do Brasil	Estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa	Apenas 14% das escolas médicas do Brasil dispõem uma disciplina de CP, com predomínio do ensino em sala de aula. A falta de componente prático nessas disciplinas é considerada uma fragilidade.
Mendes PB, Pereira AA, Barros IC	2021	Bioética e cuidados paliativos na graduação médica: proposta curricular	Estudo transversal, com abordagem qualitativa	Conhecimentos teóricos satisfatórios sobre bioética e CP, no entanto, com a percepção de despreparo para comunicação de más notícias. Há a necessidade do ensino em cenários reais de prática.
Costa NS, Fonseca NM, Santos IA, Paulino GM, Carvalho JO, Vieira ADFP	2021	Cuidados paliativos: conhecimento dos formandos de Medicina de uma instituição de ensino superior de Goiás	Estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa	Percepção dos CP como um tema muito importante, apesar de um diminuto interesse pela área. Os estudantes não reconhecem o seu conhecimento em CP como apropriado.

Quadro 1. Continuação.

Vasconcelos MCC, et al	2021	Avaliação do conhecimento sobre cuidados paliativos entre acadêmicos de medicina	Estudo transversal, observacional e analítico	Desconhecimento do conceito de CP pelos alunos e percepção de preparo insuficiente para lidar com pacientes terminais. Ganho de conhecimento de conhecimentos específicos no decorrer do internato.
------------------------	------	--	---	---

Orth LC, Haragushiku EY, Freitas ICS, Hintz MC, Marcon CEM, Teixeira JF	2019	Conhecimento do Acadêmico de Medicina sobre Cuidados Paliativos	Estudo transversal, com abordagem quantitativa	Maior dificuldade nas habilidades subjetivas, como comunicação de más notícias e insegurança frente ao processo de morte, necessitando aprimorar o ensino em direção a essas habilidades e competências.
Brito PCC, Sobreiro IM, Von Atzingen DANC, Da Silva JV, Mendonça ARA	2020	Reflexões sobre a Terminalidade da Vida com Acadêmicos de Medicina	Estudo transversal e descritivo	A maioria dos estudantes não se sente preparado para lidar com a terminalidade, relacionando com a escassez de reflexões sobre o tema. Sugere a criação de espaços para acolhimento afetivo dos estudantes na grade curricular.
Correia DS, Bezerra MES, De Lucena TS, De Farias MSJA, Freitas DA, Riscado JLS	2018	Cuidados Paliativos: Importância do Tema para Discentes de Graduação em Medicina	Estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativo	A maioria dos estudantes sente-se capaz de lidar com um paciente em CP sob supervisão, com maior dificuldade no manejo da dispneia e do delirium. Relatam ansiedade e desconforto ao lidar com a morte.
Castro AA, Taquette SR, Pereira CAR, Marques NI	2022	Cuidados paliativos na formação médica: percepção dos estudantes	Estudo transversal, abordagem qualitativa	A inserção da disciplina promoveu maior segurança na abordagem da pessoa em CP, apesar de inserção teórico-prática insuficiente.
Souza NCR, De Oliveira JYML, Campanholo LO, Fernandes VLS	2022	Conhecimento dos acadêmicos de Medicina e médicos sobre cuidados paliativos: aplicação do questionário BPW	Estudo transversal, descritivo, observacional com abordagem quantitativa	Compreensão variável sobre o tema e sensação de incapacidade para lidar com uma pessoa em CP por parte dos estudantes, que reconhecem as habilidades interpessoais como passíveis de aprendizado.
Correia DS, Taveira MGMM, Marques AMVFA, Chagas RRS, Castro CF, Cavalcanti SL	2020	Percepção e Vivência da Morte de Estudante de Medicina durante a Graduação	Estudo transversal	A exposição dos estudantes ao ensino de CP produziu neles transformações na visão de morte e reconhecimento da importância do tema.

Malta R, Rodrigues B, Priolli DG	2018	Paradigma na Formação Médica: Atitudes e Conhecimentos de Acadêmicos sobre Morte e Cuidados Paliativos	Estudo de coorte	O ensino teórico reduz a ansiedade relacionada à prática de CP, com melhor desenvolvimento de habilidades se treinamento teórico-prático realizado em conjunto.
Caldas GHO, Moreira SNT, Vilar MJ	2018	Cuidados paliativos: Uma proposta para o ensino da graduação em Medicina	Estudo descritivo, exploratório e com abordagem qualitativa	Percepção da importância do ensino de CP e da sua complexidade, associando habilidades e competências biopsicossociais.

Quadro 1. Continuação.

Kanashiro ACS, Grandini RICM, Guirro UBP	2021	Cuidados paliativos e o ensino médico mediado por tecnologias: avaliação da aquisição de competências	Estudo transversal	O ensino remoto de CP, de forma sistematizada, é válido ao passo que mostra incremento nas questões conceituais, psicoemocionais e de conduta. No entanto, apresenta-se frágil para desenvolvimento da comunicação de más notícias e do trabalho em equipe.
--	------	---	--------------------	---

DISCUSSÃO

Entre os treze artigos selecionados, dez consistem em estudos transversais, realizados através da aplicação de questionários e/ou entrevistas. Os trabalhos, em unanimidade, reforçam a carência do ensino de cuidados paliativos (CP) na graduação médica no país e a sua importância para o desenvolvimento de uma abordagem mais humanizada. A maior parte buscou compreender o entendimento dos estudantes nos últimos anos de graduação sobre a sua própria formação em CP e os conhecimentos adquiridos nessas condições – tanto de ordem objetiva, sobre temas específicos, como manejo de sintomas comuns em pacientes terminais, quanto de ordem subjetiva, como bioética e comunicação de más notícias.

O estudo de Castro⁷, divergindo do escopo dos demais, analisa a matriz curricular de escolas médicas no Brasil e identifica que apenas 14% das mesmas apresentavam os CP como disciplina, de forma obrigatória ou eletiva. Corroborando esse índice, a maior parte dos estudos transversais que realizaram a aplicação de questionário nos estudantes da graduação ocorreu em instituições que não apresentavam um componente curricular estruturado sobre CP. Alguns estudos relatam que o tema era abordado superficialmente e com carga horária ineficiente, inserido como tópicos nos módulos de oncologia ou sobre os processos de envelhecimento⁸.

Percepção dos estudantes sobre o ensino de CP

Percebe-se uma coerência entre o contexto de ensino escasso de CP no país com os estudos analisados, nos quais a maioria significativa dos estudantes refere não ter recebido informações suficientes sobre o tema ao longo da graduação. As pesquisas apontam a baixa oferta de ensino, o desconhecimento da atuação da área, a falta de tempo e de interesse como fatores para esse distanciamento dos estudantes em relação aos CP⁹. A falta de contato com os conceitos do paliativismo provoca o sentimento de despreparo para lidar com pacientes em fim de vida e suas famílias, seja durante a evolução da doença, como no período de luto^{9,10,11,12}. Apesar disso, há o reconhecimento da importância da disciplina entre os graduandos, englobando os conhecimentos específicos e bioéticos^{13,14}.

Ao analisar a aquisição de conhecimentos específicos na área de CP, as pesquisas mostraram maior capacidade dos estudantes em lidar com os sintomas de dor, constipação, náuseas e vômitos, especialmente nos alunos do último ano da graduação, traduzindo a influência da vivência prática do internato nesse resultado^{8,10,13}. Percebe-se, em contrapartida, importante fragilidade no que se refere à administração de opioides^{10,11}. É interessante observar que o Brasil é um dos países com menor taxa de prescrição de opioides da América Latina e que essa dificuldade se apresenta já na graduação, sendo, possivelmente, também o local mais adequado para a realização de intervenções na direção de uma maior capacitação. Os menores índices de acerto sobre conhecimentos específicos, de forma geral, foram encontrados no manejo da dispneia terminal e do delirium¹³, sintomas mais complexos, que podem não ser vivenciados tão frequentemente durante o internato médico, justificando essa falta de habilidade.

A maior fragilidade encontrada entre os estudantes abordados nos estudos foi em relação à comunicação de más notícias e às decisões de limitar medidas terapêuticas, mudando o foco da abordagem curativa para priorizar o conforto do paciente. Essa dificuldade é associada à tecnicidade da graduação em medicina, focada em tratamentos direcionados para a cura de doenças, de forma a prejudicar a aquisição de competências de caráter mais subjetivo, importantes na humanização do cuidado^{13,15}.

Reforçando o impacto positivo do ensino dessas temáticas, outro estudo mostrou que, mesmo sentindo-se despreparados para manejar um paciente em fim de vida, houve um maior nível de segurança em relação à postura e comunicação de más notícias em estudantes que tiveram o contato prévio com essa disciplina¹⁰. A valorização desse tema na matriz curricular, portanto, é válida e faz-se necessária, uma vez que a comunicação é reconhecida como uma habilidade passível de ser aprendida^{14,15}.

Alguns estudos abordaram também as limitações referidas pelos próprios estudantes para lidar com a terminalidade, associando o assunto com sensações de ansiedade, desconforto e impotência. Tais dificuldades foram apresentadas tanto na interação com o paciente em fim de vida, como com seus familiares¹³. A explicação para essa dificuldade também se encontra no atual modelo de ensino tecnicista, em que a morte deixa de ser um processo natural, esperado com o envelhecimento e com a evolução de algumas doenças, para tornar-se um “fracasso” do cuidador^{12,16}. Aliar o ensinamento teórico de CP com a vivência do internato foi capaz de reduzir os sintomas de ansiedade e medo da morte e melhor desempenho na comunicação de más notícias

em estudantes de medicina em Bragança (São Paulo)¹⁷.

Corroborando com esses resultados, um outro estudo avaliou a percepção de estudantes que haviam cursado a disciplina de CP, de forma estruturada, sistematizada e com carga horária adequada. Os autores relatam significativas transformações e desenvolvimento pessoal, incluindo a aquisição de competências emocionais e aumento na segurança e confiança para lidar com o indivíduo em cuidados paliativos, além da superação de preconceitos e equívocos frequentemente associados ao tema¹⁴.

A exposição ao tema de forma estruturada, no entanto, não se configura unicamente como fator determinante para uma formação adequada em CP, uma vez que, mesmo entre estudantes que referiam ter recebido informações durante o curso, o ensino não foi considerado como suficiente⁹. Esses resultados mostram que a sistematização dos CP como disciplina produz um impacto positivo sobre os estudantes, importante para a construção de um olhar mais humanizado e de condutas mais individualizadas e assertivas, porém, mostram também a existência de outras variáveis que influenciam na qualidade desse ensino.

Desafios no ensino de CP

Além da grade curricular não padronizada na maioria das escolas médicas do Brasil, há uma carência de docentes especializados ou adequadamente capacitados que estejam disponíveis para a transmissão adequada dos conhecimentos em CP^{7,8,18}. É necessário que o docente seja capaz de suscitar debates e reflexões acerca da terminalidade e dos limites da intervenção médica, de forma sensível e natural¹⁶.

O estudo de Castro⁷ reitera que não só a baixa capacitação dos docentes acerca do tema interfere na sua implementação, como também as extensas cargas horárias do curso. Para esse desafio, é sugerida a reorganização dos conteúdos distribuídos ao longo da graduação, retirando, por exemplo, a repetição exaustiva de algumas temáticas, de forma a adequar o ensino de CP dentro do currículo¹⁸.

Um outro fator importante a ser pontuado diz respeito à modalidade do ensino. No decorrer da pandemia do COVID-19, um estudo foi realizado para avaliar o proficiência da disciplina de CP a partir de aulas integralmente remotas, através de plataformas online. Apesar da evolução significativa dos estudantes em conhecimentos objetivos, validando a importância da disciplina, não houve a aquisição de conhecimentos suficientes em comunicação e trabalho em equipe. Os autores propõem atividades práticas como meio de resolução, por se tratarem de competências essencialmente dependentes da interação do estudante com outros – sejam pacientes, familiares ou equipe interprofissional¹⁹. O trabalho em equipe é enfatizado como uma competência essencial em CP, devido ao seu caráter multidisciplinar, podendo ser abordado também no campo prático a partir do aprendizado com diversos profissionais da área da saúde¹⁸.

Os desafios descritos, corroborados pelas perspectivas dos estudantes de diversas escolas médicas, mostram a complexidade do ensino de cuidados paliativos no Brasil. A homologação da resolução que torna obrigatória a disciplina de CP na graduação⁶ é um importante passo em direção a superação desses desafios, visto que a sistematização e estruturação do ensino desse tema se mostrou eficaz em diversos estudos.

CONCLUSÃO

O crescimento de doenças crônicas e irreversíveis, elegíveis aos cuidados paliativos, torna cada vez mais urgente a transição do modelo de cuidado tecnicista, centrado na doença, para um modelo humanizado, no qual a integralidade e a individualidade tornam-se prioridades no atendimento dessa população. O ensino dos CP no Brasil é precário, apesar de ter a sua importância reconhecida, e fica claro que as escolas médicas do país ainda enfrentam desafios estruturais complexos: falta de profissionais capacitados para a condução desses ensinamentos, escassez de recursos e de ambientes práticos para o aprendizado e, até mesmo, esbarrando em preconceitos que atrasam esse desenvolvimento.

Observa-se um ritmo lento, porém crescente, em direção à disseminação de informações sobre cuidados paliativos e espera-se que, com a inclusão do tema nas Diretrizes Nacionais Curriculares, esse avanço torne-se mais rápido e eficaz. É imperativo que estudos como esse sejam reproduzidos para a análise da eficiência da inclusão da disciplina, agora, em todas as escolas médicas do país, a fim de qualificar cada vez mais o ensino. Afinal, através da educação, é possível pensar na democratização do acesso aos cuidados paliativos e em uma medicina mais humanizada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse na produção deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274559/9789241514477-eng.pdf?ua=1>
2. Pastrana T, De Lima L, Sánchez-Cárdenas M, Van Steijn D, Garralda E, Pons JJ, et al. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica 2020 (2ª ed.). Houston: IAHPHC Press. 2021. Disponível em: <https://cuidadospaliativos.org/uploads/2021/8/Atlas%20de%20Cuidados%20Paliativos%20en%20Latinoamerica%202020.pdf>
3. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº1.973, de 14 de julho de 2011. Dispõe sobre a nova redação do Anexo II da Resolução CFM Nº 1.845/08, que celebra o convênio de reconhecimento de especialidades médicas firmado entre o Conselho Federal de Medicina (CFM), a Associação Médica Brasileira (AMB) e a Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM). Diário Oficial da União. Ago 2011. 146 Seção 1: 144.
4. Academia Nacional de Cuidados Paliativos. ANCP e Cuidados Paliativos No Brasil. [Internet] Disponível em: <https://paliativo.org.br/cuidados-paliativos/cuidados-paliativos-no-brasil>
5. Felix Z, Fátima S, Da Costa G, Pereira A, Alves M, Garrido De Andrade C, et al. Eutanásia, distanásia e ortotanásia: revisão integrativa da literatura. Ciência & Saúde Coletiva, 2013. 18(9): 2733-2746.
6. Conselho Nacional de Educação. Resolução CNE/CES nº 3, de 3 de novembro de 2022. Altera os Arts. 6º, 12 e 23 da Resolução CNE/CES nº 3/2014, que institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Diário Oficial da União. Nov 2022. 210

Seção 1: 38.

7. Castro AA, Taquette SR, Marques NI. Cuidados paliativos: inserção do ensino nas escolas médicas do Brasil. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2021. 45 (2): e056. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.2-20200162>
8. Mendes PB, Pereira AA, Barros IC. Bioética e cuidados paliativos na graduação médica: proposta curricular. *Rev. bioét.* 2021; 29 (3): 534-46. <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422021293489>
9. Costa NS, Fonseca NM, Santos IA, Paulino GM, Carvalho JO, Vieira ADFP. Cuidados paliativos: conhecimento dos formandos de Medicina de uma instituição de ensino superior de Goiás. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2021. 45 (4) : e208. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.4-20210298>
10. Vasconcelos MCC, et al. Avaliação do conhecimento sobre cuidados paliativos entre acadêmicos de medicina. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2021; 19(2):82-8.
11. Orth LC, Haragushiku EY, Freitas ICS, Hintz MC, Marcon CEM, Teixeira JF. Conhecimento do Acadêmico de Medicina sobre Cuidados Paliativos. *Revista Brasileira De Educação Médica*. 2019. 43 (1 Supl. 1): 286-295. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v43suplemento1-20190039>
12. Brito PCC, Sobreiro IM, Von Atzingen DANC, Da Silva JV, Mendonça ARA. Reflexões sobre a Terminalidade da Vida com Acadêmicos de Medicina. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2020. 44 (1) : e034. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190213>.
13. Correia DS, Bezerra MES, De Lucena TS, De Farias MSJA, Freitas DA, Riscado JLS. Cuidados Paliativos: Importância do Tema para Discentes de Graduação em Medicina. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2018. 42 (3): 78-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v42n3RB20170105.r1>
14. Castro AA, Taquette SR, Pereira CAR, Marques NI. Cuidados paliativos na formação médica: percepção dos estudantes. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2022. 46 (1) : e023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v46.1-20210310>
15. Souza NCR, De Oliveira JYML, Campanholo LO, Fernandes VLS. Conhecimento dos acadêmicos de Medicina e médicos sobre cuidados paliativos: aplicação do questionário BPW. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2022. 46 (4): e146. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v46.4-20220084>
16. Correia DS, Taveira MGMM, Marques AMVFA, Chagas RRS, Castro CF, Cavalcanti SL. Percepção e Vivência da Morte de Estudante de Medicina durante a Graduação. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2020. 44 (1): e013. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.1-20190200>
17. Malta R, Rodrigues B, Priolli DG. Paradigma na Formação Médica: Atitudes e Conhecimentos de Acadêmicos sobre Morte e Cuidados Paliativos. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2018. 42 (2): 34-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v42n2RB20170011>
18. Caldas GHO, Moreira SNT, Vilar MJ. Cuidados paliativos: Uma proposta para o ensino da graduação em Medicina. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, 2018; 21(3): 269-280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562018021.180008>
19. Kanashiro ACS, Grandini RICH, Guirro UBP. Cuidados paliativos e o ensino médico mediado por tecnologias: avaliação da aquisição de competências. *Revista Brasileira De Educação Médica*, 2021. 45 (4): e199. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.4-20210254>

SAÚDE MENTAL EM TEMPOS DE PANDEMIA: REFLEXÕES DURANTE A FORMAÇÃO MÉDICA

MENTAL HEALTH IN PANDEMIC TIMES: REFLECTIONS DURING MEDICAL TRAINING

Jade V. Valadares¹, Danilo Benitez²; Carlos P. Nunes²

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 covid 19 provocou grande assombro desde seu surgimento e em pouco tempo já era declarado pela OMS como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e posteriormente uma pandemia e logo 210 países atestaram contaminação. Desde o princípio ele trouxe repercussões na vida da população, inclusive na saúde mental. **Objetivo:** Entender as repercussões da pandemia de Covid 19 para a saúde mental. **Métodos:** A pesquisa trata-se de uma revisão integrativa com a seguinte questão norteadora: “Quais foram os impactos em destaque para a saúde mental relacionados à pandemia Covid 19?”. **Resultados:** 250 publicações foram encontradas nas bases de dados seguindo os critérios, os estudos escolhidos foram lidos na íntegra para a análise e seleção final dos artigos, na qual permaneceram 15 artigos. Deles emergiram duas categorias, a saber: implicações para a saúde mental no momento pré-crise, crise, intra crise e pós-crise cabíveis à pandemia Covid 19; e repercussões para a práxis na formação médica e em saúde. **Discussão:** A COVID-19 atingiu as pessoas em diferentes perspectivas de complexidade. Nesse período muitos foram os sentimentos aflorados na população, com ênfase aos otimismo irrealistas e as emoções negativas, desses sentimentos soma-se sintomas somáticos, como por exemplo: insônia, ansiedade, ruminação, diminuição da concentração, mau humor e perda de energia, extremamente articulados à saúde mental. **Conclusão:** O impacto da pandemia foi extenso na saúde mental em grande parte das pessoas e, nesse cenário, os profissionais de saúde são essenciais no acolhimento de pacientes com sequelas psicológicas.

Descritores: COVID 19, Pandemia, Saúde Mental

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has caused great astonishment since it's inception and in a short time it was already declared by the WHO as a Public Health Emergency of International Concern and later a pandemic and soon 210 countries attested to contamination. From the beginning, it had repercussions on the lives of the population, including mental health. **Objective:** To understand the repercussions of the COVID-19 pandemic for mental health. **Methods:** The research is an integrative review with the following issue: “What were the highlighted impacts on mental health related to the COVID-19 pandemic?”. **Results:** 250 publications were found in the databases

following the criteria, the chosen studies were fully read for the analysis and final selection of articles, in which 15 articles remained. Two categories emerged from them, namely: implications for mental health in the pre-crisis, crisis, intra-crisis and post-crisis times related to the COVID-19 pandemic; and repercussions for praxis in medical and health education. **Discussion:** COVID-19 reached people in different perspectives of complexity. During this period, many feelings surfaced in the population, with emphasis on unrealistic optimism and negative emotions, these feelings add to somatic symptoms, such as: insomnia, anxiety, rumination, decreased concentration, bad mood and loss of energy, extremely linked to mental health. **Conclusion:** The impact of the pandemic was extensive on mental health in most people and, in this scenario, health professionals are essential in welcoming patients with psychological sequelae.

Keywords: COVID 19, Pandemic, Mental Health

INTRODUÇÃO

Em 3 de fevereiro de 2020, inusitadamente, o mundo acompanhou de forma impactada a notícia *sui generis* sobre a edificação do Hospital *Huoshensha*, na cidade de *Whuan*. Capital da província de *Hubei*, a cidade foi o epicentro de uma pneumonia de motivação desconhecida, intitulada, naquele momento agitado, de COVID-19. Hospital construído em área aproximada de 25.000m², contemplou 1.000 leitos com uma equipe médica de aproximadamente 1.400 pessoas. O assombro provocado por esses números foi reforçado pelo fato de que tal estrutura havia começado a ser erguida há dez dias, período recorde, até então não visto desta forma no cenário mundial. Imagens alcançaram todo o mundo, mostrando dezenas de caminhões, guindastes e retroescavadeiras, bem como inúmeros operários em um ritmo agitado de atividade ¹.

Estimada por muitos como a “*primeira Praga do século XXI*” ². O surgimento da COVID-19, desde a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-3) em 2002 e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-Côv.) em 2012, baliza a terceira epidemia em grande monta de coronavírus no mundo durante o século XXI ³. Já em meados de janeiro de 2020, a COVID-19 havia rompido as fronteiras da China e os primeiros casos foram reportados na Tailândia, Japão e Korea ⁴. Fronteiras de países vizinhos à China começaram a ser fechadas, com controle de viajantes procedentes do país, quarentenas de passageiros e de navios inteiros. Assim, a COVID-19, doença causada pelo coronavírus denominado SARS-CoV-2, foi identificada pela primeira vez na China, em dezembro de 2019. Já em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a epidemia da COVID-19 constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), bem como em 11 de março de 2020, uma pandemia⁵.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) agiu a partir da detecção dos rumores sobre a doença. Logo, em 22 de janeiro, foi ativado o Centro de Operações de Emergência (COE) do Ministério da Saúde, a época, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/ MS). Isto para o planejamento e a organização das inúmeras ações e atividades com os agentes participantes, envolvendo o monitoramento da situação epidemiológica. Em 3 de fevereiro de 2020, a infecção

humana pelo novo coronavírus foi declarada uma *Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional* (ESPIN)⁶.

Historiando, é importante salientar que, o Ministério da Saúde confirmou a primeira morte pela doença no Brasil 15 dias após. Ou seja, era 12 de março, São Paulo, quando se registrou o primeiro óbito por Covid-19. Tratava-se de uma mulher de 57 anos. Essa pessoa internada na véspera em um hospital municipal público. A morte foi confirmada através de exames de laboratório. Também, na família da vítima, outras quatro pessoas morreram. As notícias de 31 de dezembro de 2019 ecoaram no Brasil, a partir da província de *Hubei, Wuhan*, na China, como já foi mencionado. De lá vinham relatos constantes de casos de pneumonia grave. Não obstante, foram esses os casos via de motor de identificação do novo coronavírus⁷.

Sobre a questão conceitual, pandemia marca uma tendência epidemiológica. Adverte que muitos surtos estão ocorrendo ao mesmo tempo e alastrados por diferentes partes. Cada um dos surtos pode ter magnitudes, características e configurações de agravo diferentes e faz relação com as condições socioeconômicas, culturais, ambientais, coletivas ou mesmo individuais de uma população. A pandemia pode então, inclusive, ser evento em escala global, como foi o caso. Passaram-se meses para que, mediante a confusão contextual, no início de 2020, mais de 210 países e territórios atestassem contaminações com o novo coronavírus, casos da doença e, mais alarmantemente, as mortes. Por conseguinte, na pandemia é admissível situar padrões, identificar patógeno, atentar para a mecânica biológica e os mecanismos de transmissibilidade⁸.

Considerando os múltiplos fatores epidemiológicos resultantes da pandemia e a pressão midiática gerada pelas diversas e alargadas informações da crise, por vezes conflitantes, causada pela Covid-19, houve expressivo aumento no anseio do próprio modo de viver, com amplo receio à morte, no período da pandemia, que segue, agora, no período intra pandemia, ainda que mais controlado com o advento da vacina, com muitos impactos à vida, sobretudo, no tocante à saúde mental. De tal modo, esse estudo tem como:

JUSTIFICATIVA

Devido ao fato de ser um vírus novo que em 2 anos de circulação contaminou mais de 536 milhões e já possui pelo menos 4 variantes de interesse clínico associados ao aumento de número de novos casos pelo mundo, mesmo que atualmente a população mundial possua uma grande parcela de vacinados, faz-se necessário entender melhor as consequências psicológicas da pandemia de coronavírus 2019 uma vez que para além das repercussões fisiológicas do vírus nos pacientes ela provocou diversas doenças mentais na população devido às intensas mudanças que promoveu no estilo de vida da população.

OBJETIVO

Objetivo primário: Compreender os impactos para a saúde mental relacionados à pandemia Covid 19.

Objetivos secundários: Realizar revisão integrativa com foco em publicações que

associem a saúde mental à covid 19; Discutir os achados à luz da formação e da práxis médica no sentido do cuidado humano.

MÉTODO

A pesquisa em tela trata-se de estudo do tipo qualitativo, explicativo, realizado através da revisão, utilizando o fluxograma prisma.

Mais do que em qualquer outra modalidade de produção, o pesquisador tem uma posição distinta, já que pode explorar a subjetividade. Neste sentido, a primeira etapa é primordial para direcionar a construção de uma revisão integrativa⁹. Portanto, foi considerada a seguinte questão norteadora para condução da referida pesquisa: *quais foram os impactos em destaque para a saúde mental relacionados à pandemia Covid 19?*

Foram constituídos os consequentes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Pandemia, Covid 19 e Saúde Mental. Os descritores citados foram aplicados para todas as bases de dados igualmente. Isso, utilizando os operadores booleanos *and*, a partir das palavras em inglês: *Pandemic, Covid 19 and Mental Health*. As fontes de informação estabelecidas foram: *Virtual Health Library (BVS)*, *SciVerse (SCOPUS)*, *Web of Science* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*.

O critério para a seleção dos artigos acompanhou, preferencialmente, os escritos em: português, inglês e espanhol. Todos disponíveis em texto completo, que retratavam a temática definida, com recorte temporal a partir de 2020 (à luz do histórico da pandemia). Como critérios de exclusão, foram suprimidos os artigos repetidos, publicações que não se adequaram à questão de pesquisa e nem aos critérios estabelecidos na metodologia. A busca de dados foi realizada, de forma mais adensada, no mês de novembro de 2022.

RESULTADOS

Identificaram-se 250 publicações encontradas nas bases de dados seguindo os critérios de busca, 204 na WEB OF SCIENCE, 18 na BVS, 04 na MEDLINE e 10 na SCOPUS. A pré-seleção de artigos foi realizada a partir da leitura preliminar de títulos, resumos e palavras chaves onde foram selecionados a priori 20 estudos, sendo 11 na WEB OF SCIENCE, 06 na BVS, 02 na MEDLINE, e 1 na base de dados SCOPUS. Os estudos escolhidos foram lidos na íntegra para a análise e seleção final dos artigos, na qual permaneceram 15 artigos, 11 na WEB OF SCIENCE e 04 na BVS. Destes, foram excluídos estudos que apresentaram duplicidade ou por não atenderem ao tema de estudo, compondo assim, uma amostra final de 9 artigos.

Os estudos escolhidos foram apontados particularmente em uma matriz de coleta de dados, que abrangeu: título, ano de publicação, base de dados, país de origem e tipo de abordagem metodológica e referências. Tem-se que a partir da análise sobre a publicação nacional e internacional envolvendo a temática da pesquisa, verificou-se que durante o período estudado foi considerável o número de publicações de cunho mais geral relacionados à pandemia Covid 19, sendo a maioria do tipo quantitativo inicialmente, considerando o recorte temporal dotado, com um alargamento

gradativo, para os estudos do tipo qualitativo.

De certo, o mundo se debruçou em pesquisar o tema, com destaque para os assuntos: histórico, causa, sintomas, medidas de controle, terapêuticas e repercussões para a vida das pessoas, dentre outros. A questão relacionada à saúde mental foi aparecendo com mais magnitude a partir de 2021, e é possível constatar que tem sido temática de preocupação mundial ainda após o advento da vacina.

A partir da leitura do *corpus* dos artigos e análise de seus resultados (à luz do que foi apreendido de cada um deles), com uma amostra final de 09 (número de artigos incluídos), emergiram duas categorias, a saber: *implicações para a saúde mental no momento pré-crise, crise, intra crise e pós-crise cabíveis à pandemia Covid 19; e repercussões para a práxis na formação médica e em saúde.*

Cabe o destaque que, à luz dos artigos encontrados, incluídos a partir da elegibilidade, fontes primárias documentais foram acessadas para tornar exequível a compreensão aprofundada e coerente da situação haja vista a magnitude do tema considerando os estudos selecionados.

DISCUSSÃO

Implicações para a saúde mental no momento pré-crise, crise, intra crise e pós-crise cabíveis à pandemia covid 19

Historicamente a apreensão com a saúde mental da população se energiza fortemente durante grave crise social. De certo, a pandemia COVID-19 pode ser delineada como uma dessas crises abruptas e de cunho generalizável, já que se caracteriza como um agravo de grande monta para a saúde pública nacional e internacional em que pese as últimas décadas, chegando praticamente em todo o planeta de maneira a mudar fundamentalmente a vida das pessoas ¹⁰.

Cabe enfatizar que foi situação que ocasionou perturbações psicológicas e sociais, dentre outras, inclusive, que afetaram e ainda afetam a capacidade de enfrentamento de toda a sociedade em variados graus de veemência e profundidade ¹¹. A COVID-19 atingiu as pessoas em diferentes perspectivas de complexidade, sendo os casos mais graves acometidos de uma insuficiência respiratória aguda que exigiu/ exige cuidados hospitalares intensivos, incluindo o uso de ventilação mecânica ¹².

Na terceira semana de abril de 2020, o Brasil havia extrapolado trinta mil casos confirmados, com mais de 1.500 mortes e taxa de mortalidade em torno de 5,5%, assustando muito toda a população. Era o período inicial de crise com altivo grau de subnotificação, principalmente pela baixa quantidade de testes realizados na população, uma vez que havia a busca pela reestruturação do sistema de saúde para suportar o impacto do agravo coletivo ¹³. Ressalta-se que, na ocasião, e até hoje, nem mesmo a China rejeita a possibilidade de ondas de infecções, seja devido ao relaxamento com os cuidados, seja pela possibilidade de novo contágio, ou ainda, pela evolução do próprio vírus causal ¹⁴.

O planejamento foi muito importante na fase pré-crise. Envolveu o ajuizamento de riscos, que ora, atualmente, precisa ser atualizado regularmente, baseando-se na consulta contínua no

tocante às orientações técnicas ministradas pela OMS sobre a COVID-19. Ainda, envolveu a disposição dos recursos financeiros e dos insumos para a implantação de medidas voltadas ao controle da transmissão do vírus, dentre elas, o distanciamento social¹⁰. No curso de uma pandemia, é importante incrementar os mecanismos de sensibilização da população sobre a patologia, embora sejam muitas as dificuldades de comunicação, com a intenção de mitigar a ansiedade social, bem como motivar alterações comportamentais que poderão ajudar no controle da doença¹¹.

Corroborando com a discussão, durante a COVID-19 muitos foram os sentimentos aflorados na população, com ênfase aos otimismoes irrealistas e as emoções negativas, que desencadearam consequências em torno da pandemia, presente até os dias atuais¹⁵. A crença de que tudo daria certo, sem levar em consideração as medidas de controle dos agentes implicados, assim como as emoções negativas, a saber, tristeza, angústia e medo, exacerbaram antevisões distorcidas sobre a saúde. Em alguns casos e países, com destaque para o Brasil, houve a percepção errada para muitos de menor risco de contaminação, repercutindo na adoção de comportamentos indesejáveis, como a não adoção do distanciamento social, ou ainda, inversamente, em termos de ação da população, apreensões exageradas com a ameaça, com o amontoamento de materiais de higiene e equipamentos de proteção, acarretando carência para os profissionais da saúde¹⁶.

No que diz respeito às consequências para a saúde mental, haja vista o período pré-crise da COVID-19, tem-se que o tempo da quarentena e/ou distanciamento social, ainda quando o vírus não tinha atingido patamares altos em muitos países, trouxeram preocupações e impactos emocionais importantes. Isso, também, correlacionando as iniquidades de renda e de espaço, dentre outros indicadores, que majoraram substancialmente a ocorrência de sintomas depressivos¹⁷. Neste caminho, os sintomas depressivos foram somados a outros agravos, causando um ciclo vicioso negativo a saúde integral¹⁸.

O momento intracrise, marcado pela fase aguda, é o período que o problema de saúde se abriga, destacando a gravidade e a vulnerabilidade no tocante ao adoecimento. Além disso, ocorre o reconhecimento do risco de contágio. Portanto, visualiza-se a alta quantidade e a simultaneidade dos casos suspeitos, ainda, daqueles confirmados, situação que sobrecarrega e, na história recente, sobrecarregou o sistema de saúde, chegando ao esgotamento da assistência e agravando o cenário da pandemia¹⁹.

Com a aceleração desenfreada do contágio, as internações e os óbitos pela COVID-19 foram frequentes, com envergadura cumulativa alta e em prazo muito curto, desde o início da apresentação dos sintomas até o agravamento do quadro. Fenômeno que provocou intensas repercussões no social e teve potencial de impactar abruptamente a saúde mental das pessoas²⁰. Muitos familiares em todo o mundo não velaram e nem enterraram os seus parentes acometidos pelo vírus. Não poderia deixar de ser registrado, situação avassaladora para o emocional, que ainda precisavam lidar com o luto em si.

São expressões durante a vivência com Covid 19 de tédio, solidão e raiva, que envolve também os familiares próximos, com situações cabíveis ao estresse pós-traumático²¹. Soma-se sintomas somáticos, como por exemplo: insônia, ansiedade, ruminação, diminuição da concentração, mau humor e perda de energia, extremamente articulados à saúde mental²². Igualmente, houve o

aguçamento das preocupações consigo e com os outros durante a epidemia no sentido mesmo da sobrevivência, com a elevação da carga emocional, física e de papéis sociais, promovendo o desencadeamento, agravamento ou recidiva de transtornos mentais ou doenças físicas ²³.

Considerando o decaimento do número de novos casos e a arrefecimento da transmissão comunitária, as medidas de distanciamento social foram reduzidas e o surto de contaminação ficou um pouco mais sob controle, substancialmente, com o advento das vacinas. Logo, as pessoas puderam retomar as suas vidas, ainda que com muitos temores. Ainda assim, sem embargo a progressiva retomada da rotina diária, uma série de consequências são percebidas.

De tal modo, em estudos averiguou-se que, dentre 1.210 participantes, 53,0% apresentaram sequelas psicológicas moderadas ou severas, incluindo sintomas depressivos (16,5%), ansiedade (28,8%) e estresse de moderado a grave (8,1%) ²⁴. Os maiores impactos no sexo feminino, estudantes e pessoas com algum sintoma relacionado à COVID-19. Distinto estudo no pós-crise, efetivado com aproximadamente 52 mil chineses, apresentou que mulheres, pessoas com mais de sessenta anos, com maior nível educacional e migrantes constituíram as pessoas mais vulneráveis ao estresse, ansiedade, depressão, fobias específicas, evitação, comportamento compulsivo, sintomas físicos e prejuízos no funcionamento social ²⁵.

Repercussões para a práxis na formação médica e em saúde

Parte dos esforços das autoridades de saúde pública e dos veículos de comunicação durante as epidemias envolveram a busca na compreensão dos múltiplos efeitos físicos e biológicos da doença, destacando pouca, ou nenhuma, ênfase às situações cabíveis à saúde mental ²⁶. Por conseguinte, não é possível minimizar as múltiplas repercussões psicológicas que o panorama geral da pandemia causou, e ainda causa, sobre os indivíduos, também, grupos com características de vulnerabilidade específicas e a sociedade como um todo, já que o impacto na saúde mental é fator limitante para que o próprio país suplante uma crise como a da COVID-19 ²⁷.

É necessário afiançar à população uma assistência adequada em saúde mental, contemplando ações voltadas à redução do sofrimento mental ²⁷. Do mesmo modo, objetivando diminuir os danos psicológicos causados pela epidemia e promover estabilidade social, a China divulgou uma diretriz que constituiu níveis de atenção psicológica para o enfrentamento da COVID-19. As indicações foram ajuntadas em quatro níveis de populações-alvo ²⁸.

- O nível 1 - abarca pacientes hospitalizados com infecção admitida ou condição física grave para a COVID-19, profissionais de saúde de primeira linha e equipe administrativa.
- O nível 2 - acena para as pessoas em isolamento por terem alguma proximidade com indivíduos admitidos para a doença, além daqueles em quarentena por terem tido contato com pessoas suspeitas de infecção.
- Nível 3 - estão os indivíduos que tiveram contato próximo com os níveis 1 ou 2, isto é, familiares, colegas, amigos e equipes de resgate.
- O nível 4 - é formado pela população em geral que não está nem na linha de frente e nem em medidas de isolamento ou quarentena; com a recomendação do distanciamento social.

O nível 1 tem prioridade já que permanecem os mais vulneráveis ao risco de adoecimento físico e mental. Para além do tratamento medicamentoso, os cuidados preconizados estão focados

no apoio psicológico, com avaliação admissível para condutas auto lesivas e risco de suicídio. Contribuição das informações quanto à importância do isolamento e quanto ao encorajamento da confiança dos pacientes para a recuperação. Sugere-se capacitações aos profissionais da saúde e entrevistas preventivas focadas na gestão do estresse, regulação das emoções e encorajamento no sentido da ajuda psicológica, caso se faça necessária.

O cuidado do nível 2 volta-se às pessoas que se encontram em isolamento ou quarentena. A intervenção realizada pelos profissionais da saúde mental precisa ser precoce, mirando a redução da angústia, da tensão e do estresse relativos ao real ou potencial adoecimento, estimulando aderência às medidas de proteção indispensáveis para si e contra a proliferação do vírus.

No nível 3, realça a observância de comportamentos de inquietação, ansiedade durante a espera e dificuldades para sustentar as regras de distanciamento social. Deve ser incentivada a utilização de serviços de atendimento online para a redução de sintomas psicológicos.

No nível 4, a intervenção é enfocada na divulgação de informações críveis baseadas em evidências, bem como no esclarecimento sobre a saúde mental, disponibilizando acesso à rede de atenção básica, psicológica e psicossocial. Da mesma forma, reforçando que métodos de enfrentamento não saudáveis sejam evitados, a saber: consumo de álcool, tabaco e outras drogas.

CONCLUSÃO

O impacto que a covid 19 causou vai muito além das consequências da doença em si, a pandemia trouxe diversos conflitos coletivos e individuais consigo que puderam ser percebidos muito claramente na saúde mental da população, seja pelo aumento das dificuldades que grupos mais vulneráveis socialmente foram submetidos, seja pela angústia gerada pelo isolamento e medo da morte que em maior ou menor grau atingiu grande parte das pessoas.

Indivíduos que apresentam sofrimento mental gerado pela crise de saúde gerada pelo vírus devem ser reconhecidos e receber tratamento psicológico adequado que deve ser estabelecido pela atitude objetiva e fundamentada dos profissionais de saúde para contemplar as diferentes fases da epidemia.

No contexto médico, é fundamental um olhar voltado às repercussões na saúde mental dos pacientes e de seus familiares, e não apenas uma abordagem biologicista focada apenas na doença em evidência.

REFERÊNCIAS

1. Coronavírus: em imagens, a construção de hospital na China em 10 dias [Internet]. BBC News Brasil. 2020 [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51354870>
2. McMichael T. Twenty-First Century Plague. The Story of SARS. *Social History of Medicine*. 2005 Dec 1;18(3):495–6.
3. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.

- Military Medical Research [Internet]. 2020 Mar 13;7(1). Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
4. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 29;; PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
 5. O impacto da Covid-19 na Agenda 2030 e o futuro pós-pandemia [Internet]. *A Economia B*. 2020. Available from: <https://www.aeconomiab.com/impacto-pandemia-covid-19-agenda-2030/>
 6. World Health Organization. Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
 7. Primeira morte por covid-19 no Brasil aconteceu em 12 de março [Internet]. Agência Brasil. 2020 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-06/primeira-morte-por-covid-19-no-brasil-aconteceu-em-12-de-marco?amp>
 8. Matta GC, Rego S, Souto EP, Segata J, organizadores. Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia [Internet]. Série Informação para ação na Covid-19 | Fiocruz; 2021 [citado 2 de dezembro de 2022]. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/r3hc2>
 9. González FE. Reflexões sobre alguns conceitos da pesquisa qualitativa. *Revista Pesquisa Qualitativa* [Internet]. 2020 Janeiro [acesso 2022 Mar 30]. v. 8, n. 17, p. 155-183. Disponível em: <https://editora.sepq.org.br/rpq/article/view/322>
 10. World Health Organization. (2020a). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report - 78*. Geneva: Author . Retrieved from http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200407-sitrep-78-covid-19.pdf?sfvrsn=bc43e1b_2 » http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200407-sitrep-78-covid-19.pdf?sfvrsn=bc43e1b_2
 11. World Health Organization. (2020b). *Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19)* Geneva: Author . Retrieved from <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> » <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
 12. Centers for Disease Control and Prevention. (2020a). *Social distancing, quarantine, and isolation: keep your distance to slow the spread* Atlanta: Author. Retrieved from <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html> » <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>
 13. Ministério da Saúde (Brasil). (2020a). *Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo Coronavírus 2019-nCoV: centro de operações de emergências em*

- saúde pública (COE-nCoV)* Brasília: Autor. Recuperado de <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/07/plano-contingencia-coronavirus-preliminar.pdf>
» <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/07/plano-contingencia-coronavirus-preliminar.pdf>
14. Communication on COVID-19 to community: measures to prevent a second wave of epidemic. *OSF Preprints* Version 3. <https://doi.org/10.31219/osf.io/ea9jm>
» <https://doi.org/10.31219/osf.io/ea9jm> HYPERLINK <<https://doi.org/10.31219/osf.io/ea9jm>>[g/10.31219/osf.io/ea9jm](https://doi.org/10.31219/osf.io/ea9jm)
 15. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *SSRN Electronic Journal*. 2020;395(10227):912–20.
 16. Are people excessively pessimistic about the risk of coronavirus infection? *PsyArXiv Preprints* <https://doi.org/10.31234/osf.io/364qj>
» <https://doi.org/10.31234/osf.io/364qj>
 17. Pancani L, Marinucci M, Aureli N, Riva P. Forced Social Isolation and Mental Health: A Study on 1,006 Italians Under COVID-19 Lockdown. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2021 May 21;12. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.663799/full?utm_source=Email_to_authors&utm_medium=Email&utm_content=T1_11.5e1_author&utm_campaign=Email_publication&field=&journalName=Frontiers_in_Psychology&id=663799
 18. Lung FW, Lu YC, Chang YY, Shu BC. Mental Symptoms in Different Health Professionals During the SARS Attack: A Follow-up Study. *Psychiatr Q*. 2009 Jun;80(2):107-16. doi: 10.1007/s11126-009-9095-5. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19247834
 19. Weissman GE, Crane-Droesch A, Chivers C, Luong T, Hanish A, Levy MZ, et al. Locally Informed Simulation to Predict Hospital Capacity Needs During the COVID-19 Pandemic. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Apr 7;
 20. Coronavirus Resource Center. (2020). *Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)* Baltimore: Johns Hopkins University. Retrieved from <http://coronavirus.jhu.edu/map.html>
» <http://coronavirus.jhu.edu/map.html> HYPERLINK <<http://coronavirus.jhu.edu/map.html>>[irus.jhu.edu/map.html](http://coronavirus.jhu.edu/map.html)
 21. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, Ng CH. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry*. 2020 Mar;7(3):228-229. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32032543; PMCID: PMC7128153.
 22. Park S-C, Park YC. Mental Health Care Measures in Response to the 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Korea. *Psychiatry Investigation* [Internet]. 2020 Feb 1;17(2):85–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/d/?term=Mental+Health+Care+Measures+in+Response+to+the+2019+Novel+Coronavirus+Outbreak+in+Korea>.
 23. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce it: Rapid Review of the Evidence. *The Lancet*. 2020 Feb 26;395(10227):912–20.

24. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020 Mar 6;17(5):1729. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/5/1729>
25. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *General Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar;33(2):e100213. Available from: <https://gpsych.bmj.com/content/33/2/e100213>
26. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2020 Mar 31;49(3):155–60.
27. Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the Covid-19 pandemic. *QJM: An International Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 30;113(5). Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/113/5/311/5813733?login=true>
28. National Health Commission of China (2020a). *Principles of the emergency psychological crisis interventions for the new coronavirus pneumonia* [in Chinese]. Retrieved from <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467> » <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467> HYPERLINK «<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467>»<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467>

O ETOMIDATO E SUA REPERCUSSÃO NO PÓS-CIRURGIA CARDÍACA

ETOMIDATE AND ITS REPERCUSSION IN THE POST-CARDIAC SURGERY

Gustavo S Câmara¹; Guilherme A de BC de Alencar²

¹Aluno do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. gus.salvaterra@gmail.com.

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

RESUMO

Introdução: O etomidato consiste em um derivado do imidazol, desta forma, apresenta semelhanças estruturais com os α -2 β -agonistas, promovendo vasoconstrição periférica. Por seu perfil hemodinâmico estável, torna-se preferencial seu uso em pacientes cuja a hipotensão é indesejável, como em cirurgias cardíacas. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é elucidar a eficácia do uso do etomidato como anestésico apropriado para pacientes de cirurgias cardíacas. **Métodos:** Foram consultadas, de outubro à dezembro de 2022, as plataformas Pubmed e Scielo, sendo encontrados artigos e diretrizes no idioma em português e inglês. Foram utilizados trabalhos publicados no ano de 1988 a 2019. **Resultados:** Apesar do uso de etomidato estar relacionado ao desenvolvimento de insuficiência adrenal temporária, não há evidências que relacionem a exposição ao etomidato a um risco aumentado de hipotensão grave, maior tempo de ventilação mecânica, maior tempo de internação ou mortalidade intra-hospitalar. **Conclusão:** Portanto, o etomidato deve permanecer uma opção para indução anestésica em pacientes de cirurgia cardíaca.

Descritores: “Etomidato”, “cirurgia cardíaca”, “procedimentos cirúrgicos cardiovasculares”, “cirurgia torácica” e “insuficiência adrenal”.

ABSTRACT

Introduction: Etomidate, which consists of an imidazole derivative, thus presenting structural similarities with α -2 β -agonists, promotes peripheral vasoconstriction. Due to its stable hemodynamic profile, its use is preferred in patients whose hypotension is undesirable, such as those submitted to cardiac surgeries. **Aims:** The aim of this study is to elucidate the effectiveness of the use of etomidate as an appropriate anesthetic for cardiac surgery patients. **Methods:** From October to December 2022, both Pubmed and Scielo platforms were consulted. The articles and guidelines were found in Portuguese and English and were published from 1988 to 2019. **Results:** Although the use of etomidate is related to the development of temporary adrenal insufficiency, there is no evidence linking exposure to etomidate to an increased risk of severe hypotension, longer duration of mechanical ventilation, greater length of stay nor in-hospital mortality. **Conclusions:** Therefore, etomidate should remain an option for anesthetic induction in cardiac surgery patients.

Keywords: “*etomidate*”, “*thoracic surgery*”, “*cardiovascular surgical procedures*”, “*adrenal insufficiency*”

INTRODUÇÃO

O etomidato consiste em um sedativo derivado do imidazol, e tem sido bastante utilizado para facilitar a intubação orotraqueal no centro cirúrgico. Isso deve-se ao fato desse fármaco apresentar perfil hemodinâmico estável, tornando preferível a sua escolha para pacientes onde a hipotensão é indesejável. Como derivado imidazólico, o etomidato possui semelhança estrutural com os α -2 β -agonistas, promovendo vasoconstrição periférica. Dessa forma, o etomidato tem sido a escolha quando se trata de uma cirurgia cardíaca, onde é fundamental manter os parâmetros hemodinâmicos do paciente estáveis. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Também, a escolha do etomidato é vista como uma opção confiável e que deve ser utilizada, desde quando os riscos e benefícios sejam avaliados, já que não foi comprovado que seu uso tenha atenuado a curva de mortalidade nestes procedimentos. E podemos compará-lo também ao uso de propofol, onde o uso de etomidato se mostra mais benéfico, visto que a indução anestésica por propofol ocasionou redução na Pressão Arterial Média (PAM) 34% maior que aqueles que receberam etomidato. ^(1,5)

Foi percebido em estudos de coorte, que a administração em dose única de etomidato está associada a um quadro de insuficiência adrenal relativa temporária, o que preocupou os anestesistas, levando muitos médicos a interromperem o uso de etomidato, até mesmo em cirurgias cardíacas de risco. Contudo, em estudos prospectivos realizados, não houve evidências de que o etomidato esteja associado a maior risco de complicações, como hipotensão grave, horas de ventilação mecânica mais longas, maior tempo de internação ou mortalidade hospitalar. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁶⁾

Com isso, pelo fato de o etomidato ter sido priorizado em pacientes de cirurgia cardíaca e naqueles com história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), esses pacientes podem apresentar maior risco de insuficiência adrenal temporária. No entanto, não há evidências que relacionem a exposição ao etomidato a um risco aumentado de mortalidade em pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico cardiovascular. ⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Diante das informações obtidas a partir de estudos realizados sobre o efeito do etomidato no pós-operatório de cirurgias cardíacas, o trabalho vigente visa confirmar a vantagem, especialmente nos parâmetros hemodinâmicos, do uso de etomidato em cirurgia cardiovascular, descartando que sua utilização possua risco aumentado para desfechos desfavoráveis quando comparado a outros sedativos.

OBJETIVOS

Primário:

Dissertar sobre a eficácia do uso do etomidato como anestésico apropriado para pacientes de cirurgias cardíacas.

Secundários:

Analisar que o uso de etomidato não aumenta o risco de desfechos desfavoráveis.

Descrever que o etomidato não foi associado a maiores complicações, quando comparado a outros sedativos.

Comparar o uso do etomidato com outras drogas, nos pacientes que foram submetidos a cirurgias cardíacas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado a partir das plataformas PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “etomidato”, “cirurgia cardíaca”, “procedimentos cirúrgicos cardiovasculares”, “cirurgia torácica” e “insuficiência adrenal” e seus respectivos correspondentes em inglês “etomidate”, “cardiovascular surgical procedures”, “thoracic surgery” e “adrenal insufficiency”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão consistem em artigos que se dispõem a propor a relação do etomidato com o equilíbrio hemodinâmico de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Os critérios de exclusão foram os que não abrangiam o tema escolhido ou se relacionassem exclusivamente com alguma patologia específica.

RESULTADOS

Num estudo realizado por Nocite et al., foram utilizados os valores médios da Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Venosa Central (PVC), Frequência Cardíaca e sua correlação à Pressão Arterial Sistólica. Como objeto de estudo, foram observados trinta pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com circulação extracorpórea (CEC). Estes autores concluíram que nenhum paciente submetido à indução anestésica por Etomidato sofreu alterações significativas nas medidas supracitadas e em eletrocardiograma (ECG) posterior, mesmo após extubação orotraqueal e incisão torácica, sugerindo que o uso de etomidato com fentanil seria boa opção para este perfil de paciente.⁽⁹⁾

Wagner et al., realizaram pesquisas retrospectivas de uma instituição, analisando os 3.294 pacientes que foram submetidos a cirurgias cardíacas entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2009. Desses, o etomidato foi utilizado em 3.127 pacientes. Neste estudo foi observado que não houve evidências que sugerissem que o uso de etomidato estivesse associado à hipotensão severa, maior tempo de ventilação mecânica e internação, ou mortalidade intra-hospitalar, considerando então o etomidato uma boa opção para indução anestésica em pacientes submetidos à cirurgias cardíacas.⁽¹⁾

Basciani e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado, para testar a hipótese de que a dose-única de etomidato aumentaria a necessidade do uso de vasopressores, aumentaria também tempo para extubação e o tempo de internação em CTI devido a disfunção do córtex adrenal. Para isso, foram analisados 130 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas. Foi observado maior incidência de insuficiência adrenal relativa no grupo que utilizou etomidato, quando comparado ao uso de propofol, porém o tempo para extubação, internação em CTI e mortalidade em 30 dias não foi diferente de outras medicações.⁽¹⁰⁾

Morel J et al., a respeito das consequências hemodinâmicas do uso de etomidato em cirurgias cardíacas eletivas, realizaram ensaio clínico randomizado, contando com a participação de 100 pacientes, tendo um grupo recebido etomidato, e outro, propofol. Foi observado que a necessidade intra e pós-operatória de fluidos e transfusões sanguíneas foi similar em ambos os grupos. Além disso, não houve diferença significativa na pressão arterial destes, tal como a necessidade de noradrenalina e sua retirada. Finalmente, os autores concluíram que o uso de etomidato inibe significativamente o eixo adrenal, devendo, então, utilizar esta medicação com cautela em pacientes de alto risco em cirurgias cardíacas.⁽⁷⁾

Hannam JA et al. realizaram um ensaio clínico randomizado para investigar o perfil hemodinâmico do etomidato comparado ao propofol em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Foram analisados 75 pacientes. Observou-se que o uso de propofol levou à redução em 34% da pressão arterial, sendo observado uma maior necessidade do uso de vasopressores quando utilizado este medicamento, concluindo então que o etomidato apresenta melhor perfil hemodinâmico neste contexto.⁽¹¹⁾

DISCUSSÃO

O etomidato consiste em hipnótico de curta ação administrado por via endovenosa, e, por apresentar melhor perfil hemodinâmico quando comparado a outras drogas sedativas, como o propofol, tem sido priorizado para pacientes com risco de instabilidade cardiovascular aguda.⁽⁵⁾
(10)(12)

Wagner CE et al. aponta que, em detrimento a outros sedativos, o uso de etomidato é estatisticamente significativo em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de emergência. Isso provavelmente ocorre porque os pacientes de emergência estão mais frequentemente em estados hemodinâmicos instáveis e a fixação pré-operatória não é esperada, exigindo, portanto, um início curto de anestesia para induzir uma sequência rápida. A maior taxa de procedimentos de emergência no grupo etomidato também pode ser responsável pelo ligeiro aumento da Creatinaquinase (CK) pré-operatória nesse grupo.

Assim, esse estudo mostra que as principais variáveis de resultados clínicos em pacientes com e sem indução anestésica facilitada por etomidato antes de cirurgia cardíaca de grande porte foram comparáveis e não mostraram diferenças estatisticamente significativas:⁽¹⁾⁽⁵⁾

Dados demográficos e pré-operatórios de nossa coorte mostram boa comparabilidade entre os dois grupos de estudo, sem diferenças estatísticas em idade, IMC, pontuações APACHE II, distribuição do estado ASA e resultados de exames de sangue pré-operatórios.⁽¹⁾

Em um estudo controlado randomizado (RCT) realizado em pacientes que apresentam Estenose Valvar Aórtica grave, o uso de etomidato apresentou 50% menos chances de causar hipotensão no momento da indução, do que o propofol; além da hipotensão mais branda, também houve menor necessidade de terapia de resgate, quando comparados os dois medicamentos. Foram observados também paciente submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), nesses casos, a estabilidade hemodinâmica foi melhor assegurada quando a indução foi realizada com o

etomidato do que com o sevoflurano. Já em outro RCT realizado, analisando cirurgias cardíacas, o etomidato não teve associação a maior necessidade de vasopressores ou a piores prognósticos. E, em outros dois estudos de coorte, onde foram observados mais de 6.000 enfermos cardíacos, uma única dose de etomidato não foi associada a hipotensão, piores desfechos ou aumento da mortalidade.⁽²⁾⁽¹⁰⁾

Em adição, Basciani RM et al. discorre acerca do assunto da seguinte forma:

Nosso estudo não encontrou nenhum correlato hemodinâmico ou outro clínico de hipoadrenismo induzido por drogas, o mecanismo suspeito pelo qual o etomidato deve aumentar a morbidade e mortalidade. A supressão da função adrenal por hipnóticos diferentes do etomidato (por exemplo, tiopental, propofol, cetamina e midazolam) tem sido um achado consistente, variando de 12 a 57%. Em nosso estudo, a incidência de propofol foi de 36%. Isso indica que outros mecanismos além da inibição da 11 β -hidroxilase mediada pelo etomidato também desempenham papéis significativos na supressão da concentração plasmática de cortisol intra-operatório. Além disso, o mecanismo de recuperação do cortisol plasmático precocemente no pós-operatório também parece ser multifatorial. Há evidências de que a estimulação com corticotropina por citocinas inflamatórias pode contribuir. Em nosso estudo, no dia 1 pós-indução, 64% dos pacientes com CRM e 80% dos pacientes com Cirurgia de Válvula Mitral (CVM) apresentaram uma resposta restaurada à estimulação do cortisol, sem que nenhum paciente permanecesse em insuficiência adrenal absoluta.⁽¹⁰⁾

Foi observado, também, que no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca como estes responderam a administração de etomidato em dose única, para intubação orotraqueal, não havendo evidências de que a exposição ao fármaco tenha aumentado os riscos de hipotensão grave, horas mais longas de ventilação mecânica, maior tempo de internação ou mortalidade intra-hospitalar.⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁹⁾

Apesar de preferível quando se trata de uma cirurgia cardíaca por apresentar perfil hemodinâmico estável, o etomidato em dose única foi associado a insuficiência adrenal relativa temporária, levantando preocupações em anestesistas e médicos de forma geral sobre seu uso em procedimentos de intubação orotraqueal, seja no centro cirúrgico, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou em emergências. Com isso, muitos profissionais abandonaram seu uso por um período de tempo, acreditando que o etomidato pudesse estar relacionado a um maior risco de morbimortalidade, principalmente quando se tratava de pacientes gravemente enfermos ou sépticos, que já apresentavam algum comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, contudo, não há evidências suficientes que comprovem maior morbidade ou mortalidade nesses pacientes.⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹³⁾

Em adição, o estudo de Jaber & De Jong revisou artigos referentes ao uso de etomidato e propofol, em que comparam os efeitos das duas drogas com um total de 6.181 pacientes. Como esperado, o grupo que recebeu o etomidato foi mais associado a uma insuficiência adrenal temporária, contudo, não apresentou maiores riscos de hipotensão grave, mortalidade ou maior tempo de internação hospitalar.⁽²⁾

Em consonância, Jaber & De Jong observaram que:

Os resultados semelhantes observados neste estudo para mortalidade, tempo de permanência hospitalar, tempo de permanência na UTI, reinternação na UTI, duração da ventilação mecânica e escore SOFA após indução com etomidato em comparação com outras drogas podem ser o resultado de os efeitos opostos de estabilidade hemodinâmica e supressão adrenal. Além disso, melhores condições de intubação foram encontradas no grupo etomidato, conforme já relatado na literatura. O etomidato pode estar associado à diminuição da incidência de intubação difícil e complicações associadas à intubação difícil, mesmo que não tenha sido avaliado no estudo.⁽²⁾

Tendo em vista a superioridade do etomidato em relação a outros sedativos quando é preciso evitar grandes alterações no perfil hemodinâmico do paciente, muitos médicos optam por usá-lo em cirurgias cardíacas, quando há má perfusão ventricular e comorbidades pré-operatórias significativas, como em pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Por isso, esses pacientes apresentam maior risco para o desenvolvimento de insuficiência adrenal. Contudo, evidenciou-se, a partir de estudos de coorte heterogêneos de cirurgia cardíaca, que o etomidato não elevou o risco de mortalidade intra-hospitalar, o tempo de internação nem o tempo para extubação.⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾

Como dito, foi percebido que o etomidato não provoca grandes alterações hemodinâmicas quando usado à laringoscopia e intubação traqueal, o que é fundamental para pacientes cardiopatas que necessitam realizar algum procedimento cirúrgico cardiovascular. Isso deve-se ao fato de o etomidato não interferir com o reflexo baroreceptor de controle da pressão arterial, além de controlar satisfatoriamente a resposta do organismo ao estresse da intubação. Além disso, comumente, não são observadas alterações eletrocardiográficas nesses pacientes após a indução com etomidato.⁽¹⁾
⁽⁴⁾⁽⁸⁾

Por estarmos nos referindo a pacientes com algum comprometimento cardíaco, sabe-se que a estabilidade dos parâmetros cardiovasculares é de suma importância, não sendo desejável grandes variações nessas situações. Assim, é fundamental nesses pacientes a manutenção do equilíbrio entre o consumo de oxigênio (O₂) pelo miocárdio (MVO₂) e o suprimento de O₂ para este. Por ser mais cardioestável, o etomidato não causa grandes variações da frequência cardíaca (FC) e da pós-carga, o que tende a manter o MVO₂ em bons parâmetros, em contra partida, esse impedimento a elevação da FC, por vezes até relativa diminuição desta, tende a garantir um suprimento sanguíneo e de O₂ adequado ao miocárdio, visto que esse é diretamente proporcional ao tempo diastólico.⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾

Em estudos realizados, não foram observados variações significativas da FC, da pressão arterial média (PAM) e do produto frequência cardíaca (FC) x pressão arterial sistólica (PAS) após a indução com etomidato em uma série de pacientes.⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾

Sobre a estabilidade cardiovascular do paciente durante a indução anestésica, Nocite et al. constatou que deve “ser considerada como fator positivo no paciente encaminhado a cirurgia cardíaca”. Assim, estes autores colocam que:

É muito importante neste paciente a manutenção de equilíbrio

adequado entre o consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO₂) e o suprimento de oxigênio para o mesmo órgão. O impedimento à elevação da frequência cardíaca e da pós-carga tende a manter estável a MVO₂; por outro lado, o impedimento à elevação da frequência cardíaca (Ou mesmo sua diminuição) tende a garantir suprimento satisfatório de oxigênio ao miocárdio já que este suprimento é diretamente proporcional ao tempo diastólico. Nessa série de pacientes, a indução com etomidato não se acompanhou de variações significativas da frequência cardíaca, da pressão arterial média e do Produto FC x PAS.⁽⁸⁾

Ainda, foi visto que embora não tenha havido grandes diferenças no perfil hemodinâmico e na necessidade de drogas vasopressoras, os pacientes que receberam o propofol tiveram um pequeno aumento na dosagem cumulativa de noradrenalina, para a MVS. E, com relação ao etomidato, apesar de apresentar supressão transitória da glândula suprarrenal, o que também não é exclusivo dessa droga, sendo apenas mais evidente nesta. O seu uso não apresentou efeitos prejudiciais nos pontos finais do procedimento, como complicações no desmame da circulação extra-corpórea (CEC) e na extubação, aumento no tempo de permanência na UTI e no hospital ou aumento da mortalidade por diversas causas.⁽¹⁾⁽¹⁰⁾

CONCLUSÕES

A presente revisão de literatura a respeito de pacientes de cirurgia cardíaca, concluímos que não houve evidência de que a exposição ao etomidato estivesse associada a hipotensão pós-operatória grave, maior tempo de ventilação mecânica, maior tempo de internação ou mortalidade hospitalar.

Assim, o etomidato deve permanecer uma opção aceitável para a indução anestésica em pacientes de cirurgia cardíaca, apesar do conhecido risco de insuficiência adrenal.

Neste sentido, entende-se que, assim como qualquer outra droga, deve-se avaliar os riscos e benefícios dos métodos aplicados a cada paciente, uma vez que cada paciente tem uma histórica clínica distinta, e, que em muitos casos, o uso de um determinado medicamento tem efeitos tanto positivos como negativos dependendo do histórico e aceitação do fármaco pelo paciente.

Portanto, a escolha do etomidato de acordo com os métodos e indicações, embora seja indicado para o grupo do presente trabalho, continua a caber ao profissional médico envolvido em cada caso conhecer todas as opções e avaliar vantagens e desvantagens, riscos e benefícios antes de optar por um determinado método.

CONFLITO DE INTERESSE

O presente estudo não apresenta conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Wagner CE, Bick JS, Johnson D, Ahmad R, Han X, Ehrenfeld JM, Schildcrout JS, Pretorius M. Etomidate use and postoperative outcomes among cardiac surgery patients. *Anesthesiology*.

- 2014 Mar;120(3):579-589.
2. De Jong A, Jaber S. Etomidate for anesthesia induction: friends or foe in major cardiac surgery?. *Crit Care*. 2014 Out;18(5):560.
 3. Gu WJ, Wang F, Tang L, Lieu JC. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Chest*. 2015 Fev;147(2):335-346.
 4. Çakirgöz YM, Demirel I, Duran E, Özer AB, Hanci V, Turkmen UA, Aydin A, Ersoy A, Buyukyilirim A. Effect of gababentin pretreatment on myoclonus after etomidate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016 Ago;66(4):356-362.
 5. Aggarwal S, Goyal VK, Chaturvedi SK, Mathur V, Baj B, Kumar A. A comparative study between propofol and etomidate in patients under general anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016 Mar;66(3):237-241.
 6. Saliminia A, Azimaraghi O, Javadi A, Abdouhpoor M, Movafegh A. Comparison of granisetron and lidocaine on reducing injection pain of etomidate: a controlled randomized study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017 Ago;67(6):615-618.
 7. Morel J, Salard M, Castelain C, Bayon MC, Lambert P, Vola M, Auboyer C, Molliex S. Haemodynamic consequences of etomidate administration in elective cardiac surgery: a randomized doubleblinded study. *Br J Anaesth*. 2011 Out;107(4):503-509.
 8. Brick AV, Souza DSR de, Braile DM, Buffolo E, Lucchese FA, Silva FP de V, et al. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica, valvopatias e doenças da aorta. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Mar;82(5):1-21
 9. Nocite JR, Serzedo PSM, Miranda MTA, Santos ZA, Castilho OT. Anesthetic induction with etomidate in cardiac surgery. *Rev Bras Anesthesiol*. 1988 Abr;38(2):133-137.
 10. Basciani RM, Rindlisbacher A, Begert E, Brander L, Jakob SM, Etter R, Carrel T, Eberle B. Anaesthetic induction with etomidate in cardiac surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jun;33(6):417-424.
 11. Hannam JA, Mitchell SJ, Cumin D, Frampton C, Merry AF, Moore MR, Kruger CJ. Haemodynamic profiles of etomidate vs propofol for induction of anaesthesia: a randomised controlled trial in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019 Fev;122(2):198-205.
 12. Komatsu R, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Kasuya Y, Turan A. Anesthetic induction with etomidate, rather than propofol, is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2013 Dez;117(6), 1329-1337.
 13. Alday NJ, Jones GM, Kimmons LA, Phillips GS, McCallister JW, Doepker BA. Effects of etomidate on vasopressor use in patients with sepsis or severe sepsis: a propensity-matched analysis. *J Crit Care*. 2014 Ago;29(4):517-522.
 14. Auler JOC. Anestesia para cardiopata para cirurgia não cardíaca. *Rev Bras Anesthesiol*. 1994 Dez;44(6): 383-398.
 15. Torres HO, Nunes CEL, Araújo NJP. Anestesia em Cirurgia Vídeo-Laparoscópica. *Rev Bras Anesthesiol*. 1995 Fev;45(1):21-32.

Disfunção Valvar Mitral e Complicações Tromboembólicas Agudas do Mixoma Atrial

*MITRAL VALVE DYSFUNCTION AND ACUTE THROMBOEMBOLIC
COMPLICATIONS OF ATRIAL MYXOMA*

Gabriela D. B. Teixeira¹; Daniel P. Hernandez²

¹Graduanda do Curso de Graduação em Medicina – UNIFESO; ²Professor do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A ocorrência de tumores cardíacos é rara, sendo o mixoma o mais diagnosticado, principalmente no átrio esquerdo. Pode gerar complicações graves, devendo ser cirurgicamente ressecado. **Objetivos:** Demonstrar o potencial de mortalidade de um tumor benigno, ocasionada por eventos tromboembólicos e disfunção valvar principalmente. **Métodos:** Revisão de literatura utilizando as bases LILACS, Google Acadêmico, SciELO, PubMed, BVS e Sci Hub. Foram analisados 16 artigos. **Resultados:** Dos artigos, 12 são relatos de casos e quatro são revisões de literatura, divididos em três eixos: análise de complicações, tratamento e visão geral. Observou-se que a grande maioria dos mixomas são encontrados no átrio esquerdo. Apesar de benignos, têm potencial para gerar complicações e até fatalidades, tanto por tromboembolismo como por disfunção das válvulas mitral ou tricúspide. O mixoma atrial acomete principalmente mulheres, entre 30 e 60 anos. A cirurgia é resolutiva na maioria dos casos. **Conclusão:** O diagnóstico precoce é de extrema importância, em vista da possível evolução letal desta patologia, uma vez que se trata de uma doença silenciosa, que cursa com clínica inespecífica, levando a amplas hipóteses diagnósticas. A cirurgia é a única via de tratamento, com excelente prognóstico, apesar de relatos de recidiva. Considerando que a patologia é incapaz de ser prevenida, entende-se que a manutenção de rotina médica é a melhor forma de minimizar riscos, tanto pela possibilidade de diagnóstico após a investigação de sintomas, quanto pela possibilidade de ser avistado de forma não intencional.

Descritores: mixoma, neoplasias cardíacas e tromboembolismo.

ABSTRACT

Introduction: The occurrence of cardiac tumors is rare, and myxoma is the most commonly diagnosed, especially in the left atrium. It can cause severe complications and must be surgically resected. **Objectives:** To demonstrate the mortality potential of a benign tumor, caused mainly by thromboembolic events and valve dysfunction. **Methods:** Literature review using LILACS, Google Scholar, SciELO, PubMed, VHL and Sci Hub. Sixteen articles were analyzed. **Results:** Of the articles, 12 are case reports and four are literature reviews, divided into three areas: analysis of complications, treatment and overview. It was observed that the

vast majority of myxomas are found in the left atrium. Although benign, they have the potential to generate complications and even fatalities, both due to thromboembolism and mitral or tricuspid valve dysfunction. Atrial myxoma mainly affects women between the ages of 30 and 60. Surgery is resolute in most cases. **Conclusion:** Early diagnosis is extremely important, in view of the possible lethal evolution of this pathology, since it is a silent disease that evolves with nonspecific clinical presentation, leading to broad diagnostic hypotheses. Surgery is the only course of treatment, with an excellent prognosis, despite reports of recurrence. Considering that the pathology is incapable of being prevented, it is understood that the maintenance of medical routine is the best way to minimize risks, both because of the possibility of diagnosis after investigation of symptoms, and because of the possibility of being unintentionally sighted.

Keywords: Cardiac neoplasia, myxoma, thromboembolism.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de tumores cardíacos é relativamente rara. Na sua apresentação inicial, o paciente pode não demonstrar sinais e sintomas e o exame de imagem pode apresentar anormalidades inesperadas. Quando há alterações no quadro clínico, geralmente são inespecíficas, razão pela qual deve haver uma boa e imediata investigação clínica, focada, inclusive, em uma possível neoplasia. (1)

Inicialmente, nessa investigação, considera-se o uso de ecocardiografia bidimensional ou ressonância magnética, para detecção e detalhamento de uma possível massa tumoral.(2)

Assim como existem exames de imagem para definição da neoplasia, há exames para descartar comorbidades associadas. Podemos solicitar, por exemplo, angiografia coronariana para descartar doença arterial coronariana; ecocardiograma transesofágico para informações anatômicas; e tomografia por emissão de pósitrons para estadiamento de tumores.(3)

As neoplasias cardíacas são divididas em dois grupos: primárias e secundárias, sendo a primeira muito rara.(1) As secundárias, ou metastáticas, são mais frequentes.(4) Cerca de 80% ou mais dos tumores originados no coração são benignos e os mixomas correspondem a 50% das neoplasias cardíacas benignas.(1) A grande maioria dos mixomas são encontrados no átrio esquerdo, ainda que sua incidência seja de 0,0017% a 0,33%.(3) Entretanto, apesar do seu caráter benigno, podem acontecer complicações, razão pela qual o paciente precisa realizar, em grande parte, a ressecção cirúrgica imediatamente após o diagnóstico, sob pena de o tumor provocar desordens, tanto por tromboembolismo como por disfunção da válvula mitral ou tricúspide, a depender de sua localização. Além disso, o mixoma pode evoluir para ocorrência de fenômenos embólicos.(5)

A obstrução da valva mitral pelo tumor promove diversas manifestações clínicas típicas, como já citadas acima, e outras inespecíficas, como fadiga, tosse, mialgia e anemia. Ao exame laboratorial, temos aumento da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa e de gamaglobulina.(5)

Em vista das complicações graves associadas ao mixoma atrial esquerdo, é importante a

pesquisa e o desenvolvimento de literaturas que ajudem na identificação desses tumores, bem como no oferecimento de tratamentos imediatos adequados, tão logo o tumor tenha sido confirmado.

OBJETIVO

Demonstrar a letalidade do mixoma atrial, uma patologia cardíaca benigna.

Abordar a importância da investigação minuciosa para a precoce definição do diagnóstico e abordagem cirúrgica.

MÉTODOS

Revisão de literatura, utilizando as bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (Matinal Library of Medicine) Google Acadêmico, BVS e Sci Hub, de acordo com os descritores mixoma, neoplasias cardíacas e tromboembolismo. Os artigos foram analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo. **Critérios de inclusão:** Foram incluídos trabalhos publicados e disponíveis integralmente em bases de dados científicas ou em versões impressas, assim como trabalhos que abordem o tema disfunção mitral, mixoma atrial esquerdo e tumores cardíacos, em qualquer período. Devido a essa patologia não ter sofrido mudanças significativas em sua incidência, curso, manejo e prognóstico, não se considerou necessário limitar o tempo entre os estudos, exceto alguns adventos tecnológicos, a exemplo das ecocardiografias transtorácica e transesofágica, exames essenciais para o diagnóstico nos dias atuais. **Critérios de exclusão:** Foram excluídos trabalhos que não sejam de caráter científico, trabalhos publicados como artigos curtos ou pôsteres e trabalhos que apresentem avaliações sem apresentar o método utilizado.

Foram analisados 16 artigos, relacionados nas referências deste trabalho, que foram publicados entre 1954 e 2021. Também foram utilizados, como fonte de pesquisa, os seguintes livros: Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares, consagrado referencial em cardiologia, editado pelos médicos Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes e Peter Libby; e Histologia Básica de Junqueira L. C. e Carneiro J. Em complementação, foram analisadas duas diretrizes, uma da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre valvulopatias, publicada em 2017, e a outra, da Sociedade de Cardiologia Européia, referente à insuficiência cardíaca crônica, de 2021. Entre os artigos estudados, a grande maioria deles, 16, foi publicada nos anos 2000, sendo seis trabalhos da primeira década, oito da segunda e um do decênio atual. O artigo mais antigo - Myxoma of the Left Atrium Simulating Mitral Stenosis, data de 1954. Há também artigos de 1998 e de 1987. Este último - Cardiac Myxoma - A review – de Merkel ML, Waller BF, Armstrong WF, foi de grande utilidade para o trabalho e tem sido objeto de muitas revisões literárias.

Ainda no que diz respeito à conceituação dos artigos, 12 deles tratam de relatos de caso, cinco são revisões de literatura e um é uma diretriz da European Society of Cardiology (ESC). Considerou-se ainda uma subdivisão em três eixos de conteúdo: Análise de complicações, tratamento e visão geral da questão. A divisão foi igualitária: seis abordaram as complicações com maior ênfase; outros seis enfatizaram o tratamento e seis voltaram-se para a visão geral.

REVISÃO DA LITERATURA

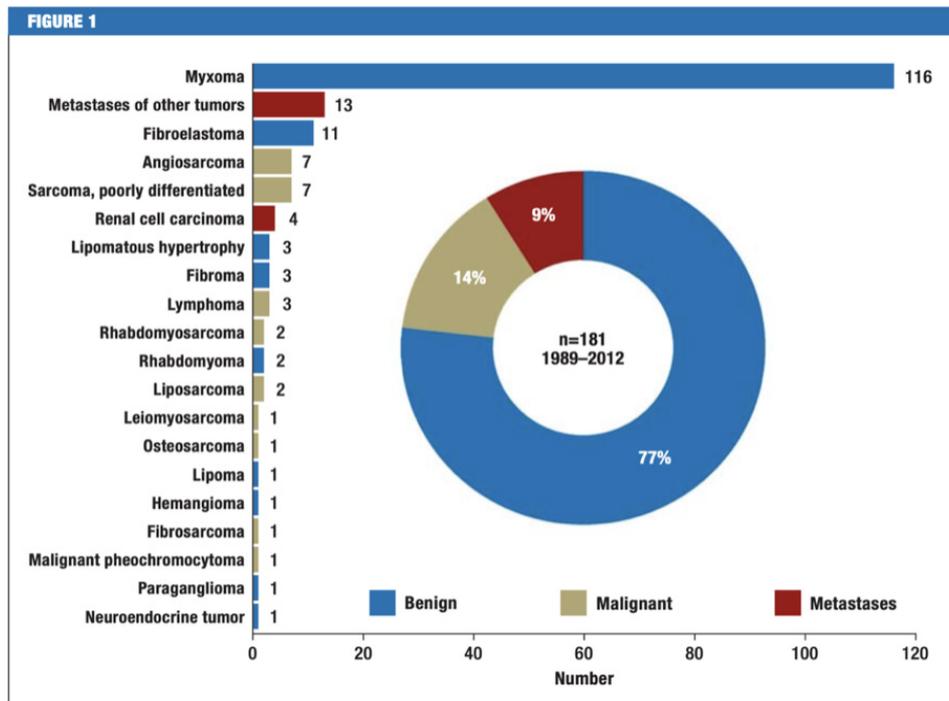
Epidemiologia

No que se refere a tumores cardíacos, os mais comuns são os metastáticos, sendo então secundários a uma neoplasia originada em outra região. A tumoração cardíaca primária de qualquer tipo é rara, com uma incidência de 0.0012% a 33%.⁽⁶⁾ Cerca de 75% das neoplasias cardíacas primárias são benignas, podendo se tratar de mixomas, lipomas, hemangiomas, rhabdomiomas e fibroelastomas papilares.⁽¹⁾ Dentre esses, o mixoma é o mais diagnosticado, representando 50% dos casos de tumoração cardíaca primária.⁽⁶⁾ Mixoma benigno acomete com mais frequência no átrio esquerdo, mais de 80%,⁽¹⁾ com característica móvel e localização intracavitária, cursando com prolapso mitral.⁽¹⁾

Segundo o tratado de Braunwald, o mixoma atrial acomete principalmente pessoas na faixa etária entre 30 e 60 anos, na proporção de 3:1 mulheres-homens.⁽¹⁾

É menos recorrente em pacientes afrodescendentes/negros. A ocorrência de mixoma familiar é rara. Contudo, a transmissão genética pode ocorrer tanto por dominância autossômica quanto recessiva. ⁽⁶⁾ É atípica a ocorrência em crianças, possuindo maior prevalência na faixa etária entre 30 e 60 anos, mas podem ocorrer em qualquer idade.⁽⁷⁾

Figura 1: Ocorrência Do Mixoma Em Relação Aos Demais Tumores Cardíacos



Análise gráfica da distribuição da ocorrência dos tumores cardíacos diagnosticados e tratados no centro de cirurgia cardíaca do hospital universitário de Münster entre os anos de 1989 e 2012. Fonte: Hoffmeier A. ⁽⁸⁾

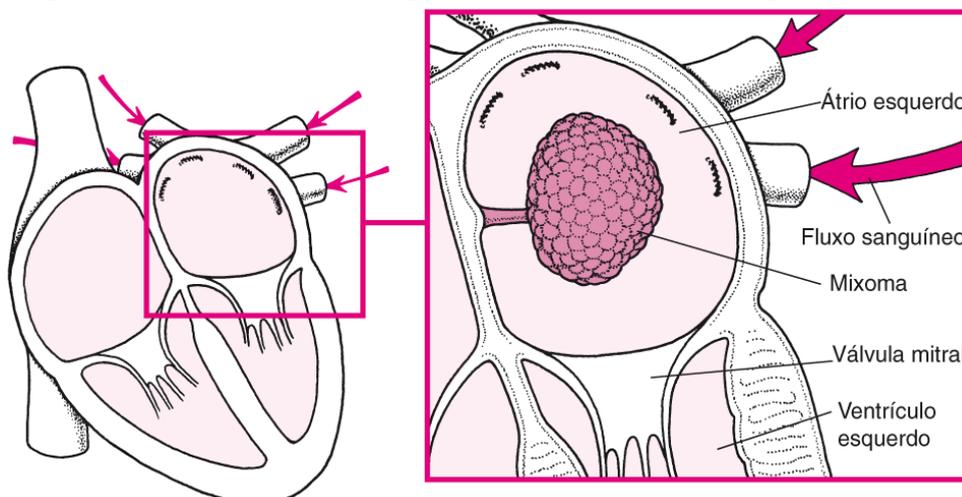
Etiologia

O Mixoma não tem origem celular exata. É considerado um tumor de células mesenquimais, com aspecto gelatinoso, brilhante à ecocardiografia, devido ao seu tecido mucopolissacarídeo. Em geral, os mixomas são redondos ou ovais em 80% dos casos, sendo 80% deles aderidos no septo

interatrial. Geralmente apresentam coloração branca, amarela, amarelo-esverdeada ou marrom claro, com presença de áreas hemorrágicas, esbranquiçadas, com presença de trombos. (6) Os tumores podem estar envolvidos em um estroma mixomatoso. A velocidade de crescimento do mixoma não é totalmente conhecida. (9)

O mixoma é um tumor primário do coração, mais comum em adultos. (8) Se origina de maneira intracavitária, podendo se localizar em qualquer espaço dentro da cavidade cardíaca. Classicamente, esse tumor se localiza no átrio esquerdo, representando 75% dos casos sendo a maioria desses, ligados ao septo interatrial por um pedúnculo, perto da fossa oval. Aproximadamente 20% dos mixomas podem ocorrer no átrio direito, sem relação de proximidade com a fossa oval. Contudo, também podem aparecer nos ventrículos esquerdo ou direito, correspondendo a 5% dos casos e, em menor escala, nas válvulas semilunares e atrioventriculares e também nas cordas tendíneas.(6)

Figura 2: Mixoma Atrial Esquerdo Pedunculado Ao Septo Interatrial



Fonte: Rao AK. (10)

Histologicamente, o coração possui três túnicas: o endocárdio, o miocárdio e o pericárdio. O subendocárdio está conectado ao miocárdio e contém o endocárdio, camada mais interna da parede cardíaca, constituído por tecido conjuntivo frouxo e tecido epitelial escamoso simples. (11) É nessa estrutura que normalmente se originam os mixomas. Por mais que a etiologia não seja conhecida, alguns estudos descrevem anormalidades cromossômicas e do teor de DNA anormal como possível explicação para o início do crescimento tumoral. (5)

Figura 3: Tumor Cardíaco – Mixoma Atrial Esquerdo



Peça cirúrgica do mixoma atrial esquerdo extraído com parte do septo interatrial como margem de segurança de recidiva. Fonte: Vilela EP. (12)

Quadro Clínico e Diagnóstico

O mixoma é uma neoplasia de caráter histológico benigno, mas que tem potencial letal e incapacitante devido às complicações embólicas ou de obstrução atrioventricular. Portanto, o diagnóstico precoce é indispensável para garantir um bom prognóstico, a partir da resolução cirúrgica.(12) O quadro clínico desta patologia vai depender do tamanho, localização e mobilidade do tumor.(1, 6) Nesses casos, com a proliferação das células neoplásicas, o crescimento tumoral pode acabar por simular uma patologia valvular, no caso em questão uma estenose mitral (13) ou disfunção valvular, de toda forma prejudicando o enchimento ventricular e conseqüentemente alterando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, cursando com sintomas obstrutivos(6), como síncope, dispneia e edema pulmonar.(14)

Em um relato de caso, foram descritas características de estenose mitral associadas ao tumor: cansaço, sopro sistólico em foco mitral, classe funcional II da NYHA (New York Heart Association), ecocardiograma evidenciava volumosa massa que ocupava quase a totalidade do átrio esquerdo.(12)

Na regurgitação mitral, pode-se observar ao exame físico, na ausculta do precórdio, os seguintes achados: sopro protomesossistólico ou holossistólico com irradiação para linha axilar, e primeira bulha hipofonética ou normofonética.(14)

A sintomatologia clássica é de dispneia e fadiga, podendo aparecer também: palpitações, tosse, ascite, edema e dor torácica.(15)

Dentre os exames complementares para avaliar a disfunção valvar, o eletrocardiograma pode evidenciar sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas; A radiografia de tórax pode identificar um aumento da silhueta cardíaca por aumento das câmaras esquerdas; O ecocardiograma permite que seja feita a quantificação da regurgitação e detecção da dissociação clínico ecocardiográfica, sendo também importante para o diagnóstico diferencial de insuficiência valvar primária. Quando constatada a dissociação, pode ser solicitada uma ressonância magnética e/ou estudo hemodinâmico,

para avaliar a qualidade e o grau de funcionabilidade valvular e das câmaras cardíacas, neste por ventriculografia.(15)

O mixoma pode se apresentar como uma massa pedunculada ou formas sésseis. Seu aspecto gelatinoso, costuma ser coberto por trombos, que favorecem a ocorrência de complicação por tromboembolismo(5), devido à grande possibilidade de deslocamento de parte do tumor, em função da contração miocárdica ininterrupta. Neste caso, o êmbolo pode circular pelo trajeto do sangue, e, a partir do arco aórtico, pode acabar gerando estenose ou obstrução total de algum vaso importante, determinando desde oclusão da artéria central da retina, fenômenos neurológicos a exemplo de acidente Vascular Encefálico (AVE), oclusão de artéria coronariana, configurando doença arterial coronariana (DAC).(16)

Em relação às complicações tromboembólicas agudas, podem se dar de duas maneiras: deslocamento de parte do tumor e a embolização de trombos sanguíneos gerados a partir da estase sanguínea promovida pela ocupação da cavidade cardíaca.(17). A embolização de fragmentos tumorais está mais relacionada com a característica gelatinosa do mixoma.(5)

Figura 4: Êmbolo Tumoral Removido De Artéria Braquial



Parte do tumor que se destacou da lesão original e embolizou através da artéria braquial. Fonte: Andrade RBF. (18)

Dada a clínica inespecífica dessa patologia, infelizmente é frequente o diagnóstico tardio do mixoma, ocorrendo algumas vezes após uma complicação como embolia da artéria pulmonar ou acidente vascular cerebral (AVC). (1)

Exames para diagnóstico do mixoma atrial:

O exame padrão ouro para diagnosticar o mixoma é a ecocardiografia, sendo o método de escolha para avaliar a mobilidade, tamanho e localização do tumor. O ecocardiograma transtorácico é o mais amplamente utilizado, associado a uma boa anamnese e exame físico compatíveis, é suficiente para diagnosticar a patologia. (19)

Para o mixoma atrial esquerdo mais especificamente, a ecocardiografia transesofágica se mostra ainda melhor para visualização do tumor, devido à proximidade anatômica do esôfago

(onde está localizado o transdutor) com o átrio esquerdo. Seguindo a mesma lógica, a válvula mitral é a mais bem observada entre as quatro, entregando imagens de alta qualidade das estruturas que podem estar acometidas pelo tumor. (20)

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são tidas como excelentes métodos de imagem, permitindo uma definição de qualidade das dimensões da massa dentro da cavidade cardíaca porém, o mais utilizado é a ecocardiografia.(1)

Após detectado o tumor, deve ser realizado o diagnóstico diferencial entre o mixoma e as demais neoplasias cardíacas primárias benignas e malignas, vegetações valvulares e trombos. Dada a epidemiologia da tumoração cardíaca primária ser rara, a investigação da possibilidade de se tratar de uma metástase é indispensável para fechar o diagnóstico. (21)

Alterações em exames laboratoriais são inespecíficas, mas podem se apresentar por um aumento da globulina sérica, aumento da velocidade de hemossedimentação, alterações indicativas de anemia e elevação da PCR (proteína c reativa). (1)

Tratamento e Prognóstico

Para que o ciclo cardíaco seja realizado com êxito, é necessário um bom funcionamento valvar e uma área interna atrial e ventricular suficiente devida para movimentação sanguínea através das câmaras cardíacas. Como o mixoma é uma tumoração de localização intracavitária, seu crescimento pode diminuir a luz cardíaca e também promover disfunção valvar, atrapalhando o esperado curso da fisiologia cardíaca. A cirurgia é resolutive na grande parte dos casos cursando com um prognóstico de excelência, alcançando uma taxa de sobrevida de aproximadamente 100%. (21).

Figura 5: Visão Cirúrgica Da Excisão De Um Mixoma Atrial Esquerdo



Fonte: Nagre SW. (22)

DISCUSSÃO E RESULTADOS

O objetivo deste estudo foi apresentar e discutir os achados da literatura referentes ao potencial de mortalidade de um tumor benigno no interior da cavidade cardíaca, seja por disfunção valvar decorrente do crescimento do tumor ou pela ocorrência de eventos tromboembólicos.

Diante do exposto na revisão da literatura, a constatação que os tumores benignos – mixoma atrial esquerdo- são raros, não há literatura suficiente que descreva com precisão seus aspectos patológicos e sua etiologia (9), visto que alguns envolvem fatores genéticos, estes sem detalhamento nesta revisão. (1)

Em se tratando de investigação de tumor benigno, a indicação de exames de imagem não está bem definida, qual seria o padrão ouro, talvez pelo fato de ser incomum as manifestações clínicas, ou seja, apresentação atípica ou pela suspeita tardia da neoplasia.(2)

Apesar da descrição da abordagem cirúrgica do tumor na literatura e sua confirmação pelo histopatológico, ainda fica em aberto estudos que abordem as recidivas e qual exame seria mais adequado para investigação no pós- operatória.(23)

Nesta revisão, não houve comparação entre os outros tumores (malignos e benignos), no que concerne à mortalidade e manifestação clínica.

A obstrução da valva mitral pelo tumor tem manifestações clínicas semelhantes com outras etiologias valvares, porém o que se pode observar, é que na gravidade do doente, fica mais iminente a investigação por imagem para detecção da neoplasia.(21)

Houve escassez para delinear outros tipos de tratamento para mixoma atrial sem repercussões hemodinâmicas, assim como não foi abordada lesão de órgão alvo e como evitar as manifestações tromboembólicas em pacientes não graves.(17)

Como sugestão para estudos futuros, deve-se citar a necessidade de uma abordagem mais rigorosa nos serviços e a confecção de protocolos para esse tipo de tumor.

Acerca do tratamento, o artigo Clinicopathologic study and DNA analysis of 37 cardiac myxomas: a 28-year experience, dos autores Acebo E, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ, Revuelta JM., após analisar tumores em 24 pacientes do sexo feminino e 13 pacientes do sexo masculino, com idade entre 15 e 52 anos, atesta a credibilidade da ecocardiografia como um método confiável para prever o tamanho e a morfologia do tumor e atesta que a excisão cirúrgica do tumor é um tratamento seguro e eficaz, visão compartilhada por outros trabalhos.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos trabalhos e bibliografias, embora o mixoma atrial seja um tumor benigno, é notável a importância do diagnóstico precoce em vista da realidade letal por trás dessa patologia. Como explicado ao longo desta revisão, o mixoma apresenta alto potencial de levar o paciente a óbito, não por se tratar de um câncer, mas devido às complicações embólicas ou de obstrução atrioventricular.

Importante ressaltar que tão logo diagnosticado, apesar de sua histologia ser benigna, é necessário realizar o quanto antes a excisão cirúrgica do tumor, técnica resolutiva na grande parte dos casos, alcançando uma taxa de sobrevida de aproximadamente 100%.

Sendo assim, o diagnóstico é precoce é vital, razão pela qual a dissociação da anamnese e da clínica do paciente com a ausência de achados significativos nos exames de rotina (exame laboratorial, eletrocardiograma e radiografia de tórax) é um indício importante para que seja dada continuidade à investigação, na suspeita de tumores. A utilização de exame de imagens,

principalmente a ecocardiografia, é fundamental para o fechamento do diagnóstico.

No entanto, considerando que o mixoma é uma patologia incapaz de ser prevenida e que pode ocasionar sequelas irreversíveis (como as do AVE) ou mesmo levar à morte súbita, entende-se que a manutenção de uma rotina médica, com a realização de check up com exames periódicos de controle é a melhor forma de minimizar os riscos dessa patologia. Uma rotina adequada de exames pode garantir que um eventual mixoma seja diagnosticado através da investigação de eventuais sintomas apresentados ou até mesmo seja avistado de forma não intencional, o que poderá, em função do diagnóstico precoce, elevar a taxa de sobrevivência do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald – Tratado de doenças cardiovasculares. 11ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan LTDA; 2022.
2. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, et al. Cardiac Tumors: Optimal Cardiac MR Sequences and Spectrum of Imaging Appearances. *AJR*. 2009 [citado em 19 ago. 2022]; 193(2). Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.08.1895>
3. Buckley O, Madan R, Kwong R, Rybicki FJ, Hunsaker A. Cardiac Masses, Part 2: Key Imaging Features for Diagnosis and Surgical Planning. *AJR*. 2011 [citado em 19 ago. 2022]; 197(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4382357/>
4. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors Metastatic to the Heart. *Circulation*. 2013 [citado em 20 ago. 2022]; 128(16):1790-4. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000790>
5. Acebo E, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ, Revuelta JM. Clinicopathologic study and DNA analysis of 37 cardiac myxomas: a 28-year experience. *Chest*. 2003; 123:1379–85.
6. Markel ML, Waller BF, Armstrong WF. Cardiac Myxoma. *Medicine*:1987 [citado em 18 set. 2022]; 66(2), p 114-25. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1987/03000/Cardiac_Myxoma__A_REVIEW.3.aspx
7. Meira EBS, Camacho RG, Meira DBS, Póvoa R, Kassab KK, Anijar AM, et al. Mixoma de átrio esquerdo associado a derrame pleural. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc*. 2000 [citado em 14 out. 2022]; 15(3). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/SXSHmR7HH3RYnchC7NYBWRj/?lang=pt#>
8. Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumors – diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 [citado em 17 set. 2022]; 111(12):205-11. doi: 10.3238/arztebl.2014.0205. PMID: 24717305; PMCID: PMC3983698. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983698/>
9. Silva ASM. Mixoma cardíaco: revisão bibliográfica e análise de um caso clínico [dissertação de mestrado]. Universidade da Beira Interior, 2008 [citado em 15 out. 2022]. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/879>
10. Rao AK. Mixiomas. Manual MSD. Fev, 2021 [citado 12 dez. 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/tumores-card%C3%ADacos/mixomas>.
11. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

p 212-3.

12. Vilela EP, Moura L, Pepe D, Nunes E, Erthal F, Campana E. Mixoma Atrial Gigante Simulando Estenose Mitral Grave em Paciente Jovem. SBC – Arq Bras Cardiol. Rio de Janeiro, 2010 [citado em 22 out. 2022]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5b6TsKR398YyQgXfTKJFRjw/?lang=pt#>
13. Harrison JW, McCormack LJ, Ernstene AC. Myxoma of the Left Atrium Simulating Mitral Stenosis. *Circulation*. 1954 [citado em 23 out. 2022]; 10:766–771. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.10.5.766>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Andreas Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 [citado em 29 out. 2022]; 42(36). Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
15. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017 [citado em 30 out. 2022]; 109 (6 suppl 2) Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/43kdYkkmK3n77Fd5MVYxWxf/?lang=pt#>
16. Gismondi RAOC, Martino H, Soares RC, Gaze MSV, Cunha AB, Rocha ASC. – Doença Arterial Coronariana e Mixoma Cardíaco: prevalência e associação com os fatores de risco convencionais. *Rev Socar*. 2007;20(1):16-9.
17. Wang Z, Chen S, Zhu M, Zhang W, Zhang H, Li H, et al. Risk prediction for emboli and recurrence of primary cardiac myxomas after resection. *J Cardiothorac Surg*. 2016 [citado em 18 nov. 2022]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736655/>
18. Andrade RBF. Manejo anestésico em ressecção de mixoma atrial esquerdo de mãe e filho e associação com Complexo de Carney [trabalho de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia, Hospital Federal de Bonsucesso, Residência Médica de Anestesiologia, 2017.
19. Nogueira DC, Bontempo D, Menardi AC, Vicente WVA, Ribeiro PJF, Evora PRB. Mixoma Atrial Esquerdo como Causa de Síncope em uma Adolescente. *São Paulo Arq Bras Cardiol*, 2003 [citado em 27 nov. 2022]; 81(1): 202-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4FNvXSdQjczCstC3Kdztxb/?lang=en#>
20. Fonseca M, Salgado MF Filho, Mattos SLL, Nunes RR. Ecocardiografia Transtorácica e Transesofágica no Intraoperatório. SBA. Rio de Janeiro, 2018.
21. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191(2): 127-38
22. Nagre SW. Mobile Left Atrial Mass – Clot or Left Atrial Myxoma. *J Cardiovasc Disease Res.*, 2017 [citado em 10 dez. 2022]; 8(1): 31-34. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/jNTvDLVZdwF8d9brCPWCF4M/?lang=pt#>
23. Faber CN, Dallan LA, Oliveira SA, Lisboa LAF, Taniguchi F, Platania F, ET AL. Tratamento cirúrgico de mixoma do coração duplamente recidivado, em paciente testemunha de Jeová: relato de caso. *Braz J Cardiovasc Surg*. 1998 [citado em 27 nov. 2022; 13(2): 173-177 Disponível em: <http://www.bjcv.org/article/708/pt-BR/tratamento-cirurgico-de-mixoma-do-coracao-duplamente-recidivado--em-paciente-testemunha-de-jeova--relato-de-caso>

ORIENTAÇÕES E MANEJO NA SEPSE

GUIDELINES AND MANAGEMENT OF SEPSIS

Marcelly D. de Siqueira¹; [Tarcício de O. Givisiez](#)²; Isabella C.V. Antunes³

¹Discente do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; ²Docente do curso de Medicina da UNIFESO; ³ Médica do serviço de Medicina Intensiva Do Hospital das Clínicas de Teresópolis Constantino Otaviano

RESUMO

Introdução: Compreende-se como sepse uma desordem orgânica com componente ameaçador a vida, em consequência de uma resposta inflamatória desregulada diante da presença de uma infecção. Atualmente, é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública a ser combatido. Esta patologia é a principal causa de hospitalização mundial, sendo a principal causa de mortalidade tardia e em unidades de terapia intensiva (UTI). É fundamental um programa de triagem para melhor identificação e manejo nas instituições hospitalares. Sendo o diagnóstico e tratamento adequados e precoces, é alcançado o melhor prognóstico. As principais complicações estão relacionadas ao reconhecimento tardio e tratamento inadequado. **Objetivo:** Ressaltar a importância do manejo adequado e precoce da sepse, visando a interrupção da cascata de eventos potencialmente catastróficos, oferecendo recursos teóricos para uma melhor abordagem dos enfermos, o que leva ao melhor prognóstico. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura utilizando as bases de dados BVS, Scielo e PubMed utilizando publicações compreendidas no período de 2010 a 2022. **Resultados:** Aplicando os descritores Sepse; Choque Séptico; Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica; Falência Múltipla de Órgãos, bem como seus respectivos em inglês, foram encontrados 3.450 artigos, após a seleção, foram eleitos 17 para a produção do trabalho acadêmico. **Conclusão:** A conclusão primordial deste trabalho é que a sepse continua sendo uma desordem de difícil manejo clínico, mesmo com a quantidade vasta de conhecimentos sobre a fisiopatologia e o tratamento. As ações sobre a resposta inflamatória têm sido extensamente investigadas e avanços significativos já foram atingidos, porém grandes possibilidades permanecem por ser estudadas.

Descritores: Sepse; choque séptico; manejo da sepse.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is understood as an organic disorder with a life-threatening component, as a result of an unregulated inflammatory response in the presence of an infection. Currently, it is recognized by the World Health Organization (WHO) as a public health problem to be fought. This pathology is the main cause of hospitalization worldwide, being the main cause of late mortality and in intensive care units (ICU). A screening program is essential for better identification and management in hospital institutions. With adequate and early diagnosis and treatment, the best prognosis is achieved. The main complications are related to late recognition and

inadequate treatment. **Objective:** To emphasize the importance of adequate and early management of sepsis, aiming at interrupting the cascade of potentially catastrophic events, offering theoretical resources for a better approach to the patients, which leads to the best prognosis. **Methods:** This is a literature review using the BVS, Scielo and PubMed databases using publications from 2010 to 2022. **Results:** Applying the descriptors Sepsis; Septic shock; Systemic Inflammatory Response Syndrome; Multiple Organ Failure, as well as their respective articles in English, 3,450 articles were found, after selection, were chosen 17 for the production of the academic work. **Conclusion:** The main conclusion of this work is that sepsis remains a disorder of difficult clinical management, even with the vast amount of knowledge about pathophysiology and treatment. Actions on the inflammatory response have been extensively investigated and significant advances have already been achieved, but great possibilities remain to be studied.

Keywords: Sepsis; Septic Shock; Management sepsis.

INTRODUÇÃO

De origem grega, o termo “sepse” origina-se da palavra septikós. Utilizada primeiramente por Hipócrates (460 – 377 ac), conhecido como o “pai da medicina”, fez uso desta denominação para descrever patologias que cursavam com apodrecimento e putrefação.¹ Em 1914, pela primeira vez, foi estabelecida a relação direta entre a presença de um patógeno na corrente sanguínea e o aparecimento de sinais e sintomas sistêmicos, caracterizando a sepse e, desde então, muitos termos foram utilizados para definir e caracterizar o processo séptico.^{1,2}

Com o passar dos anos e o avanço da medicina, novos estudos e definições foram surgindo, visando elucidar a fisiopatologia desta enfermidade, com intuito um melhor manejo e prognóstico. Em 1992, a American College of Chest Physicians (ACCP) e Society for Critical Care Medicine (SCCM), definiu sepse não complicada, sepse grave e choque séptico segundo a tabela abaixo.³

Quadro 1: Definições úteis ao entendimento da sepse.

Quadro 1 - Definições úteis ao entendimento da sepse.

Termo	Conceito
Colonização	Refere-se à presença de microrganismos em um determinado local, sem que esteja ocorrendo dano ao hospedeiro.
Infecção	Presença de um determinado agente que esteja causando dano ao hospedeiro (está presente resposta inflamatória ao microrganismo).
Bacteremia	Ocorrência de bactérias viáveis no sangue, podendo ser transitória; por extensão, é possível caracterizar-se viremia, fungemia e parasitemia.
Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	Caracterizada por ser uma resposta inespecífica do organismo a uma variedade de situações que geram inflamação - infecção, queimaduras, pancreatite aguda, trauma, e outras. Para sua detecção, são necessárias duas das seguintes condições: Temperatura > 38,0 °C ou < 36,0 °C Frequência cardíaca > 90 bpm Frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO ₂ < 32 mmHg Leucócitos > 12.000/mm ³ ou < 4.000/mm ³ ou > 10% de bastões
Sepse	SIRS desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.
Hipotensão	Pressão arterial sistólica < 90mmHg ou uma redução de 40mmHg da pressão “basal”.
Sepse grave	Aquela associada com disfunção orgânica, hipoperfusão tissular (caracterizada, entre outros aspectos, por oligúria, distúrbio mental agudo e/ou acidose láctica) ou hipotensão arterial.
Choque séptico	Hipotensão (não atribuível a outra causa) com hipoperfusão tecidual ocasionada por sepse. Pode ser <i>precoce</i> , quando dura menos de uma hora (em resposta à infusão de solução cristalóide, 0,5-1 litro), ou <i>tardio</i> , com duração maior que uma hora e/ou necessidade de uso de aminas vasoativas.
Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS)	Alterações da função de órgãos de um enfermo grave, de modo que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção terapêutica. É <i>primária</i> se consequente à própria injúria (p. ex., insuficiência respiratória secundária à pneumonia comunitária grave) e <i>secundária</i> , se oriunda não da injúria, mas da resposta orgânica do hospedeiro à condição mórbida (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo em enfermo com pancreatite aguda necrótica).

Fontes: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.

Segundo o Instituto Latino Americano de Sepse (Ilas), tal patologia, atualmente, é definida como a presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida em decorrência da resposta desregulada do organismo à presença de uma infecção, sendo esta proveniente de qualquer agente etiológico tais como, bactérias, vírus, fungos, protozoários, dos quais as bactérias são as principais envolvidas nessas infecções.⁴ Já o choque séptico, de acordo com a definição mais recente publicada pelo Journal of the American Medical Association (JAMA), é um subconjunto de sepse acompanhado por desordens severas no metabolismo circulatório, celular e metabólico.⁵

Outrossim, algumas condições podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e aumentar a suscetibilidade às infecções, como: envelhecimento da população, procedimentos invasivos, indivíduos imunossuprimidos e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de agentes imunossuppressores e citotóxicos, desnutrição, alcoolismo, diabetes mellitus, procedimentos de cirúrgicos, infecções hospitalares e comunitárias e maior número de infecções por micro-organismos multirresistentes aos antibióticos.⁴

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos, a sepse está entre as principais causas de internação hospitalar e mortalidade em todo o mundo, acometendo principalmente países subdesenvolvidos. De acordo com a Global Sepsis Alliance (2018), a sepse afeta de 27 a 30 milhões de pessoas anualmente. No Brasil, estima-se que a incidência seja de, aproximadamente, 600 mil casos por ano, tendo uma das maiores taxas de letalidade por sepse no mundo, calculada em 55,7%, de acordo com dados do estudo SPREAD, realizado em 2014.^{6,7}

Considerando a gravidade e nocividade dessa desordem ao organismo, abordagem terapêutica complexa, não consensual e atualizada frequentemente, em consequência aos novos avanços e descobertas, torna-se importante perceber esse cenário como um problema mundial de saúde pública, pois cerca de pelo menos 10% dos leitos das unidades de terapia intensiva são ocupados por pacientes sépticos. Assim, estabelecer protocolos e intervenções que sejam efetivos, precoces e diminuam a morbimortalidade deve ser prioridade.⁶

JUSTIFICATIVA

Apesar de diversas publicações a cerca desde tema, bem como uma fisiopatologia e epidemiologia conhecidas e bem determinadas, ainda é uma doença que tem um alto índice de letalidade e demanda muitos recursos aos cofres públicos, visto que há uma crescente sobre o número de casos. Podem ser citados como fatores que contribuem para esta estatística: surgimento de cepas bacterianas resistentes a antibioticoterapia disponível, aumento da expectativa de vida e pela melhora na capacidade dos sistemas de saúde em diagnosticar mais casos dessa patologia e suas complicações. Por conseguinte, este trabalho consiste em elucidar uma conduta mais assertiva para esses casos, a fim de promover saúde de maneira mais eficiente.

OBJETIVO

Analisar as diretrizes disponíveis publicadas para orientações e manejo adequado e precoce da sepse, destacando as divergências literárias.

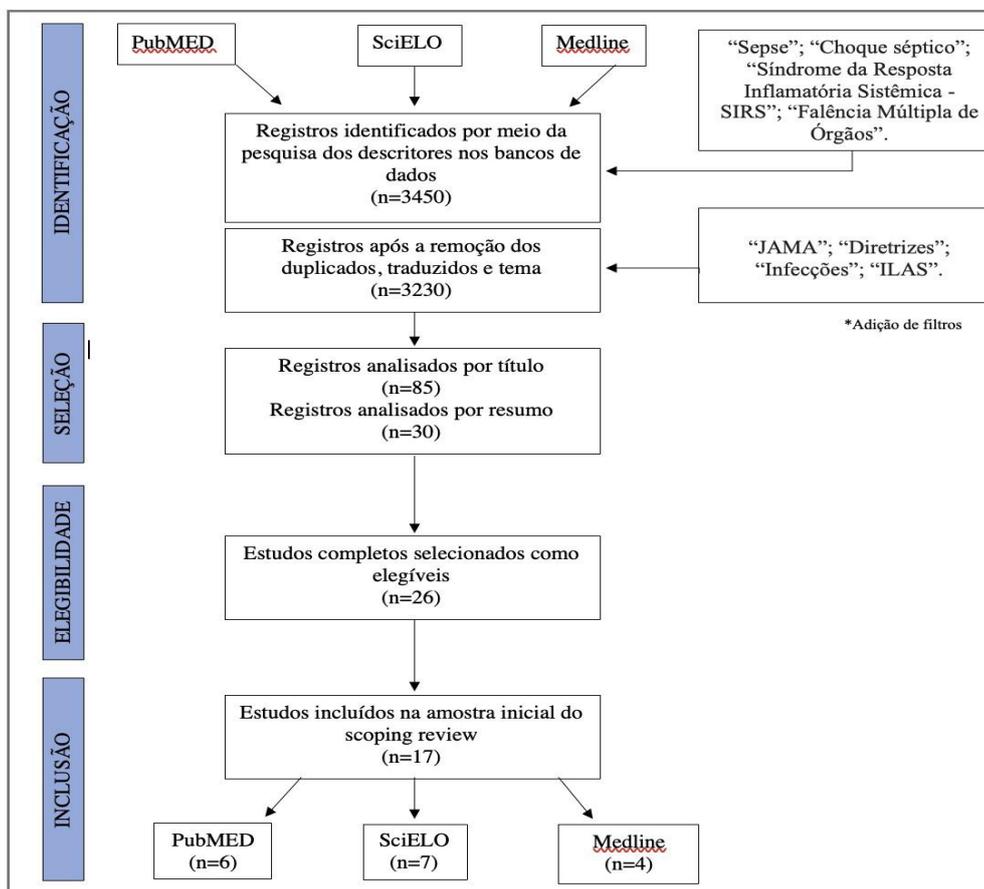
MÉTODOS

Este artigo consiste em um estudo de caráter exploratório, baseado no método de revisão integrativa bibliográfica sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica. No qual, foi realizado uma revisão sistemática da literatura através dos bancos de dados eletrônicos PubMed, Scielo, BVS, no período de 2010 a 2022, últimos 12 anos. Utilizando os descritores como Sepse; Choque Séptico; Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica; Falência Múltipla de Órgãos, bem como seus respectivos em inglês. A variedade dos termos utilizados permitiu uma abrangência significativa, com o intuito de realizar uma ampla busca sobre o tema. Ademais, foram incluídos na pesquisa pacientes adultos sem restrições de nível socioeconômico e demográfico.

RESULTADOS

A partir da pesquisa foram encontrados 3.450 artigos identificados por meio das pesquisas dos descritores nos bancos de dados, eliminou-se 3.230 artigos devido a duplicação de conteúdo, produção traduzida e seleção por tema de interesse. Dentro desse resultado, houve a adição dos filtros JAMA; Diretrizes, Infecção; ILAS. A partir disso, foram selecionados 115 trabalhos, dos quais 26 serviram como base de leitura e conhecimento para a construção científica. Dos 26 lidos e sintetizados, 17 foram utilizados dentro da produção acadêmica como citações base para o entendimento e compreensão do público leitor.

Quadro 2: Diagrama de fluxo prisma do processo de seleção de artigos.



DISCUSSÃO

O manejo terapêutico do paciente com diagnóstico de sepse continua sendo de difícil propedêutica, mesmo com os avanços científicos, tendo em vista a divergência sobre a padronização da conduta mais adequada entre as instituições e profissionais. O tratamento da sepse, do choque séptico e da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) incluem alguns pilares, como: (1) Identificação do paciente de risco, (2) Reposição volêmica, (3) Abordagem da infecção, (4) Uso de corticoides, (5) Terapia anticoagulante, (6) Controle glicêmico, (7) Terapia nutricional, (8) Suporte ventilatório e (9) Medidas terapêuticas adicionais.³

Identificação do paciente de risco

Segundo a diretriz da Surviving Sepsis Campaign, é fortemente recomendado que haja uma melhoria no sistema de triagem, visando otimizar e identificar o mais precoce possível a sepse, incluindo pacientes com doença aguda e alto risco. Além disso, está proscrito o uso de Quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA) comparado com a Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), National Early Warning (NEWS) ou Modified Early Warning Scores (MEWS) como ferramenta de triagem única.⁸

Reposição volêmica

Embora durante anos tenha-se utilizado a terapia guiada por metas para reposição volêmica, estudos mostraram que esta prática se encontra defasada, o protocolo implementado em 2016 diminui a relevância desta terapia e aumenta a importância de um exame clínico minucioso, uma reavaliação hemodinâmica frequente e da ressuscitação guiada por variáveis dinâmicas.⁹

Quadro 3: Esquema das dinâmicas base para a ressuscitação volêmica.



Quanto ao fluido a ser utilizado, recomenda-se: (1) fazer uso da fluído-responsividade, ou seja, administrar volume continuamente e observar se há melhora hemodinâmica, (2) fazer uso de cristaloides, não havendo evidência que favoreça um cristalóide em particular, (3) a albumina pode ser utilizada em conjunto com cristaloides para ressuscitação inicial em pacientes que necessitam de grande quantidade de cristalóide na ressuscitação.¹⁰

Abordagem da infecção

De acordo com as diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepsis, a antibioticoterapia parenteral, dentro da 1ª hora após o diagnóstico e, preferencialmente, após obtenção das culturas pertinentes, de amplo espectro, é recomendada fortemente para pacientes com choque ou sepsis provável. No entanto, pacientes onde o quadro séptico é considerado apenas uma possibilidade, é sugerido uma sucinta investigação de causas infecciosas e não infecciosas. Caso a hipótese de causa infecciosa continue, é sugerida a utilização de antimicrobianos, em até 3 horas após a suspeita inicial. Além disso, é indicado que indivíduos com baixa probabilidade de ter a patologia não façam uso de antibiótico. Indivíduos com disfunção orgânica e foco suspeito, provavelmente tem sepsis e deve ser administrado antibiótico na primeira hora. Do mesmo modo que, pacientes que apresentam apenas critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e foco infeccioso suspeito e fatores de risco para sepsis tem maior probabilidade do quadro séptico. Já pacientes com SIRS, sem fatores de risco para sepsis, podem se beneficiar de uma avaliação mais ampla para avaliar se há ou não infecção^{11,12,13}

Uso de corticoide

Na fisiopatologia da sepsis, os macrófagos são ativados por endotoxinas, superantígenos, via linfócitos T e interferon gama, através de diversas vias de ativação, culminando numa resposta inflamatória exacerbada. A inflamação pode acometer o funcionamento de diversos órgãos, levando a disfunção ou falência de múltiplos órgãos. Na terapia intensiva, a administração de corticosteroides tem se justificado na possível alternativa de modular processo inflamatório, regulando a expressão de genes inflamatórios e imunológicos. Dessa forma, as diretrizes atuais de prática clínica recomendam o uso de hidrocortisona em pacientes com choque séptico refratário a ressuscitação fluídica adequada e o tratamento com vasopressores, mantendo instabilidade hemodinâmica. Todavia, há a incerteza quanto a eficácia dos glicocorticoides na redução da mortalidade nos quadros sépticos, por consequência, há um amplo espectro na variação na prática clínica quanto ao seu uso.¹

Terapia anticoagulante

O processo séptico faz com que o fator tecidual, mediado por proteínas de microrganismos e citocinas inflamatórias, seja expresso, culminando na ativação do sistema de coagulação e na inibição dos fatores anticoagulantes endógenos, os quais são responsáveis pela modulação da coagulação e aceleram a fibrinólise. Este evento pode resultar na instalação da coagulação intravascular disseminada (CIVD) – tendo como fisiopatologia a ativação intravascular da coagulação, formação e deposição de fibrina na microvasculatura, consumo de plaquetas e alterações na fibrinólise, respectivamente. A consequência é a hipoperfusão para órgãos e tecidos, causada pela obstrução do fluxo vascular, tendo como resultante a instalação de má perfusão

tissular e falência de órgãos e sistemas. Portanto, estudos realizados evidenciaram que o uso da proteína C ativada humana recombinante (drotrecogina alfa), administrada de modo precoce, em pacientes com alto risco de morte, mesmo que com risco de grande hemorragia, reduziu a letalidade. Assim, a recomendação pela *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, é que seja realizado um estudo PROWESS-SHOCK, cujos resultados deverão ser publicados em breve.^{3,14}

Controle glicêmico

Mediante ao quadro séptico, o organismo tem como mecanismo de resposta para tentar reestabelecer a homeostase: priorizar os órgãos vitais para receber energia e aumenta a capacidade do organismo em combater a infecção. Dentre as diversas alterações fisiológicas do quadro séptico, vale destacar o distúrbio metabólico hiperglicêmico, as custas dos altos níveis circulatórios de glucagon, hormônio do crescimento (GH), catecolaminas e glicocorticoides endógenos e exógenos.

Ademais, o próprio estresse causado pela sepse aumenta a ação hormonal contra insulínica, corroborando para o quadro de hiperglicemia, que também pode contribuir para citotoxicidade e disfunções microvasculares. Os altos níveis glicêmicos e por prolongados períodos estão associados a complicações que podem ser suavizadas com um melhor controle. Ainda, a toxicidade aguda provocada por este distúrbio pode ter como desfecho o estresse oxidativo, com grave dano à função mitocondrial, principalmente em células insulínica dependentes. Assim, o controle deste parâmetro tem recebido grande ênfase; Contudo, ainda não há um protocolo ideal que promova resultados satisfatórios na terapia de controle glicêmico no processo séptico, almeja-se a normoglicemia.¹⁵

Terapia nutricional

A terapia nutricional (TN) tem como conceito: “administração de nutrientes, por via enteral e/ou parenteral, com o objetivo terapêutico de ofertar proteínas, calorias, minerais, vitaminas e água, de forma individualizada aos pacientes, que, por qualquer razão, não possam receber suas necessidades por via oral”. A avaliação nutricional é utilizada com o objetivo de verificar se há desnutrição, identificar suas causas e consequências, estimar o risco de morbidade e mortalidade e identificar pacientes que irão se beneficiar do seu uso. Além disso, além de acompanhar a sua eficácia, através da TN é possível identificar complicações ou a necessidade de mudanças no planejamento terapêutico proposto a patologia de base.¹⁶

Conceitualmente, a desnutrição é compreendida como um estado no qual o ser humano não consegue alcançar a homeostase entre seu alto gasto metabólico e a oferta de calorias. A sepse em sua fisiopatologia cursa com o estado catabólico, desencadeada pela liberação de hormônios contra-insulínicos – resultando em hipermetabolismo, hipóxia, acidose láctica e morte celular. Neste caso, a TN precocemente instituída contribui para a cicatrização, diminuição da resposta catabólica e auxilia o melhoramento estrutural e funcional do trato gastrointestinal. Pacientes em uso de aminas vasoativas, devem iniciar terapia nutricional o quanto antes, desde que estejam estáveis hemodinamicamente e que não exista distúrbios de perfusão, caso contrário, recomenda-se a administração de glutamina por via venosa. O aporte calórico nestes casos é calculado a partir do cálculo do gasto energético basal (GEB). Todos os pacientes com sepse devem ter aspectos energético e metabólico avaliados, para assim fornecer o aporte calórico adequado, sem que haja excesso.¹⁶

A terapia nutricional no estado séptico preconiza que: (1) a glicose deve compor cerca de 60% da nutrição não proteica e que os lipídios devem fornecer o restante, (2) os lipídios devem ser ofertados todos os dias, porque evitam a deficiência de ácidos graxos e auxiliam o aporte calórico. (3) o uso da glutamina é extremamente importante, pois atua na integridade da mucosa intestinal – tecido o qual sofre injúria nos quadros de sepse e SIRS, (4) a diminuição de arginina é recomendada pois é um precursor para a síntese de óxido nítrico, substância que contribui para o processo inflamatório. (5) não há orientações quanto ao tempo de uso, quando e qual dose utilizar de antioxidantes (6) os líquidos e os eletrólitos precisam ser ofertados afim de manter o débito urinário e a homeostase dos íons séricos, (7) na fase aguda da doença, o ferro encontra-se reduzido, junto a transferrina e da capacidade total de ligação do ferro e (8) a maioria dos pacientes sépticos podem necessitar de maior quantidade de vitaminas do complexo B.¹⁶

Suporte ventilatório

Como já mencionado, a sepse causa um processo inflamatório exacerbado que culmina em diversas disfunções, dentre elas, a hipóxia. A liberação de citocinas inflamatórias desencadeada pelo processo patológico, causam adesão de neutrófilos a células endoteliais, ativam o mecanismo de coagulação e geram microtrombos. Este processo leva a liberação de leucotrienos, lipoxigenase, histamina, bradicinina, serotonina e IL-2. Eles sofrem oposição de mediadores anti-inflamatórios, como IL-4 e IL-10, resultando em um mecanismo de feedback negativo.

Em um primeiro momento, as artérias e arteríolas se dilatam, causando a diminuição da resistência arterial periférica e por consequência, o débito cardíaco aumenta. Esta fase foi denominada como “choque quente”.

Em uma segunda etapa, o débito cardíaco diminui junto a pressão arterial e ocorre o aumento da resistência periférica, neste momento as características clássicas do choque começam a se evidenciar. Mesmo com o débito cardíaco alto, mediadores vasoativos atuam para que o sangue se desvie das redes capilares. O fluxo capilar deficitário acrescido com a obstrução capilar por microtrombos, diminui a perfusão de oxigênio nos tecidos, visto que o gás não chega de forma satisfatória e reduz a capacidade de remoção de dióxido de carbono e produtos de excreção. A perfusão prejudicada causa disfunção e, por vezes, falência de um ou mais órgãos, incluindo rins, pulmões, fígado, encéfalo e coração.

De acordo com o guideline da SSC, as evidências são insuficientes para recomendações sobre uso de alvos de oxigenação nos quadros sépticos com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Sendo aceitável uma saturação periférica de oxigênio em torno de 92-96%, os casos analisados e tratados individualmente, intolerante aos malefícios orgânicos da hipóxia e hiperóxia. Além disso, o uso de métodos ventilatórios não invasivos, como a cânula nasal de alto fluxo, é sugerido nos casos de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica causada pela sepse.

Quando a sepse induz a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é recomendada a ventilação mecânica protetora, utilização de volumes correntes baixos, posição prona, entre outros.¹⁷

Medidas terapêuticas adicionais

São indicadas como medidas terapêuticas adicionais: (1) adultos com choque séptico

e que precisam de utilizar vasopressores, incluir corticosteróides parenteral, fazendo uso da hidrocortisona na dose de 200 mg/dia (50 mg a cada 6h ou em infusão contínua), (2) esta contraindicado o uso de polimixina B, em forma de hemoperfusão, visto que não há evidências suficientes sobre o uso de outras técnicas de purificação sanguínea (3) o uso da vitamina C está contraindicada, pois não diminuiu o índice de mortalidade com o seu uso (4) para adultos em choque séptico, em acidose metabólica descompensada e lesão renal aguda é recomendado o uso de bicarbonato de sódio assim como a terapia renal substitutiva no momento adequado quando há má resposta às medidas clínicas.¹⁸

CONCLUSÃO

A sepse continua sendo uma desordem de difícil manejo clínico, mesmo com a quantidade vasta de conhecimentos sobre a fisiopatologia e o tratamento. As ações sobre a resposta inflamatória têm sido extensamente investigadas e avanços significativos já foram atingidos, porém grandes possibilidades permanecem por ser estudadas.

O cuidado do paciente em sua plenitude não pode ser depreciado. A valer, a melhor garantia de boa evolução dos enfermos continua sendo o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, abrangendo todos os pontos apontados neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Neta ABCS, Chaves ACH, Dias LR, Mascarenhas IR, Macêdo IM, Guizzetti MIA, et al. Relationship of corticotherapy in the treatment of septic shock. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020 Feb 27 [cited 2022 Dec 11];3(1):1324–30. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/7179/6259>
2. Boechat AL., Boechat ON. Sepsis: diagnóstico e tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. Setembro/outubro de 2010; volume 8; nº 5: 420-427. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2010-05.pdf#page=49>
3. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MCA, Mendonça EG. et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2011 Jun;23(2):207–16. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a14v23n2.pdf>
4. Barros LLS, Maia CSF e Monteiro MC. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2016, v. 24, n. 4: pp. 388-396. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201600040091>
5. Satriano P. Evolução das diretrizes internacionais de definição e identificação da sepse e choque séptico. *Uniceub*. 2018. Abril/11; Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11724>
6. Reis HV. et al. Choque séptico: diagnóstico e uso de norepinefrina e vasopressina. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021, Mar-29; v13. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6986/4317>
7. Lima LGF. et al. Os Efeitos e a Eficácia do Azul de Metileno na Sepse e no Choque Séptico: Uma

- Revisão Integrativa da Literatura. Rev. Multidisciplinar de Psicologia; dezembro/2020; v.14; N. 53; p. 648-660. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2892/4600>
8. Evans L. et al. Campanha de Sobrevivência à Sepse: Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepse e Choque Séptico 2021. CCM Journal. November 2021; volume 49; nº 11: e1063 – e1134. Disponível em: <https://www.sccm.org/sccm/media/PDFs/Surviving-Sepsis-Campaign-2021-Portuguese-Translation.pdf>
 9. Moura E. Ressuscitação volêmica na sepse: o que mudou na diretriz de 2016. PEBMED. 2017. Disponível em: <https://pebmed.com.br/ressuscitacao-volemica-na-sepse-o-que-mudou-na-diretriz-de-2016/>
 10. Corrêa TD, Cavalcanti AB, Assunção MSC de. Balanced crystalloids for septic shock resuscitation. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2016;28(4). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160079>
 11. Belota LHA, Costa YXA, Almeida DCC, Santos PM dos, Faria JP, Waltermann ME, et al. Manejo clínico do paciente em choque séptico na Unidade de Terapia Intensiva. Research, Society and Development. 2022 Aug 1;11(10):e309111-32737. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/32737/27815>
 12. Guia de terapia antimicrobiana – Atualizado 2022 – ILAS [Internet]. Disponível em: <https://ilas.org.br/guia-de-terapia-antimicrobiana-atualizado-2022/>
 13. Giacomini MG, Lopes MVCA, Gandolfi JV, Lobo SMA. Septic shock: a major cause of hospital death after intensive care unit discharge. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2015;27(1). Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150009>
 14. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thrombosis Research [Internet]. 2017 - Jan; 49: 38–44. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384816306193>
 15. Tomm ALB et al. Controle glicêmico na sepse. Salão do Conhecimento Unijuí. 2014. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br>
 16. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Velasco CMMO et al. Nutrição na sepse. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 2012 set-out;10(5):420-6 Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n5/a3139.pdf>
 17. Blattner C. Repercussões hemodinâmicas e metabólicas da fisioterapia respiratória em pacientes com choque séptico. Tese de Doutorado pela UFRGS; 2013. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/143404/000882260.pdf?sequence=1>
 18. Bastos H. Surviving Sepsis Campaign 2021: hemodinâmica e ventilação mecânica na sepse. Arquivo PEBMED. 2021. Disponível em: https://pebmed.com.br/guidelines-da-surviving-sepsis-campaign-2021-hemodinamica-e-vm-na-sepse/?utm_source=artigoportal&utm_medium=copytext

REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS DA COVID 19. UMA REVISÃO

NEUROLOGICAL REPERCUSSIONS OF COVID 19. A REVIEW

Raphael G. O. Silva¹, Hugo M. Ramos²

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: O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico de transmissão através do contato com gotículas. Diversas repercussões neurológicas foram apresentadas pelos pacientes acometidos, como anosmia, ageusia, síndromes cerebrovasculares, encefalite e síndrome de guillain barré. **Objetivos:** Apresentar as repercussões neurológicas agudas e crônicas da covid-19, evidenciando a fisiopatologia neurológica. **Métodos:** O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica foi utilizado as bases de dados Pubmed, com os seguintes descritores: SARS-COV 2 AND neurological complications, covid 19 AND neurological, covid 19 AND neurological manifestations, covid 19 AND neurological complications. Sendo selecionados 38 artigos. **Resultados e discussão:** A disfunção olfatória é a repercussão neurológica com maior incidência acometendo mais de 73% dos pacientes, sendo mais incidente no sexo feminino. A disfunção do paladar possui incidência maior de 70%. A Síndrome de Guillain barré foi reportada em alguns casos. Encefalite teve incidência menor que 0,5% dos pacientes gerais acometidos e 6,7% em pacientes graves. As desordens cerebrovasculares possuem incidência de 2,5%, sendo ela 90% de origem isquêmica, acometendo mais o sexo masculino e estando relacionada a idade maior que 60 anos e comorbidades. As repercussões crônicas neurológicas são apresentadas clinicamente através do distúrbio do sono e disfunções cognitivas. **Conclusão:** Deste modo, as repercussões neurológicas agudas com maior incidência (anosmia e ageusia) têm carácter de gravidade baixo. As repercussões cerebrovasculares e encefalites, no entanto, possuem incidência baixa, porém estão relacionadas com desfechos piores. As complicações crônicas usualmente apresentam melhora em um período de 6 meses, não representando gravidade ao paciente acometido.

Descritores: covid-19; complicações neurológicas; anosmia; ageusia; síndrome pós-covid.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is a zoonotic virus transmitted through contact with droplets. Several neurological repercussions were presented by affected patients, such as anosmia, ageusia, cerebrovascular syndromes, encephalitis and Guillain Barré syndrome. **Objectives:** To present the acute and chronic neurological repercussions of covid-19, presenting the neurological pathophysiology. **Methods:** Using Pubmed databases, with the following descriptors: SARS-COV

2 AND neurological complications, covid 19 AND neurological, covid 19 AND neurological manifestations, covid 19 AND neurological complications. 38 articles were selected. **Results and discussion:** Olfactory dysfunction is the neurological repercussion with the highest incidence, affecting more than 73% of patients, with a higher incidence in females. Taste dysfunction has an incidence greater than 70%. Guillain barré syndrome has been reported in some cases. Encephalitis had an incidence of less than 0.5% of affected general patients and 6.7% of critically ill patients, with mortality almost 4 times higher than that of other patients. Cerebrovascular disorders have an incidence of 2.5%, 90% of which are of ischemic origin, affecting more males and being related to age greater than 60 years and comorbidities. The chronic neurological repercussions are presented clinically through sleep disorders and cognitive dysfunctions. **Conclusion:** Thus, the most frequent acute neurological repercussions, anosmia and ageusia, are of low severity. Cerebrovascular repercussions and encephalitis, however, have a low incidence, but are related to worse outcomes. Chronic complications usually improve over a period of 6 months, not representing seriousness for the affected patient.

Keywords: covid-19; neurological complications; anosmia; ageusia; post covid syndrome.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan na China houve um aumento exponencial no número de casos de pneumonia viral, com a análise do material genético viral, as autoridades chinesas em janeiro de 2020 afirmaram ter descoberto um novo RNA vírus denominado na ocasião como SARS-CoV-2, devido ao fato deste pertencer à família dos coronavírus e por ser causador da síndrome respiratória aguda grave. Em fevereiro de 2020 o primeiro caso da covid-19 no Brasil foi confirmado. Em março de 2020 a OMS decreta pandemia da covid-19 e recomenda medidas globais de intervenção para conter a disseminação viral. No dia 18 de junho de 2022 foram confirmados mais de 536 milhões de casos de covid 19 no mundo desde o início da pandemia.¹ Sendo mais de 31 milhões de casos no Brasil o que dá a terceira posição do ranking de países com mais casos de covid-19 acumulados. Em relação aos óbitos decorrentes de covid 19 foram acumulados mais de 6,7 milhões no mundo, destas mortes, 669010 foram em território brasileiro que classifica o Brasil como segundo país com mortes por covid-19 no mundo.²

O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico devido à suspeita de sua origem estar relacionada ao consumo de animais exóticos na China, constituído de uma fita de RNA positiva simples, não segmentado e envelopado. Da ordem nidovirales, subordem Coronidovirineae, família coronaviridae, subfamília orthocoronavirinae, do gênero betacoronavírus, do subgênero sarbecovirus da espécie SARS-CoV-2 da família coronaviridae e subfamília Orthocoronavirinae codificando de 4 proteínas estruturais, a proteína S, proteína E, proteína M e proteína N.³ O tipo de transmissão do SARS-CoV-2 pode ter duas formas, a direta através do contato de secreções como saliva ou gotículas contaminadas e também aerossóis em suspensão no ar, ambos expelidos por portadores da doença. Adicionalmente, o vírus pode ser transmitido de forma indireta através do contato de superfícies contaminadas com posterior transporte para as mucosas da boca ou olhos.^{4,5} A infecção

do hospedeiro ocorre através da adesão do vírus à superfície da célula hospedeira mediada pela interação da proteína *Spike* viral com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Ademais, este processo está associado à reação da hemaglutinina esterase, presente na superfície viral, que interage com resíduos de ácido siálico presentes na membrana celular humana, assim possibilitando a passagem do RNA do vírus para o citoplasma celular.⁶ Os receptores da ECA2 estão presentes em diversos tecidos do corpo humano como os pneumócitos tipo II nos alvéolos pulmonares, células endoteliais, miocárdicas e epiteliais dos túbulos renais, bem como enterócitos do intestino delgado e neurônios, tornando possível o acometimento destes tecidos durante a infecção do SARS-Cov 2 o que se transmite em uma alta gama de sinais e sintomas causados pelo processo de adoecimento.⁶⁻⁸

O indivíduo contaminado pelo SARS-COV 2 pode se apresentar clinicamente de 3 formas distintas, pacientes assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA), pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade. Quando ocorrem os sintomas causados pela covid-19 do mais comum para o menos comum são: febre >37,8, tosse, fadiga, alteração do olfato, disgeusia/ ageusia, anorexia/ hiporexia, mialgia, artralgia, rinorreia, rinorreia, odinofagia, dispneia, expectoração, cefaleia, diarreia, náusea/vômito, hemoptise. Devido ao quadro clínico extremamente semelhante a uma síndrome gripal, o diagnóstico somente clínico se torna algo inviável, portanto, o diagnóstico diferencial se dá principalmente com síndromes gripais causadas pela influenza, metapneumovirus e adenovírus, além de pneumonia atípicas causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydomphila pneumoniae* e a *Legionella pneumophila*. O diagnóstico definitivo da doença se dá através do exame de reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase, RT-PCR, a partir da coleta de uma amostra de secreção da nasofaringe com swab, no entanto atualmente também é possível realizar o teste rápido para a detecção de antígenos virais.⁹

No que tange às repercussões neurológicas agudas mais comuns registradas em pacientes da covid-19 são de origem periférica como a desordem olfatória sendo a principal apresentação como a anosmia apresentada em mais de 60% dos pacientes, seguida de distúrbios da via gustativa usualmente apresentado por ageusia com incidência semelhante a da disfunção do olfato.¹⁰⁻¹⁴ Alguns poucos relatos também atribuem a síndrome de guillain barré uma manifestação da covid a nível de sistema nervoso periférico, no entanto diversos relatos de casos apontaram a ocorrência de manifestações neurológicas mais graves como repercussões a nível de sistema nervoso central onde os pacientes apresentaram encefalites, meningites, síndromes cerebrovasculares. Além disso, foram reportados casos de pacientes que possuíam repercussões meses após o acometimento agudo da covid-19, sendo as manifestações relacionadas à distúrbios do sono e disfunções cognitivas.¹⁵

Portanto, é evidente que a covid-19 apresenta diversas manifestações clínicas que podem ser elucidadas pela compreensão do complexo e diversificado mecanismo de interação viral com os diferentes órgãos do corpo humano.

JUSTIFICATIVA

Devido ao fato de ser um vírus novo que em 2 anos de circulação contaminou mais de 536 milhões de pessoas e que possui ao menos 4 variantes de interesse clínico. Associado a isto, o surgimento de novos casos pelo mundo, mesmo após número expressivo de vacinados. Além disso, somado ao fato desta doença apresentar quadros neurológicos com potencial gravidade e sequelas permanentes e incapacitantes, fator econômico este que não pode ser negligenciado. Ademais, além de ser um problema de saúde ao redor do mundo, a COVID-19 ainda é um desafio no que tange o tratamento e a prevenção. Deste modo, faz-se necessário compreender melhor as repercussões no sistema neurológico pela a infecção do SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

Primário:

- Descrever as repercussões neurológicas do SARS-COV-2

Secundário:

- Apresentar fisiopatologia das repercussões neurológicas do covid-19
- Citar as possíveis manifestações neurológicas crônicas do covid-19

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, qualitativa, que visa discutir as repercussões neurológicas da COVID-19 na população mundial. Para este fim, foi realizada uma revisão dos artigos encontrados nas seguintes plataformas: Pubmed, Scielo e BVS (utilizando dos bancos de dados Medline e IILACS). Durante o período de junho de 2022 a setembro de 2022. Neste sentido, foram utilizados os seguintes descritores: SARS-COV 2 “AND” *neurological complications*, covid 19 “AND” *neurological*, covid 19 “AND” *neurological manifestations*, covid 19 “AND” *neurological complications*. Como filtros foram utilizados artigos publicados nos últimos 10 anos, que continham o texto completo, dos tipos de meta análises, ensaios clínicos e estudo clínico randomizado controlado, nos idiomas português e inglês, sendo encontradas um total 578 publicações. Os artigos foram pré-selecionados através da leitura do título e do resumo, com posterior análise do texto completo, foram utilizados 39 artigos, pois atenderam as temáticas propostas.

Os critérios de exclusão que foram utilizados são: artigos pagos, duplicatas, artigos que abordassem manifestações não neurológicas do covid-19 e artigos que não possuem pelo menos uma das seguintes palavras chaves: Covid-19, neurological manifestations, sars-cov 2, neurological, neurological complications, acute neurological diseases, chronic neurological diseases.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neuropatologia do sistema nervoso central

O vírus sars-cov 2 expressa um certo nível de tropismo para o sistema nervoso central

(SNC), devido a sua semelhança genética e patogênica ao Sar-cov. Contudo, a presença do vírus neste tecido está associada à virulência das diferentes cepas, bem como da gravidade da doença no paciente acometido. Este fato tem sido observado em pacientes que apresentaram a síndrome mais grave da covid-19 e obtiveram a presença de lesões a nível de SNC com presença de RT-PCR (Reverse transcription - Polymerase chain reaction) positivo para SARS COV 2 em líquido.¹⁶ A entrada do vírus para o interior da célula é determinado pela ligação da proteína *spike* com o ECA2 é compreendido também que a TPMRSS2 facilita este processo, portanto para que ocorra a infecção direta das células cerebrais é necessário que estes receptores estejam presentes. O receptor ECA2 foi encontrado no córtex motor, bulbo olfatório, substância nigra, porção posterior do giro do cíngulo, nos ventrículos, no terço médio do giro temporal, medula ventrolateral, núcleo do trato solitário e porção dorsal núcleo motor vagal.¹⁵

O mecanismo para o qual o vírus alcança este sistema se dá através de duas principais formas: o caminho trans neural que ocorre através da contaminação dos pneumócitos do tipo II nos pulmões e posteriormente aos filamentos neuronais do nervo vago que em sequência levaria a contaminação do centro cardio-respiratório no bulbo, ou podendo ocorrer através da adesão seguida de invasão do epitélio olfatório, infectando o nervo olfatório. Deste modo, o vírus alcançaria o bulbo olfatório pelo transporte axonal, uma vez que ele possui um nível elevado de Neuropilin-1 que é um dos receptores celulares que facilitam a entrada do SARs-CoV-2 nas células. Adicionalmente, células gliais presentes no epitélio olfatório podem servir de hospedeira para o vírus. Neste contexto, a glia embainhante olfatória está presente no epitélio olfatório, no bulbo olfatório e ao longo dos axônios de neurônios receptores olfatórios. Nas últimas décadas, estudos têm mostrado que esta glia pode servir de porta de entrada para diversas bactérias, como a *Streptococcus pneumoniae*¹⁸. Entretanto, ainda não está claro se o SARS Cov 2 utiliza esta glia da mesma forma, ou se o patógeno invade por via paracelular^{10,15,17,18}.

O caminho hematogênico acontece através da disseminação sanguínea do RNA viral que é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica devido ao fato das células endoteliais e astrócitos presentes nela apresentarem a enzima ECA2 ou da passagem pela de células sanguíneas contaminadas pela barreira hematoencefálica. O SARS-CoV-2 também é capaz de adentrar a barreira sangue líquido-cefalorraquidiano através das células epiteliais coroideas e células endoteliais fenestradas presentes no plexo coróide presente nos ventrículos laterais, pois ambas expressam a ECA2¹⁰.

O dano no tecido do SNC se dá principalmente pelo estado pró inflamatório e hipoxemia causado em resposta a contaminação dos astrócitos, neurônios e microglia pois estas células apresentam receptores ECA2. A multiplicação viral intracelular resulta na apoptose, o que determina a liberação de citocinas como fator de necrose tumoral, interferon-gamma, interleucinas 2, 6, 8 e 17. A agressão ao SNC induz a ativação proliferação da microglia que por início atua na contenção do avanço da contaminação celular pelo vírus visto que elas desempenham a função fagocitária, sendo a última barreira de defesa contra o patógeno no SNC. Entretanto a permanência prolongada do estado pró inflamatório associado a progressão da doença afeta sinapses neuronais em diversas áreas de encéfalo, além de promover toxicidade neuronal mediada pelo glutamato.^{19,20}

Não somente isso, a microglia pode desencadear um processo neurodegenerativo devido a ativação da metaloproteinase matriz, de forma a levar ao *stress* oxidativo que lesa simultaneamente os astrócitos, neurônios e o endotélio neurovascular que causa vasodilatação que resulta em hipóxia tecidual. Além disso, existe a expressão do ECA2 no endotélio vascular cerebral e pericitos o que pode levar ao dano na rede vascular cerebral levando a um estado pró inflamatório e pró coagulatório devido a ativação da cascata de coagulação, demonstrando em alguns pacientes mais graves que apresentavam um aumento dos valores de D-dímero e tempo de protrombina que sugere o evento de coagulação vascular disseminada intracraniano¹⁹⁻²¹.

Disfunção olfatória

O sintoma neurológico mais comum é disfunção olfatória que se apresenta clinicamente através de hiposmia, anosmia e até parosmia. Em um estudo prospectivo de 751 pacientes acompanhados com RT-PCR positivo, os autores mostraram que 621 (83%) dos pacientes referiram ter anosmia e 130 (17%) referiram ter perda parcial dos sintomas o que indica que 100% dos pacientes que completaram o estudo possuíam alguma desordem olfatória.¹⁴ No Irã um estudo com 10069 pacientes que possuíam síndrome gripal durante a pandemia de covid-19, porém não haviam realizado o teste de covid, mostrou que 75% dos pacientes demonstraram alguma disfunção olfatória, sendo mais presente no sexo feminino 71%.¹³ Outro autor também no Irã em um ensaio clínico de avaliação qualitativa do olfato com 120 participantes, sendo eles 60 positivos para covid-19 e 60 no grupo de controle. demonstrou que 75% dos pacientes com o diagnóstico positivo tiveram uma alteração de leve a moderada enquanto o grupo de controle não apresentou alguma alteração nessa mesma faixa de avaliação.²² No entanto em uma metanálise de 24 sendo 4 deles possuidores de uma análise objetiva da disfunção do olfato e 20 deles possuem análise de dados baseados em dados auto reportados pelos pacientes, destes estudos foram totalizados 8438 pacientes expôs que a incidência média da disfunção olfatória seria de 41%.²²

Em concordância os estudos apontam que a tais alterações olfatórias estão presentes tanto em pacientes com o quadro grave quanto em leves, tendo início da melhora dos sintomas em torno da segunda semana após início dos sintomas, não se estendendo após mais de 90% dos casos após 30 dias.^{13,14,21,22}

A hipótese para o mecanismo fisiopatológico dessa alteração se dá pela lesão indireta dos neurônios receptores olfatórios presentes nas fossa nasais e direta das células demais células do epitélio olfativo, uma vez que tanto as células de sustentação, basais e a glândula de bowman apresentam os receptores ECA2 e enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2) que adere também a proteína *spike*, somada a protease FURIN que é capaz de pré ativar a clivagem o que facilita a passagem do RNA viral para o interior da celular, levando a inflamação local e posterior morte celular, assim comprometendo tanto a adesão dos aromas as proteínas receptoras presentes nas porções dendríticas do neurônios quanto a secreção do muco da glândula basal que facilita a o contato entre os dendritos neuronais e os aromas.^{11,24} No entanto, autores também defendem que ocorre a lesão do bulbo olfatório através do processo transneuronal de disseminação da covid-19. O aparecimento desse sintoma pode estar relacionado a indivíduos que possuem uma resposta imunológica mais rápida e mais forte ao vírus.²⁵

Evidências apontam que assim como as células não neuronais do tecido epitélio olfatório o SARS-Cov 2 é capaz de infectar a glia embainhante olfatória que é responsável pela formação da bainha de mielina dos axônios dos neurônios olfatórios. Esta célula está presente em todo o trajeto axonal até o bulbo olfatório o que torna possível a passagem viral através da placa cribiforme do osso etmóide pelos forames que conectam o bulbo olfatório à cavidade nasal. Além disso, como dito anteriormente, a infecção da glia embainhante olfatória pode levar a um estado pró inflamatório e lesar diretamente o neurônio e iniciar um processo semelhante a desmielinização que acarreta em redução da velocidade de propagação do potencial de ação dos neurônios acometidos.²⁶

Disfunção do paladar

Esta outra repercussão apresenta-se clinicamente através da hipogeusia e ageusia, Na Europa um autor chegou à conclusão que de 417 pacientes, positivos para covid-19, 342 tiveram alguma disfunção no paladar, sendo ela uma através de hipogeusia e ageusia em 75% ou na capacidade de distinguir sabores em 21%, tendo essas alterações permanecidas por pelo menos 15 dias²⁷ Em outro estudo, o autor descreve a incidência da disfunção do paladar está em torno de 75% dos pacientes, em 70% dos casos a disfunção de paladar ocorre concomitantemente com a disfunção olfatória, enquanto que, em Wuhan, dos 214 pacientes hospitalizados somente 5,4% dos pacientes relataram alguma alteração na sensibilidade do paladar.²¹ No que tange a incidência desta alteração, esta é maior no sexo feminino que no masculino e mais de 72% dos pacientes apresentaram melhora após 3 semanas.²⁷

As principais hipóteses para o mecanismo fisiopatológico para a causa dessa alteração estão relacionadas a lesão direta por invasão viral das papilas gustativas presentes na língua, onde foram encontradas maior quantidade do receptor ECA2 que outros tecidos da cavidade oral, somado a isso levantou se a hipótese de dano celular direto devido a infecção das células receptoras de sabor tipo I,II e III que fazem parte da papila gustativa, visto que algumas células tipo I e II possuem em sua membrana celular os receptores ECA2 porém não expressam quantidade significativa de TMPRSS2, já as células tipo I não há dados sobre a expressão de ECA2 ou TMPRSS2, além disso as células troncos gustativas adultas que tem a função de repor constantemente as células presentes nas papilas gustativas podem apresentar um marcador denominada LGR5 expressam o ECA2 e TMPRSS2 tornando as células elegíveis para a infecção viral, portanto a disfunção do paladar se daria devido a uma falta de reposição celular das papilas gustativas.²⁴ Outra hipótese seria devido a lesão do epitélio e bulbo olfativo que levaria a posterior hipogeusia.²⁵

Síndrome de guillain barré

Esta é uma síndrome auto imune geralmente causada por uma reação cruzada entre componentes do patógeno e componentes neuronais, assim sensibilizando o sistema imune contra o tecido neuronal periférico do paciente, esta é condição rara que possui poucos relatos quanto ao efeito causal com SARS-CoV-2, no entanto esta condição foi descrita em pacientes que possuíam o diagnóstico de covid-19 como uma mulher de 61 anos que foi internada devido a paresia aguda em membros inferiores associado a fadiga, que após 8 dias de internação foi diagnosticado o covid-19 e após 15 dias foi diagnosticado Síndrome de guillain barré SGB.²⁸ Na Itália foram diagnosticados 5 pacientes com SGB após infecções de covid 19, neste período foram admitidos no mesmo período

foram admitidos 1200, no entanto, somente estes 5 pacientes tiveram a síndrome o que mostra a raridade desta eventual complicação, que clinicamente cursaram com paralisia aguda de membros inferiores e paralisia flácida aguda com tetraparesia e parestesia onde somente 2 destes pacientes apresentaram presença do vírus no líquido raquidiano.²⁹ Na Colômbia uma paciente mulher de 39 anos foi internada com a clínica de fadiga generalizada, intensas mialgias ascendentes de com início em membros inferiores, sendo a SGB diagnosticada através da eletromiografia.³⁰ No Irã um paciente de 65 anos foi hospitalizado com o quadro de quadriplegia simétrica aguda progressiva associada a paresia bilateral facial que se iniciou 5 dias antes da hospitalização, o paciente havia sido diagnosticado com RT-PCR para covid-19 e havia realizado uma tomografia computadorizada com imagem sugestiva de covid-19 2 semanas antes da hospitalização.³¹

A hipótese para o mecanismo causal está relacionada ao dano imunológico, um autor atribui essa reação a presença de dois grupos de hexapeptídeos os KDKKKK e EIPKEE com as proteínas do choque térmico 90 e 60 na composição viral que podem se tornar alvo da resposta imune adaptativa gerando uma reação cruzada contra estruturas próprio paciente.³² Já outro atribuiu a provável reação cruzada devido a interação da proteína *spike* do Sars-CoV 2 a GalNac que é um resíduo da GM1 e outros gangliosídeos o que levaria a células da resposta imune adaptativa reconhecerem os gangliosídeos presentes nos nervos periféricos.³³ Além disso, é plausível atribuir a invasão neuronal e a tempestade de citocinas que quando presente torna aumentada os níveis de citocinas no líquido cefalorraquidiano que está relacionado a quadros graves da síndrome de Guillain Barré.³²

Encefalite

A encefalite consiste na infecção no tecido cerebral por algum patógeno, usualmente se apresenta clinicamente através da alteração do nível de consciência, cefaleia, convulsões, delírium e coma. Um autor descreve uma paciente com 24 anos que começou com um quadro de cefaleia e febre no primeiro dia, no segundo dia foi-lhe prescrito laninamivir e sintomáticos devido ao diagnóstico de influenza, no quinto dia ele foi a outro médico devido a piora dos sintomas. No nono dia ele foi encontrado em casa com diminuição do nível de consciência. No hospital o paciente pontuava 6 na escala de coma Glasgow e rigidez de nuca. Na tomografia computadorizada (TC) de crânio apresentava edema cerebral, na TC de tórax apresentava vidro fosco bilateralmente presente em lobos inferiores e superior direito, no exame de Rt PCR nasofaríngeo para covid apresentava negativo, porém no líquido o resultado era positivo. Na ressonância magnética, apresentou sinais de hipertensão do ventrículo lateral e lobo temporal e hipocampal, atrofia hipocampal.¹⁶ Outro caso foi de uma aeromoça com mais de 50 anos, com diagnóstico feito através do RT-PCR nasofaríngeo apresentou sintomas como tosse febre e alteração do nível de consciência, na Ressonância magnética ela apresentou lesões hemorrágicas em tálamo bilateral média e lobos temporal. regiões sub insulares.³⁴ Outro autor descreve que dentre 841 pacientes 2 tiveram alteração no nível de consciência, ambos possuindo encefalopatia moderada em exame de eletroencefalograma e imagem da ressonância magnética sem alterações, um desses pacientes não possuía presença de RNA do SARS-CoV-2 em seu líquido, já no outro não foi realizado o exame.³⁵ No entanto uma meta análise de 610 estudos com somados 129008 pacientes reportou que a incidência da encefalite foi

de 0,215% dos pacientes com diagnóstico de covid-19, no entanto esse valor aumenta para 6,7% em pacientes graves, a mortalidade para os casos de encefalite de maneira geral foi de 13,4% sendo 3,94 vezes maior que a mortalidade da população geral acometida pelo covid 19 .³⁶

Cerebrovascular

Um estudo observacional de casos mostrou que de 214 pacientes hospitalizados com diagnóstico de covid-19 6 apresentaram quadro de complicação vascular cerebral sendo 5 de origem isquêmica e 1 de origem hemorrágica, também foi observado que a incidência desta complicação é diretamente proporcional à gravidade da infecção.²¹ Na Espanha de 841 pacientes 2,5% deles desenvolveram Acidentes vasculares cerebrais sendo 11 de origem isquêmica e 1 de origem hemorrágica no entanto os sítios de acometimento tiveram alta proporção na área vertebrobasilar e relacionados ao aumento de D-Dímero.³⁵ Outro autor na china observou que de 219 pacientes 10 apresentaram AVC isquêmicos sendo 5 em grandes vasos, 2 de oclusão de pequenos vasos, 3 de origem cardioembólica somados a um caso de AVE hemorrágico, dentro os pacientes com eventos isquêmicos 4 deles obtiveram menos de 4 pontos no escore do National Institute of Health stroke, os outros 4 obtiveram um escore maior ou igual a 8 .³⁷ Um estudo foi conduzido no Reino Unido com 125 pacientes que possuíam o diagnóstico de covid, deste grupo 57 sofreram de AVC isquêmico e 9 AVC de origem hemorrágicos³⁸ A incidência está relacionada a pacientes com hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e maiores de 60 anos e ao sexo masculino¹⁷

No que tange a fisiopatologia, além do mecanismo lesivo descrito anteriormente, a utilização do receptor ECA2 pelo vírus proporciona menor atividade da enzima em suas funções fisiológicas, o que leva a efeitos na rede microvascular do cérebro. Neste sentido, uma vez que a ECA2 está associada a regulação do sistema renina angiotensina-aldosterona, a adesão do vírus a esta enzima eleva o risco ao sistema vascular, somado a contaminação viral dos endotélios tanto vascular quanto arterial que por consequência gera um estado de hipóxia e cria um ambiente pró-trombótico. Isto ocorre devido ao organismo entrar em um estado de hipercoagulabilidade vascular disseminada e torna o paciente portador de covid-19 mais suscetível a ter eventos vasculares cerebrais.¹⁰

Síndrome pós-covid

Com o decorrer da pandemia foi percebido que pacientes que tiveram a covid-19 apresentavam sintomas mesmos após a melhora do período agudo conhecido da patologia, este quadro sintomático foi caracterizado pela comunidade médica como síndrome pós-covid que usualmente cursa com fadiga, fraqueza muscular, dispneia, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, confusão mental, alteração na memória, anosmia, artralgia e mialgia. Estes sintomas podem permanecer por mais de 6 meses após a infecção pelo SARS-CoV-2, as principais hipóteses para a permanência dos sintomas neurológicos após a melhora da covid 19 estão relacionadas a permanência do processo inflamatório desencadeado por fenômenos autoimunes devido ao aumento de células CD27-IgD-B, CD8+, CD4 Th17 e Th1 e persistência de valores aumentados de IL 6 e 10 fator de crescimento endotelial vascular.³⁹ Uma meta análise de mais de 10 mil pacientes concluiu que dentre as repercussões neurológicas da síndrome pós covid as com maior incidência são confusão mental, distúrbios do sono e alteração na memória com valores de 32%,31% e 28%

respectivamente. ⁴⁰

CONCLUSÃO

Deste modo, é possível concluir que a covid-19 é capaz de gerar repercussões neurológicas agudas, tais como: anosmia e ageusia, encefalites e acometimentos cerebrovasculares. Em relação à síndrome de Guillain barré, ainda não é possível estabelecer uma relação causal com a covid-19, pois os dados da literatura não são suficientes. No que tange a encefalite, apesar da baixa incidência, os casos reportados possuem exames complementares que confirmam a presença do vírus em regiões encefálicas. A respeito dos acometimentos cerebrovasculares, sua incidência é baixa em relação a população cometida pelo covid-19. o entanto, esta complicação está associada a outras comorbidades dos pacientes infectados pelo covid-19 e relacionada aos piores desfechos clínicos. Em relação a fisiopatologia, os mecanismos da covid-19 ainda não estão claros e precisam ser melhor investigados. As síndromes crônicas do covid-19 que são atribuídas ao campo neurológico possuem uma incidência relevante dentre os pacientes que apresentam a síndrome pós-covid-19 sendo elas apresentadas através dos distúrbios do sono e cognição.

REFERÊNCIAS

1. World health organization [home page na internet]. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 June 2022 [acesso em 26 jun 2022]. Disponível em <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2022>
2. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde [home page na internet] Boletim Epidemiológico ESPECIAL: COVID-19 [acesso em 26 jun 2022]. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-118-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>.
3. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 1º de janeiro de 2020;9(1):221–36.
4. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. junho de 2020 [citado 27 de junho de 2022];26(6). Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0239_article.htm
5. Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 26 de junho de 2020;368(6498):1422–4.
6. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*. agosto de 2020;112:102463.
7. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. julho de 2020;146(1):203-206.e3.

8. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayr E, Munblit D, Rodriguez del Rio P, et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Genuneit J*, organizador. *Pediatr Allergy Immunol*. julho de 2020;31(5):442–8.
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. dezembro de 2020;7(1):11.
10. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 20 de janeiro de 2021;11:573095.
11. Fodouliau L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*. dezembro de 2020;23(12):101839.
12. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. julho de 2020;10(7):806–13.
13. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62.
14. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. novembro de 2020;27(11):2318–21.
15. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. novembro de 2021;71(11):2192–209.
16. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. maio de 2020;94:55–8.
17. Xu Y, Zhuang Y, Kang L. A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Med Sci Monit [Internet]*. 11 de junho de 2021 [citado 2 de dezembro de 2022];27. Disponível em: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/932962>
17. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol*. setembro de 2021;58(9):4694–715.
- 18.
19. Macedo-Ramos H, Ruiz-Mendoza S, Mariante RM, Guimarães EV, Quadros-de-Souza LC, Paiva MM, et al. *Streptococcus pneumoniae* resists intracellular killing by olfactory ensheathing cells but not by microglia. *Sci Rep*. dezembro de 2016;6(1):36813.
20. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *JAD*. 30 de junho de

2020;76(1):3–19.

21. Xiong M, Liang X, Wei Y. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol.* junho de 2020;189(6):1050–2.
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 1º de junho de 2020;77(6):683.
23. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* agosto de 2020;10(8):944–50.
24. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings.* agosto de 2020;95(8):1621–31.
25. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron.* julho de 2020;107(2):219–33.
26. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* outubro de 2020;41(10):2657–69.
27. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol.* outubro de 2020;92(10):1845–57.
28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* agosto de 2020;277(8):2251–61.
29. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology.* maio de 2020;19(5):383–4.
30. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 25 de junho de 2020;382(26):2574–6.
31. Mackenzie N, Lopez-Coronel E, Dau A, Maloof D, Mattar S, Garcia JT, et al. Concomitant Guillain-Barre syndrome with COVID-19: a case report. *BMC Neurol.* dezembro de 2021;21(1):135.
32. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience.* junho de 2020;76:233–5.
33. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress and Chaperones.* setembro de 2020;25(5):731–5.
34. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. *Journal of the Neurological Sciences.* janeiro de 2021;420:117263.

35. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. agosto de 2020;296(2):E119–20.
36. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 25 de agosto de 2020;95(8):e1060–70.
37. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. outubro de 2021;28(10):3491–502.
38. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. setembro de 2020;5(3):279–84.
39. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*. outubro de 2020;7(10):875–82.
40. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. novembro de 2021;20(11):102947.
41. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. março de 2022;434:120162.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE GLAUCOMA CONGÊNITO

IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS OF CONGENITAL GLAUCOMA

Rhaysa B. Vitoi¹; João Maria Ferreira²

¹Aluna do Curso de Medicina do UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos. rhabvitoi@hotmail.com

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

RESUMO

Introdução: O glaucoma congênito primário é um glaucoma de desenvolvimento que ocorre antes dos três anos de idade, podendo levar à cegueira. Para proceder com o melhor manejo da doença, devido a sua natureza progressiva e cegante, juntamente com a longa vida útil da população afetada, são fundamentais o diagnóstico precoce e a instauração da terapia adequada, que é de longa duração. **Objetivos:** Primário: Compreender os desafios do diagnóstico precoce do glaucoma congênito. Secundários: Esclarecer a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento do glaucoma congênito; informar as mais recentes descobertas e formas de diagnóstico precoce para o glaucoma congênito. **Métodos:** Revisão da literatura em artigos científicos (2017-2022) pesquisados através das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e *Cochrane Library*. **Resultados:** A pesquisa realizada resultou em um total de 13 artigos que traziam informações sobre fatores relacionados ao diagnóstico do glaucoma congênito primário, como os principais sintomas, exames de imagem e outros instrumentos que podem ser utilizados. **Conclusões:** Os principais sintomas são buftalmia, lacrimejamento excessivo, opacidade da córnea, fotofobia, blefaroespasmos, aumento da PIO e edema da córnea. Entre as opções de exames, há: sistemas de imagem do segmento anterior (especialmente a tomografia de coerência óptica portátil), biomicroscopia ultrassônica de alta frequência, paquímetros, densitometria corneana, medições topográficas, propriedades biomecânicas e tonômetros. Em um futuro próximo, poderá se utilizar a pesquisa por biomarcadores.

Descritores: Glaucoma, pediatria, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Primary congenital glaucoma is a developmental glaucoma that occurs before three years of age and can lead to blindness. To proceed with the best management of the disease, due to its progressive and blinding nature, together with the long useful life of the affected population, early diagnosis, and the establishment of adequate therapy, which is long-lasting, are essential. **Aims:** Primary: To understand the challenges of early diagnosis of congenital glaucoma. Secondary: Clarify the pathophysiology involved in the development of congenital glaucoma; inform the latest discoveries and ways of early diagnosis for congenital glaucoma. **Methods:** Literature review of scientific articles (2017-2022) searched through the following databases:

PubMed, SciELO, Virtual Health Library and Cochrane Library. **Results:** The research carried out resulted in a total of 13 articles that brought information about factors related to the diagnosis of primary congenital glaucoma, such as the main symptoms, imaging tests and other instruments that can be used. **Conclusions:** The main symptoms are buphthalmia, excessive tearing, corneal opacity, photophobia, blepharospasm, increased IOP and corneal edema. Among the exam options, there are: anterior segment imaging systems (especially portable optical coherence tomography), high-frequency ultrasonic biomicroscopy, calipers, corneal densitometry, topographic measurements, biomechanical properties, and tonometers. Soon, the search for biomarkers may be used.

Keywords: Glaucoma, pediatrics, diagnosis

INTRODUÇÃO

O glaucoma congênito primário é um glaucoma de desenvolvimento que ocorre antes dos três anos de idade, em consequência de uma obstrução que impede a drenagem adequada do humor aquoso causada pelo desenvolvimento anormal da malha trabecular e do ângulo da câmara anterior. [1] Pode levar à cegueira em recém-nascidos e crianças muito pequenas. [2]

A malha trabecular é um tecido poroso que possui canais interconectados cuja função é drenar o humor aquoso da câmara anterior para o canal de Schlemm. O canal de Schlemm tem a função de drenar o humor aquoso para as veias episclerais. Ou seja, qualquer obstrução que ocorra em sua estrutura pode elevar consideravelmente os níveis da pressão intraocular (PIO). [1,3]

O glaucoma congênito primário é uma doença rara, mas tem um grande impacto no desenvolvimento e na qualidade de vida da criança ao longo de toda a sua vida. [3] Sua taxa de ocorrência varia em diferentes comunidades e fronteiras geográficas, [2] mas segundo a *European Glaucoma Society*, sua incidência ocorre em cerca de 1 em 12-18.000 nascimentos entre os europeus brancos, podendo ser de 5 a 10 vezes maior se houver consanguinidade dos pais. **É mais comum no sexo masculino (65%) e é bilateral em 70% dos pacientes.** [3]

Sua etiologia ainda não é totalmente conhecida, [2] porém sabe-se que **há uma forte influência monogênica** na doença e a hereditariedade apresenta herança recessiva com penetrância variável na maioria dos casos ou, ainda, esporádica. Já foram identificadas anormalidades cromossômicas específicas nos cromossomos 1p36 e 2q212. Diante disso, **é recomendado o teste genético em caso de suspeita, para descartar outras anomalias congênitas que possam ter impacto no planejamento familiar.** [3] Entre os loci genéticos já identificados estão: GLC3A, GLC3B, GLC3C e GLC3D. Os alvos proteicos relevantes mais importantes para a disgenesia trabecular e do canal de Schlemm envolvem moléculas alvo que incluem, principalmente, as proteínas CYP1B1, LTBP2 e TEK/Tie2. [4]

Recentemente, Kanavi et al. [5] analisaram o globo ocular de um feto abortado eletivamente, que apresentava mutações no citocromo p4501B1 (codificada pelo gene CYP1B1), portanto, predisposto ao glaucoma congênito primário, e o compararam com o de outro feto saudável da mesma idade. Foram identificadas e descritas alterações histopatológicas revelando o efeito da deficiência de citocromo p4501B1 nos tecidos oculares durante o desenvolvimento fetal, o que

contribuiu para o fenótipo de glaucoma. Entre o que foi observado destaca-se o desenvolvimento retardado nos tecidos oculares, expressão diminuída da proteína citocromo p4501B1, estrutura da matriz extracelular irregular e biomarcador de estresse oxidativo aumentado.

O glaucoma congênito primário também é chamado de glaucoma do desenvolvimento, pois nem sempre pode se apresentar imediatamente após o nascimento. [6] Pode ser identificado do nascer aos primeiros anos de vida, sendo classificado da seguinte forma: Início neonatal ou recém-nascido (0-1 mês); Início infantil (>1 até 24 meses); Início tardio ou reconhecimento tardio (>2 anos). Essa classificação consta no sistema desenvolvido pela *Childhood Glaucoma Research Network* (CGRN), que se tornou a primeira Classificação de Consenso Internacional sobre glaucomas infantis, criando um sistema que inclui todos os tipos de glaucoma e suspeita de glaucoma. Para esse sistema, o glaucoma congênito primário é aquele que se desenvolve na ausência de quaisquer condições adquiridas ou não adquiridas, com bupftalmo. [7]

O glaucoma congênito já foi considerado intratável, com cegueira inevitável, mas os recentes avanços em estudos bioquímicos e genéticos, associados a introdução de novas ferramentas de diagnóstico, medicamentos para redução da PIO e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas levaram a um melhor entendimento dessa doença, que ainda é considerada devastadora, mas que tem apresentado conquistas importantes na preservação da visão das crianças afetadas. [1]

Para proceder com o melhor manejo da doença, devido a sua natureza progressiva e cegante, juntamente com a longa vida útil da população afetada, são fundamentais o diagnóstico precoce e a instauração da terapia adequada, que é de longa duração. Isso envolve o conhecimento das mais recentes descobertas em relação à fisiopatologia da doença e métodos de diagnóstico, justificando a importância dessa pesquisa.

OBJETIVOS

Primário: Compreender os desafios do diagnóstico precoce do glaucoma congênito.

Secundários: Esclarecer a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento do glaucoma congênito; informar as mais recentes descobertas e formas de diagnóstico precoce para o glaucoma congênito.

MÉTODOS

O método para realização do estudo foi a revisão da literatura, tendo como fonte de pesquisa artigos científicos indexados e pesquisados através das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Cochrane Library*. Por se tratar de bases de busca internacionais, as palavras-chave para pesquisar os artigos foram em inglês: “*congenital glaucoma*” AND “*diagnosis*”. Foi estabelecido que a expressão “*congenital glaucoma*” estivesse obrigatoriamente presente no título dos artigos.

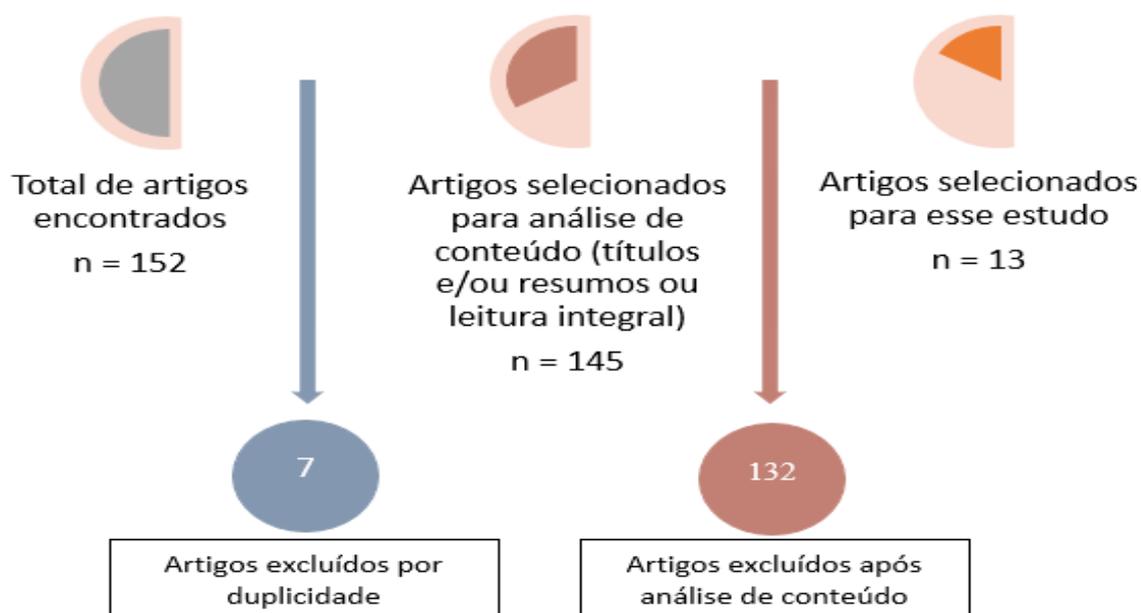
Para reduzir os artigos àqueles de maior interesse, foram escolhidos os seguintes filtros como critérios de inclusão: texto integral disponível; período de publicação dos últimos cinco anos (2017-2022); idioma português, espanhol ou inglês; sem restrição sobre o tipo de metodologia

de estudo. O critério prévio de exclusão foi estudos em espécies animais, mas também foram excluídos aqueles que não traziam informações direcionadas para a fisiopatologia e o diagnóstico do glaucoma congênito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada resultou em um total de 152 artigos, sendo 131 no PubMed, 11 na BVS, 10 na *Cochrane Library* e nenhum no SciELO. Os da *Cochrane Library* eram todos estudos clínicos direcionados para o tratamento, portanto nenhum foi selecionado. Entre os 152, houve 7 duplicidades entre artigos. Portanto foram 145 artigos no total, avaliados por seus títulos e resumos. Destes, 103 artigos foram excluídos, por serem voltados apenas para o tratamento da doença. Os demais 42 foram lidos parcialmente ou na íntegra, para análise de conteúdo, sendo selecionados 13 para compor essa revisão (além dos sete utilizados na introdução, totalizando 20 artigos).

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa e seleção de artigos.



Após a análise de conteúdo dos artigos encontrados, pode-se observar que a maioria dos estudos referentes ao glaucoma congênito é voltada para seu tratamento, que não era o foco desse estudo, visto que o interesse era em informações sobre diagnóstico. Nesse sentido, é importante iniciar informando que o glaucoma congênito primário é uma doença potencialmente incapacitante visual (podendo levar a cegueira) devido à atrofia do nervo óptico, ambliopia, afecção da córnea, altos erros de refração e traz um risco de complicações secundárias que podem levar a inúmeras cirurgias. [8] O objetivo do tratamento é reduzir a PIO e, com a aplicação dessa abordagem, proteger as células ganglionares da retina de mais danos. O tratamento padrão-ouro é cirúrgico, podendo incluir goniotomia ou trabeculotomia e, em casos resistentes, trabeculectomia e implante de shunts. [9]

O glaucoma congênito primário é definido como uma anormalidade idiopática isolada e não sindrômica (trabeculodisgenesia) do ângulo da câmara anterior, que ocorre no terceiro trimestre de gestação. Essa parada do desenvolvimento resulta em obstrução trabecular e uma íris suspensa mais anteriormente. [8] Entre os artigos que foram selecionados para esse trabalho, que trouxeram dados sobre o diagnóstico, está o realizado por Elksne et al. [9], que informam que entre os principais sintomas observáveis no glaucoma congênito estão: aumento do globo ocular (bftalmia – 75% dos pacientes – um diâmetro da córnea maior que 11 mm para um recém-nascido e acima de 12 mm para uma criança com menos de um ano é considerado patológico), lacrimejamento excessivo (58,3%) e opacidade da córnea (41,7%). Também são comuns a fotofobia e o blefaroespasmos. [9] Outros achados clínicos são: aumento da PIO (> 21 mm Hg), edema da córnea, rupturas na membrana de Descemet (estrias de Haab) e escavação do disco óptico. [8,10]

Mas a bftalmia é um dos principais sintomas e ocorre devido ao estiramento das membranas oculares elásticas. Quando esse sintoma é negligenciado, pode fazer com que o olho aumente tremendamente, com diâmetros da córnea relatados de 16 a 18 mm. As complicações relatadas com o aumento extremo do globo incluem miopia por alongamento axial, astigmatismo por aumento desigual da córnea, cicatrização da córnea e, às vezes, deslocamento do cristalino e descolamento da retina. [11]

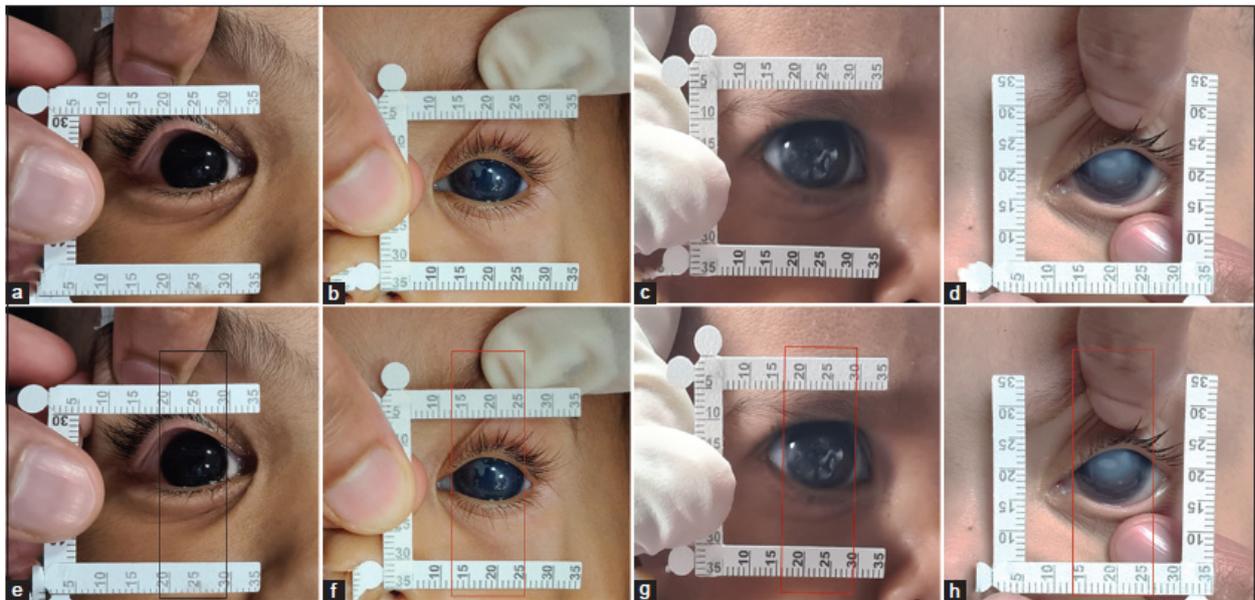
No entanto, como leva um certo tempo para que o alargamento ocular e a opacidade da córnea se desenvolvam como resposta a um aumento prolongado da PIO, um diagnóstico precoce depende da realização de um exame adequado de lactentes e recém-nascidos, sendo que realizar um exame como esse sem anestesia geral ainda é o principal problema para a precocidade desse diagnóstico. Além do diâmetro da córnea, outra medida diagnóstica importante é a espessura central da córnea, mas esta não deve ser aplicada para ajustar as medidas da PIO, pois sua utilidade na tonometria infantil ainda precisa ser determinada. O comprimento axial normal para um recém-nascido é de cerca de 16,8 mm e cerca de 20,6 mm para uma criança de 12 meses [9].

Bafna et al. [12] explicam que existem vários métodos disponíveis para avaliar os diâmetros da córnea, incluindo o uso do paquímetro Castroviejo, paquímetro digital e sistemas de imagem do segmento anterior, como orbscan, pentacam, Galilei, eyesys, IOL master e lenstar. No entanto, esses dispositivos de imagem do segmento anterior não podem ser usados em lactentes devido à baixa cooperação do paciente, além do uso de paquímetros requer a administração de anestesia. Diante disso, os autores alegam que seria de grande benefício se o profissional de saúde de primeiro contato, como os médicos generalistas no centro de saúde primário, os obstetras que conduzem o parto ou os pediatras, fossem treinados para realizar uma triagem básica para glaucoma congênito em neonatos e lactentes e encaminhar os casos duvidosos a um oftalmologista.

Tendo essa premissa como ponto de partida, o objetivo dos autores foi desenvolver uma ferramenta simples, em forma de U, para auxiliar na estimativa dos diâmetros da córnea em ambientes onde um paquímetro oftálmico não está disponível ou o exame sob anestesia não é viável ou recomendável, como em lactentes. Esse estudo traz um ponto importante, pois essa ferramenta permitiria medir o diâmetro da córnea em pacientes com glaucoma congênito primário sem necessidade de anestesia ou sedação. Para criar a ferramenta em forma de U, foram utilizadas

três tiras de Schirmer ou uma régua imprimível (Figura 2). Os pacientes foram 50 bebês que apresentavam suspeita de glaucoma congênito. Os diâmetros da córnea foram medidos usando a ferramenta U e, em seguida, durante o exame sob anestesia ou sedação, os diâmetros da córnea foram medidos usando o paquímetro Castroviejo. A diferença entre os diâmetros da córnea medidos usando as duas técnicas foi de $-0,114$ mm e os limites de concordância (LoA) de $-0,965$ a $0,737$ mm. Portanto, os diâmetros da córnea medidos com ambos os instrumentos tiveram uma boa correlação. Esse resultado comprova que a ferramenta em U pode ser usada para triagem de glaucoma congênito. [12]

Figura 2 – Colocação e medição do diâmetro da córnea usando a ferramenta U.



Legenda: Olho normal (a, e), glaucoma congênito primário (b, c, f, g) e anomalia de Peter (d, h).

Fonte: Bafna et al. [12].

Mas, ainda que essa ferramenta seja útil como triagem, a avaliação de outros parâmetros, como pressão intraocular, comprimento axial e cabeça do nervo óptico, é imperativa para estabelecer o diagnóstico de glaucoma congênito, sendo esses parâmetros mais bem avaliados sob sedação ou anestesia. Para isso, o paquímetro Castroviejo é preferido em relação à ferramenta U [12].

Em outro estudo, Abdeen et al. [13] descreveram as estruturas e parâmetros do ângulo da câmara anterior em crianças com menos de 24 meses de idade com glaucoma congênito primário e em crianças normais, usando a tomografia de coerência óptica portátil para avaliação do segmento anterior, como uma técnica de consultório sem contato. Nesse caso, não foi necessária sedação. Foram avaliados: mapa de paquimetria da córnea, largura do ângulo da câmara anterior e espessura da íris. A identificação da malha trabecular, do canal de Schlemm e do esporão escleral foi avaliada em ambos os grupos

A largura do ângulo da câmara anterior nasal e temporal em lactentes com glaucoma foi significativamente maior que no grupo controle. Já a espessura da íris foi significativamente reduzida. A malha trabecular foi identificada em todos os olhos normais (100%) e em 34,6% dos olhos com glaucoma. Da mesma forma, o canal de Schlemm foi identificado em 72,7% dos

olhos normais versus 15,4% dos com glaucoma. Nos olhos com glaucoma, uma estrutura anormal ocluindo o ângulo foi observada em 26,9% e uma membrana hiperreflexiva em 19,2%. A íris foi inserida anteriormente em todos os olhos com glaucoma e a iridotrabeculodisgenesia foi claramente identificada (com inserção anterior constante da íris). O tecido anormal obscurecendo o ângulo foi observado em bebês com glaucoma mais jovens e o afinamento da íris parecia ser parte da patologia, não um resultado da elevação da PIO. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que o uso da tomografia de coerência óptica portátil permite o exame tomográfico do ângulo da câmara anterior em lactentes com glaucoma congênito, podendo ajudar na compreensão da patologia da doença e na otimização do tratamento. [13]

Em estudo semelhante, Pilat et al. [14] investigaram o potencial da tomografia de coerência óptica portátil na avaliação do segmento anterior do olho em pacientes com glaucoma congênito primário em crianças, sem anestesia ou sedação. Segundo os autores, a tomografia de coerência óptica portátil permite excelente visualização das estruturas, tendo um potencial significativo para melhorar o diagnóstico e o tratamento do glaucoma congênito, pois informações clinicamente relevantes podem ser obtidas de forma não invasiva e sem sedação.

Outra opção para o diagnóstico precoce é a biomicroscopia ultrassônica (UBM), porém com anestesia geral. Fornece uma avaliação não invasiva, em tempo real, dinâmica, contínua e *in vivo* da morfologia da estrutura do segmento anterior em pacientes com glaucoma congênito e, mais importante, é adequada para exame em bebês e crianças menores na posição supina, em comparação com a tomografia de coerência óptica padrão do segmento anterior, que só pode ser realizada em uma criança sentada e acordada. A UBM padrão de 50 MHz é limitada por sua baixa resolução e não pode fornecer medições quantitativas do canal de Schlemm e da malha trabecular. Já uma UBM de alta frequência, de 80 MHz, mais recente, oferece uma visão mais detalhada do segmento anterior, com uma melhoria na resolução axial. [15]

As dimensões da estrutura do ângulo da câmara anterior *in vivo* são essenciais para entender a patogênese do glaucoma congênito. Por isso, Shi et al. [15] realizaram a avaliação de 31 olhos de 40 bebês com glaucoma congênito (com idades entre 3 e 96 meses) e 11 olhos contralaterais não afetados. Foram medidos alguns parâmetros, incluindo a proporção de membrana tecidual anormal observável e canal de Schlemm, a maior área transversal do canal de Schlemm, diâmetro meridional do canal de Schlemm, ângulo da íris trabecular, espessura da malha trabecular, espessura da íris, comprimento do processo ciliar e espessura do limbo corneano. Essas medidas foram comparadas entre os dois grupos e foi explorada sua relação com a idade.

Os autores identificaram uma membrana tecidual anormal em 27,5% dos olhos com glaucoma congênito e nenhuma nos olhos não afetados. Presença do canal de Schlemm normal foi observada em 100% nos olhos não afetados, porém apenas em 73,1% dos olhos com glaucoma congênito. A área transversal de canal de Schlemm, diâmetro meridional do canal de Schlemm, espessura da íris e espessura do limbo corneano foram todos significativamente menores em olhos com glaucoma congênito em comparação com olhos não afetados. O ângulo da íris trabecular e o comprimento do processo ciliar em olhos não afetados foram menores do que os olhos com glaucoma congênito. Entre as características analisadas, a área transversal de canal de Schlemm,

espessura da malha trabecular, espessura da íris e comprimento do processo ciliar foram todos significativamente correlacionados com a idade nos olhos com glaucoma congênito. Com esses resultados, os autores acreditam que as informações anatômicas avaliadas por UBM de alta frequência podem fornecer uma ferramenta útil para auxiliar na compreensão da disgenesia e alterações com a idade do ângulo da câmara anterior no glaucoma congênito. [15]

Também utilizando UBM de alta frequência, Drechsler et al. [16] avaliaram 180 imagens de 44 olhos, de 30 indivíduos (18 controles e 12 com glaucoma, idade média de $5,2 \pm 8,0$ anos, intervalo de 0,2-25,8 anos), identificando várias diferenças estruturais mensuráveis da córnea entre aqueles com glaucoma congênito primário e os controles, e entre o glaucoma congênito primário e secundário, incluindo, entre outros, largura e espessura da córnea. Portanto, essas características podem ser usadas para diagnosticar ou monitorar a progressão do glaucoma congênito primário.

No entanto, o ideal é buscar por formas diagnósticas que não necessitem de anestesia. No estudo de Morales-Fernández et al. [10], realizado em adultos, os autores descrevem o uso da densitometria corneana, medições topográficas e propriedades biomecânicas em pacientes com glaucoma congênito primário e pacientes saudáveis. Foram examinadas as correlações entre as seguintes variáveis, para determinar sua capacidade diagnóstica de glaucoma: PIO, melhor acuidade visual corrigida, densitometria corneana, dados topográficos, histerese corneana (indica a capacidade da córnea em absorver e dissipar energia) e fator de resistência corneana.

A análise resultou na observação de que a densitometria geral foi significativamente maior no grupo glaucoma, enquanto a histerese corneana e o fator de resistência corneana foram menores. Em relação as médias das elevações posterior, central e anterior e as médias da ceratometria, foram maiores no grupo glaucoma. Além disso, no grupo glaucoma, a densitometria geral mostrou correlação significativa com histerese corneana e com melhor acuidade visual corrigida. Com base nesses achados, pode-se afirmar que a densitometria está aumentada e as propriedades biomecânicas da córnea diminuídas em pacientes com glaucoma congênito primário. No caso de pacientes lactentes, a melhor acuidade visual corrigida não se aplica, mas demais medidas podem ser utilizadas em uma análise para diagnóstico. Já para o acompanhamento posterior, como a densitometria e a acuidade visual apresentaram correlação negativa e significativa, essa medida poderia ser utilizada como parâmetro indireto da melhor acuidade visual corrigida na prática clínica. [10]

Também é fundamental a medição da PIO, através de um tonômetro. Morales-Fernández et al. [17] compararam os resultados das medições da PIO feitas com dois diferentes tonômetros, para averiguar sua concordância. Foram utilizados o tonômetro de rebote Icare ic200 (RT200) e o tonômetro de aplanção portátil (PAT) Perkins, em pacientes pediátricos com glaucoma congênito primário. Também foram avaliados os impactos de várias covariáveis nas medições usando os dois dispositivos. foi encontrada uma boa concordância geral entre os dois tonômetros, porém, deve-se ter cautela quando apontarem valores elevados de PIO, pois parecem existir diferenças sistemáticas e proporcionais entre os dois métodos. Diante desse resultado, pode-se sugerir que, ao se deparar com valor elevado de PIO, refaça-se o teste com outro tonômetro, para comparar os resultados.

Em um estudo posterior, esse mesmo grupo de pesquisadores identificou que a histerese corneana e o fator de resistência corneana são os principais fatores que interferem nas medidas da PIO feitas com ambos os tonômetros em pacientes com glaucoma congênito primário e em controles saudáveis [18]

Uma forma bastante precoce de detectar do glaucoma congênito primário é através da ultrassonografia pré-natal, porém nem sempre é possível. Sabe-se que cerca de 40% dos glaucomas congênitos são diagnosticados antes dos três meses de idade, porém não se sabe se o aumento da PIO começa antes do nascimento, visto que a medição da PIO não é um teste neonatal padrão. Por outro lado, é raro que o aumento da PIO chegue a alterar as dimensões da órbita fetal. Mas, como a taxa de crescimento da órbita fetal, medida em exames ultrassonográficos pré-natais, aumenta em um padrão linear previsível em fetos normais, qualquer desvio pode prever doenças. Inclusive, já foi relatado que a buftalmia fetal detectada por ultrassonografia pré-natal está associada ao glaucoma congênito. Sendo diagnosticada, a intervenção neonatal precoce pode melhorar as chances de manter a visão. [19]

Com a evolução do conhecimento de biomarcadores moleculares, uma forma interessante de se diagnosticar o glaucoma congênito primário seria identificando biomarcadores da doença. Pensando nisso, Chen et al. [20] empregaram cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa por *time-of-flight*, para revelar de forma abrangente as características metabólicas do glaucoma congênito primário, buscando identificar características moleculares relativas aos mecanismos patogênicos da doença. Foram analisadas amostras de humor aquoso de pacientes com glaucoma congênito primário, com catarata congênita, com catarata relacionada à idade e com glaucoma primário de ângulo aberto. Uma análise posterior sugeriu que os pacientes com glaucoma congênito primário apresentavam um perfil metabolômico significativamente distinto. Três metabólitos associados a aminoácidos, incluindo glicina, ureia e fenilalanina, foram identificados como significativamente diferentes, e três polimorfismos de nucleotídeo único foram associados ao glaucoma, rs7114303, rs9364602 e rs2165241, sendo determinados como relacionados a esses três metabólitos.

Esses resultados indicam que certos metabólitos associados a aminoácidos e seus metabolismos são elementos reguladores chave e vias metabólicas na patogênese do glaucoma congênito primário. Com isso, apresentou especialmente a glicina como um potencial biomarcador para diagnóstico precoce e pode fornecer novas estratégias terapêuticas para a doença. [20]

CONCLUSÃO

O glaucoma congênito pode levar à cegueira, além de necessitar de acompanhamento ao longo da vida, podendo reduzir a qualidade de vida dos pacientes, parentes e cuidadores. Para evitar isso, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato podem resultar em melhores resultados em longo prazo e, portanto, é fundamental identificar as crianças afetadas em um estágio inicial.

Diante da suspeita clínica, o que pode surgir frente a sintomas como buftalmia, lacrimejamento excessivo, opacidade da córnea, fotofobia, blefaroespasma, aumento da PIO,

edema da córnea, entre outros, é preciso promover uma investigação para confirmar o diagnóstico. Há opções de exames bastante precisos, como os sistemas de imagem do segmento anterior e biomicroscopia ultrassônica de alta frequência, porém, quando para uso em lactentes, geralmente requerem a administração de anestesia, o que é um ponto desfavorável. No entanto, a tomografia de coerência óptica portátil permite a avaliação do segmento anterior do olho em lactentes sem necessidade de anestesia ou sedação.

Como alternativa mais simples, há o paquímetro Castroviejo e paquímetro digital, bem como um exame a ferramenta em U. Estes instrumentos fornecem estimativa dos diâmetros da córnea, servindo como testes de triagem. Outras boas opções são a densitometria corneana, as medições topográficas e as propriedades biomecânicas, pois observou-se que pacientes com glaucoma congênito apresentam maior densitometria corneana e propriedades biomecânicas corneanas mais baixas do que pacientes saudáveis. Além disso, naqueles com glaucoma, foi observada correlação negativa entre densitometria global e histerese corneana. Também é fundamental a medição da PIO, o que pode ser feito com uso de tonômetros, sem necessidade de anestesia.

Todas essas ferramentas são importantes e auxiliam no diagnóstico, devendo ser utilizadas conforme o caso que se apresente e a realidade de cada família. Afinal, é por meio de um diagnóstico e intervenção precoces que se conseguirá manter a visão, prevenindo a progressão do quadro para a cegueira. Em um futuro próximo, poderá se utilizar a pesquisa por biomarcadores para diagnosticar a doença de forma rápida, eficaz e precoce.

REFERÊNCIAS

1. Badawi AH, Al-Muhaylib AA, Al Owaifeer AM, Al-Essa RS, Al-Shahwan SA. Primary congenital glaucoma: An updated review. *Saudi J Ophthalmol.* 2019 Oct-Dec; 33(4):382-388. doi: 10.1016/j.sjopt.2019.10.002.
2. Khan MU, Zia MUQ, Tabassum W. An insight into primary congenital glaucoma. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020; 30(1):39-43. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020027901.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun; 105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
4. Mocan MC, Mehta AA, Aref AA. Update in genetics and surgical management of primary congenital glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2019 Dec 31; 49(6):347-355. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.28828.
5. Kanavi MR, Yazdani S, Elahi E, Mirrahimi M, Hajizadeh M, Khodaverdi S, Suri F. Prenatal diagnosis of primary congenital glaucoma and histopathological features in a fetal globe with cytochrome p4501B1 mutations. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Nov 3:11206721211051235. doi: 10.1177/11206721211051235.
6. Kaur K, Gurnani B. Primary congenital glaucoma. 2021 Dec 20. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [access in 29 jun 2022]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574553/>

7. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AV. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Sep;29(5):385-394. doi: 10.1097/ICU.0000000000000516.
8. Pedersen KB, Kappelgaard P, Kessel L, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Bach-Holm D. Primary congenital glaucoma in Denmark, 1977-2016. *Acta Ophthalmol*. 2020 Mar;98(2):182-189. doi: 10.1111/aos.14207.
9. Elksne E, Baumane K, Ozolins A, Valeina S. The epidemiological and clinical findings from the Latvian Registry of Primary Congenital Glaucoma and Evaluation of Prognostic Factors. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 7;57(1):44. doi: 10.3390/medicina57010044.
10. Morales-Fernández L, Benito-Pascual B, Pérez-García P, Perucho-González L, Sáenz-Francés F, Santos-Bueso E, García-Bella J, Sánchez-Jean R, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM. Corneal densitometry and biomechanical properties in patients with primary congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2021 Dec;56(6):364-370. doi: 10.1016/j.jcjo.2021.01.009.
11. Dhingra D, Tekchandani U, Pandav SS, Kaushik S. Neglected congenital glaucoma with lens coloboma. *J Glaucoma*. 2019 Aug;28(8):e140-e142. doi: 10.1097/IJG.0000000000001288.
12. Bafna RK, Mahalingam K, Rakheja V, Sharma N, Gupta S, Daniel RA, Gupta V. Validating the use of U-tool as a novel method for measuring the corneal diameter in infants screened for congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Jan;70(1):143-146. doi: 10.4103/ijo.IJO_930_21.
13. Abdeen W, Esmael AF, Gawdat G, El-Fayoumi D. Anterior chamber angle features in primary congenital glaucoma infants using hand-held anterior segment-oct. *Eye (Lond)*. 2022 Jun;36(6):1238-1245. doi: 10.1038/s41433-021-01583-1.
14. Pilat AV, Proudlock FA, Shah S, Sheth V, Purohit R, Abbot J, Gottlob I. Assessment of the anterior segment of patients with primary congenital glaucoma using handheld optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2019 Aug;33(8):1232-1239. doi: 10.1038/s41433-019-0369-3.
15. Shi Y, Han Y, Xin C, Hu M, Oatts J, Cao K, Wang H, Wang N. Disease-related and age-related changes of anterior chamber angle structures in patients with primary congenital glaucoma: An in vivo high-frequency ultrasound biomicroscopy-based study. *PLoS One*. 2020 Jan 28;15(1):e0227602. doi: 10.1371/journal.pone.0227602.
16. Drechsler J, Lee A, Maripudi S, Kueny L, Levin MR, Saeedi OJ, Bazemore M, Karwoski B, Birdsong R, Martinez C, Jaafar MS, Yousaf S, Ahmed ZM, Madigan WP, Alexander JL. Corneal structural changes in congenital glaucoma. *Eye Contact Lens*. 2022 Jan 1;48(1):27-32. doi: 10.1097/ICL.0000000000000844.
17. Morales-Fernández L, Pérez-García P, Saenz-Frances F, Molero-Senosiain M, Garcia-Saenz S, Dora Mendez C, Santos Bueso E, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM. Agreement between rebound (Icare ic200) and applanation tonometry (Perkins) in patients with primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):663-668. doi: 10.1111/aos.14701.
18. Morales-Fernández L, Saenz-Frances F, Pérez-García P, Garcia-Feijoo J, Garcia-Saenz S, Gómez de Liaño R, Martinez-de-la-Casa JM. Effects of corneal biomechanical properties

- on rebound tonometry (Icare200) and applanation tonometry (Perkins) readings in patients with primary congenital glaucoma. *J Glaucoma*. 2022 Mar 1;31(3):183-190. doi: 10.1097/IJG.0000000000001913.
19. Gennette S, Carlan SJ, Busowski J, Madruga M, McWhorter J. Congenital glaucoma detected by unilateral megalophthalmos on prenatal sonography. *J Clin Ultrasound*. 2017 Oct;45(8):499-501. doi: 10.1002/jcu.22427.
 20. Chen X, Chen Y, Wang L, Sun X. Metabolomics of the aqueous humor in patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2019 Sep 20;25:489-501. PMID: 31588173.

SAÚDE MENTAL: DO ESTIGMA DA LOUCURA AO SÉCULO XXI

MENTAL HEALTH: FROM THE STIGMA OF MADNESS TO THE 21ST CENTURY

Raísa E S Santos¹; Debora J. da S. Passos²

¹Dissente do curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos. raaisaemanuely@gmail.com

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

RESUMO

Introdução: A saúde mental tem sido um tema bastante discutido ao decorrer das últimas décadas. Porém, tem sofrido uma intensa lentidão nos processos de aprimoramento da saúde e qualidade de vida dos pacientes psiquiátricos. De certo, a Reforma Psiquiátrica possibilitou e ainda possibilita a ênfase nos serviços substitutivos dos manicômios e no entendimento da loucura como processo de cuidado. **Objetivos:** Expor a trajetória e luta do processo de saúde mental no Brasil junto a desmistificação da loucura no decorrer dos séculos. **Métodos:** Abordagem quantitativa, revisão na literatura, descritiva e comparativa, utilizando os DeCs: Psiquiatria, saúde mental e transtorno mental. Foram utilizados 11 artigos do Scielo além de mais 6 revistas e um livro. **Discussão:** O paciente psiquiátrico ainda hoje é estigmatizado como louco mesmo com o avançar da psiquiatria. Assim, entende-se a importância da discussão sobre o tema para inclusão e entendimento dos pacientes psiquiátricos na sociedade. **Conclusões:** Cuidar e falar sobre a saúde mental têm uma importância cada vez mais pertinente, tendo em vista o adoecimento populacional. Identificar e caracterizar tal problemática na sociedade é de extrema importância para a desmistificação da loucura e progresso da psiquiatria no Brasil.

Descritores: Psiquiatria; saúde mental; transtorno mental

ABSTRACT

Introduction: Mental health has been a much discussed topic over the last few decades. However, it has suffered an intense slowdown in the processes of improving the health and quality of life of psychiatric patients. Certainly, the Psychiatric Reform made it possible and still makes it possible to emphasize the substitute services of asylums and the understanding of madness as a care process. **Aims:** To expose the trajectory and struggle of the mental health process in Brazil along with the demystification of madness over the centuries. **Methods:** Quantitative approach, literature review, descriptive and comparative, using DeCs: Psychiatry, mental health and mental disorder. Eight articles from Scielo were used, in addition to six magazines and a book. **Discussion:** Psychiatric patients are still stigmatized as crazy even with the advancement of psychiatry. Thus, it is understood the importance of the discussion on the theme for the inclusion and understanding of psychiatric patients in society. **Conclusions:** Taking care of and talking about mental health has an increasingly relevant importance, in view of population illness. Identifying and characterizing

such a problem in society is extremely important for demystifying madness and for the progress of psychiatry in Brazil.

Keywords: Psychiatry; Mental Health; Mental Disorders

INTRODUÇÃO

Ao decorrer da história, a saúde mental já sofreu diversos avanços e retrocessos. Na Grécia Antiga, ser louco era sinônimo de uma manifestação dos deuses; algo reconhecido e valorizado naquela sociedade. Já, na Idade Média, a loucura estava intimamente ligada à possessão por espíritos maus, algo extremamente abominável. Outrossim, no racionalismo, louco seria aquele que fugisse da razão ou ignorasse a moral. No mercantilismo, toda a população de abastados incluindo-se aqueles ditos loucos eram descartados da mão-de-obra. Entretanto, foi na Revolução Francesa que se iniciou a reabsorção dos excluídos, porém o acolhimento e divisão não era algo visto como água e óleo, mas sim como uniforme. No mais, foi no século XVIII que a loucura passou a ser sinônimo de doença mental e concomitantemente gerando dois lados terapêuticos, de um lado as diversas possibilidades para terapia e do outro o estigma patológico da loucura¹.

Assim, pincelando um pouco da história do conhecimento da loucura a ser entendido como doença mental, vê-se o período pós-guerra com o surgimento da humanização e descaracterização do ser insociável. Dessa maneira, houve a restauração de várias ideias nas décadas de 50,60 e 70 para recuperação da função terapêutica e consequente reinserção social do sujeito, com a ideia de desvinculação de periculosidade, preguiça e incapacidade atribuída aos portadores de doenças mentais¹. Já especificamente no Brasil com a chegada da família imperial com o projeto de higienização retirando os seres considerados indignos; sendo entre eles os loucos, as ruas começaram a ser “limpas” da “sujeira” daquele novo mundo. Nesse sentido, em 1841 foi criado o Hospício Pedro II no Rio de Janeiro com a finalidade de limpar a cidade daqueles que ameaçassem o “bem-estar social”, ou seja, política higienista e transgressora da liberdade².

Nesse contexto, vê-se que as políticas e ações de saúde mental ocorreram de forma aleatória, retrógrada e higienista. Ainda no contexto do Brasil Império, tivemos a imersão de um período opressor, da desrazão e egoísmo. Então, adiantando-se um pouco na história e passado algumas mobilizações e simpósios². É demasiadamente marcante a luta dos defensores da saúde mental por melhorias e desinstitucionalização dos manicômios no Brasil, locais onde seres humanos eram/são tratados com inferioridade, castigos, opressão, humilhação e muitas outras formas que velavam a existência do ser como era visto no Hospital Colônia de Barbacena (cidade dos loucos) e em alguns “manicômios” ainda persistentes³. Estar sem liberdade é como viver somente de corpo presente mesmo passando por lobotomia, eletroconvulsoterapia e choque insulínico⁴. Com base nas palavras supracitadas acima é de conhecimento que foi no final da década de 70 que surgiram as primeiras ações em prol da Reforma Psiquiátrica Brasileira (RPB) e da criação do Movimento dos Trabalhadores De Saúde Mental, cujos trabalhos culminaram em grandes avanços na saúde. Entretanto, em 2016, com a ascensão de grupos conservadores e ultraliberais, tais avanços vêm sofrendo retrocessos, principalmente com milhões de investimentos

em comunidades terapêuticas que divergem literalmente de toda a luta antimanicomial e das RPB e MTSM ⁵. Vale ressaltar que alguns dos avanços dos profissionais e simpatizantes nessa luta foi a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1988 e dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) em 2002, modelos que viabilizam o cuidado holístico, individualista e da integralidade do ser. E foi através deles que passamos a reduzir notoriamente a quantidade de leitos psiquiátricos e a super dosagem medicamentosa ⁴.

A trajetória política e de saúde convergem entre si. O financiamento das redes de atenção primária e toda a saúde que a cerca vem de um fundo totalmente político. E aí que se instala o problema, quando a necessidade de cuidado diverge do fim monetário, pois hoje vemos mais investimentos em centros de retorno que vivem nas entrelinhas do que em sistemas que visem a serviços opostos ao paradigma manicomial e a patologização da vida e perpetuação da lógica biologicista. Assim, é preciso ir além e reinserir os “loucos” em sociedade, dando a eles a dignidade e o tratamento necessário para isso ²; como instituído pelo CAPS composto de multiprofissionais espelhadas pelo SUS, já que “visto de perto ninguém é normal” (Caetano veloso). Sendo assim, fica evidente a saúde mental como um tema persistente e urgente a ser discutido em todos os parâmetros da saúde, para melhoria daqueles que ainda sofrem com o preconceito da sociedade.

OBJETIVOS

Objetivo primário: Expor a problemática da saúde mental e aceitação dos loucos na sociedade preconceituosa e entrelaçada com o passado manicomial.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de cunho qualitativo com elaboração de revisão bibliográfica, tendo como meios de fundamentação teórica as revistas acadêmicas e científicas. Foram utilizados bancos de dados BVS (biblioteca virtual em saúde), SCIELO, Biblioteca virtual do Centro Universitário Serra dos Órgãos, como descritores foram usados os termos: “genocídio”, “holocaustos”, “loucura”, “Nise da Silveira” e “manicômio” além de um livro.

Foram filtrados artigos em inglês e português, sendo encontrados 111 e escolhidos 11. Em segunda pesquisa em revistas universitárias, foram utilizados o termo “reforma psiquiátrica” e o descritor “loucura” foi encontrado em dez publicações, sendo que seis foram escolhidas.

Os critérios de exclusão foram artigos e publicações que tratassem da saúde mental, loucura e reforma psiquiátrica. Tais fontes bibliográficas deveriam abordar as causas da luta antimanicomial e todo o processo que envolve os desmontes hospitalocêntricos, assim como o progresso de busca pela qualidade de vida dos pacientes psiquiátricos.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Pode-se dizer que, com a junção dos mais diversos autores e os seus mais profundos estudos, a loucura junto a psiquiatria forma juntas um binômio fomentador e criador de um meio

visto como natural para aqueles que não se enquadram nos padrões sociais. Dessa forma, os abastados tornam-se reféns a muros que os afastam do convívio social. Pois conclui-se que aqueles que fogem da normalidade devem ser excluídos e esquecidos, sendo um risco para aqueles que se aproximam. Afinal, a loucura é constantemente associada à praga e o que parece mais certo é excluí-la totalmente do convívio ⁶. Porém, de acordo com o filósofo Michel Foucault, “a loucura não é um fato da natureza, mas da civilização”, ou seja, o autor por meio da sua genealogia discute a dualidade entre razão e desrazão como protagonistas da função normatizadora e produtora de lugares. Outrossim, acompanhando o pensamento do filósofo visualizamos a formulação do louco excluído, descriminalizado, atrelado ao processo de reformulação da sociedade. Assim, nos deparamos com o soerguimento da Modernidade em que a crença no homem racional dentro dos parâmetros em que vive, é posto como o norte da razão, o sujeito cidadão; já o louco em contrapartida é a desrazão que se constrói simultaneamente.

O surgimento da psiquiatria ocorreu na França. Pinel a teve como sua especialidade médica. Agora, o novo movimento estava centrado no homem, opondo-se ao fato social, então passa a ser guiado pelos preceitos de liberdade, igualdade e fraternidade. Porém, o louco não se insere em tais demandas, foge da universalização. Dessa forma, não é cidadão, pois é alienado. Além disso, também não se insere com o conceito de igualdade, já que não pode ser tido como modelo de homem, visto que se encontra fora dos ajustes de produção. Cabe a ele então a fraternidade que é entendida como cuidado, porém não lhe cabe ser o protagonista da ação, mas o que fica atrás das cortinas, o tutelado. Sendo assim, é nessa ideologia que se cria o hospital psiquiátrico, já que há urgência de livrar-se da convivência dos loucos e reafirmar a sociedade capitalista. A exclusão torna-se peça fundamental no “selamento” da loucura.

Nesse sentido, têm-se conhecimento que o primeiro termo conceituado por um médico sobre a loucura foi a alienação mental. Para Pinel ⁶, ser alienado é estar a quem dá moral e da ética não tendo o equilíbrio das suas próprias paixões. Assim, tal pensamento repercutiu e foi posto em prática em instituições nomeadas de manicômios. Nesses lugares, utilizados como métodos eficazes para o controle e isolamento dos alienados, era comum o uso da força, persuasão, vigilância e disciplina culminando no efetivo afastamento destes. Desse modo, é evidente que tal processo era centrado no silenciamento da loucura sob a vigência da psiquiatria positiva. Dessa maneira, o pensamento de isolamento e cura para o ser alienado era cada vez mais reforçado. Outrossim, imergindo nas ideias do filósofo e sociólogo Zygmunt Bauman o pensamento moderno mentaliza a ordem e a estabilidade, culminando no argumento de solidez como algo verdadeiro e positivo. Entretanto, o outro lado sólido é negativizado e englobado em tudo aquilo visto como “não verdade”⁶.

Devido a tal bipolaridade, surge o movimento da Reforma Psiquiátrica no final dos anos 70 culminado por intensas denúncias relacionadas a política brasileira de saúde mental. Nesse contexto, se inseria a insatisfação com a privatização da assistência psiquiátrica e as condições dadas à população. Em tal movimento, surgiram vários núcleos estaduais como o Movimento de Trabalhadores em Saúde Mental (MTSM). Já em 1978, eclode no Rio de Janeiro um movimento

que colocaria a política psiquiátrica exercida no Brasil em dúvida. Foi um movimento organizado por trabalhadores da Divisão Nacional de Saúde Mental (DNSM). O modelo psiquiátrico é exposto, e a opressão junto a radicalização imposta aos loucos é exibida para a sociedade que finge não acreditar no estado autoritário. A Reforma dividiu-se em dois momentos, o primeiro entre 1978 a 1991 que criticava o modelo hospitalocêntrico, já o segundo de 1998 até os dias atuais compreende-se pela implantação de serviços extra hospitalares⁷.

Os asilos são relatados como os modelos mais utilizados para trancafiar os loucos. Este momento data a chegada da família real ao Brasil, fase em que houve uma intensa urbanização, então era preciso ordem junto à disciplina e sendo, dessa forma, política higienista segregando todos aqueles de divergirem da nova sociedade. Nesse contexto, entende-se que não havia a busca de uma cura para os pacientes com transtornos mentais, mas sim um modelo de exclusão⁷.

Com o fim da Segunda Guerra Mundial, surge no país um novo modelo para o aprisionamento, o manicomial, enfatizando-se em sua maioria os privados. Então, em alguns anos mais à frente o Estado passa a utilizar efetivamente da indústria privada para a batalha com a loucura, sendo um setor extremamente lucrativo. Tal pensamento e atitudes foram muito persistentes até o aparecimento do médico italiano Franco Basaglia que aperfeiçoou a qualidade da estrutura e atendimento do hospital em que dirigia. Essa atitude ressoou no Brasil e fez com que ressurgissem novas discussões sobre os portadores de transtornos mentais e sua humanização junto à reinserção social⁷.

É na década de 80 que surge a I Conferência Nacional de Saúde Mental (ICNSM), que foca na oposição hospitalocêntrica e investimento nos serviços extra hospitalares e multiprofissionais. Já no final do ano de 1987, acontece o II Congresso Nacional (MTSM) com o lema «por uma sociedade sem manicômios». Porém foi com o Projeto de Lei do deputado Paulo Delgado que surgiu a proposição da extinção progressiva dos hospitais no país. O processo de luta antimanicomial deu a oportunidade do surgimento de forças extremamente cruciais para desinstitucionalização da loucura. São alguns dos mais relevantes serviços dos atendimentos extra hospitalares: Centro de convivência e Cultura, Hospitais Dias (HDs); Núcleo de Atenção Psicossocial (NAPS); Centro de Atendimento Psicossocial (CAPs I, CAPs II, CAPs III, CAPsi, CAPsad)⁷.

Hoje no país o processo de desinstitucionalização de pessoas internadas por longos períodos em hospitais psiquiátricos ainda continua caminhando a curto passos. É de caráter urgente que ocorra de maneira efetiva o fechamento dos hospitais hospitalocêntricos que ainda carregam arquitetura, história e funcionamento enraizados em um processo de dor, tutela, vigilância sem qualquer justificativa coerente para tantos danos. Dessa forma, favoreceremos a expansão dos serviços extra hospitalares que vem cuidando e tratando humanamente dos pacientes psiquiátricos⁸.

Outra característica para o cuidado do tipo de paciente supracitado é a parte humana do atendimento, onde cabe ao médico e a equipe multiprofissional, observar, conversar e encontrar um método que se encaixe no perfil do seu paciente, buscando uma melhor qualidade de vida com um olhar mais holístico. Este cenário é ainda mais sensível com o paciente psiquiátrico pois ele requer um pouco mais de cuidado e atenção. Pois relembramos que, até pouco tempo, o tratamento oferecido a eles era o de silenciamento e tortura. Sabemos que a discussão sobre a

humanização é bem recente, porém ela tem um caráter bem urgente na psiquiatria antes retratada somente para os loucos⁹. Outrossim, existe a necessidade de uma maior integração na atenção primária para a promoção de cuidados mais efetivos visando melhora na qualidade de detecção, tratamentos precoces, redução do estigma junto a assistência efetiva de instrução dos profissionais da saúde¹¹. No âmbito da qualidade de serviços, é evidente a escassez de recursos financeiros para equipamentos e recursos humanos. Nota-se ainda que há reinternações frequentes na atenção terciária¹².

Descortina-se assim os caminhos que a psiquiatria percorre no Brasil. Há muito ainda o que se fazer, recorrendo principalmente ao futuro da ciência para a melhoria dos pacientes com transtornos mentais¹³. Em contrapartida, nas últimas décadas os hospitais vêm cedendo espaço para serviços extra-hospitalares que desconstroem o modelo antigo com internações mais criteriosas, períodos de internação mais curtos, ou seja, um modelo mais integrado a comunidade que busca a reinserção do paciente na sociedade¹⁴. Dessa forma, compreende-se a necessidade de atores que se envolvam no processo de saúde mental com engajamento e dedicação tanto no campo político como também na militância em ações que busquem a movimentação e dinâmica do serviço¹⁵.

O papel de Nise Magalhães da Silveira na psiquiatria

Nascida em Maceió alagoas no ano de 1905, filha de uma pianista e de um jornalista e professor, a médica Nise da Silveira revolucionou o pensamento e tratamento com os pacientes psiquiátricos no Brasil¹⁶. O surgimento da psiquiatria remonta ao momento de passagem entre os séculos XVIII e XIX, quando houve uma ruptura em relação às formas de gestão da loucura¹⁷. Modesta e centrada diferente de outros psiquiatras ela não chegou a criar um movimento organizado. Entretanto, seu trabalho culminou em um nisenismo, ou seja, um conjunto de pessoas, instituições e materialidade que persistem até os dias de hoje em torno de sua vida e obra¹⁶.

Em seu ingresso para faculdade, ela teve apoio familiar e graduou-se em medicina pela Faculdade de Medicina da Bahia em 1926. Entretanto, após o falecimento dos seus pais, ela migrou para a cidade do Rio de Janeiro na década de 1930. Na nova morada, Nise chegou a estagiar em neurologia e posteriormente viria a ser aprovada em um concurso público para trabalhar no Serviço de Assistência a Psicopatas e profilaxia Mental do Hospício Nacional de Alienados localizado na praia vermelha¹⁶.

Nise baseava-se em estudos da psicanálise e propôs que atividades expressivas como a pintura e a escultura fossem utilizadas como forma de terapia e entendimento da loucura, em contrapartida dos métodos que ela considerava agressivos, inapropriados e ineficazes¹⁷. Outrossim, é importante ressaltar que nesse período a psiquiatria estava voltada para métodos científicos e tecnológicos como, eletrochoques, lobotomias e, posteriormente, em terapia química e medicamentosa. Nesse contexto, a médica psiquiatra abominava tais medidas com os pacientes e lutou veementemente a favor da terapia ocupacional. Para ela, o modo de viver no mundo era a forma ideal para o pensamento psíquico. Ela mantinha o interesse em penetrar na vida do paciente pra entender seu sofrimento e ao mesmo tempo melhorar sua qualidade de vida. Assim, Nise mergulhava-se em pesquisar para fundamentar suas teorias e clínica. Dessa forma, ela teria base suficiente para enfrentar os tratamentos nocivos existentes daquela época. Foi nessa fase que foram

desenvolvidos 17 projetos que buscavam inserir os pacientes em sociedade assim como dar a eles a oportunidade de fortalecerem o ego junto a atividades como marcenaria e costura. Para ela, essas atividades ocupacionais revelariam o pensamento psicótico sem a necessidade da coação. Nise travou uma luta intensa no hospital e o número de pacientes no seu centro era reduzido, pois os outros psiquiatras não acreditavam no seu método. E assim, essas atitudes culminaram no fechamento de várias oficinas. A inserção no ateliê possibilitou a médica uma compreensão do dinamismo psíquico junto a um aprendizado sobre as internações hospitalares e cuidado com os pacientes. O progresso dos trabalhos no ateliê surpreendera Nise pela quantidade e qualidade das obras¹⁸. Foi no ano de 1952 que a médica fundou o Museu de Imagens do Inconsciente dentro do complexo psiquiátrico do Engenho de Dentro local terapia e ciência após várias exposições das obras seu ateliê¹⁷. Nesse contexto, o museu esteve ligado ao interesse clínico, artístico e científico. Desse modo, as exposições geravam indagações para os visitantes, que se perguntavam como os loucos poderiam ter a capacidade de produzir tal arte, e é nesse momento que Nise criaria a sua arma contra os manicômios. Hoje, o museu tem em torno de 350 mil obras, sendo exemplo internacional de transformação cultural na luta por uma sociedade mais tolerante capaz de se enriquecer com suas diferenças¹⁸.

Em um breve olhar, percebe-se a importância de Nise da Silveira para a psiquiatria nos dias de hoje. O seu olhar crítico e humano junto a sua luta reverbera para a desmitificação da loucura junto a busca da saúde mental.

CONCLUSÕES

Assim, corroborando com o pensamento de Foucault em seu livro Manicômio, prisões e conventos, evidencia-se que o produto dos pacientes no manicômio nada mais é que o resultado da vida institucional e não o processo patológico da doença. Agora com o novo enfoque que a psiquiatria tem buscado com projetos sociais e coletivos junto a reinserção do interno na sociedade o produto já não será o mesmo, visto que o foco na mercantilização da doença está direcionado para a humanização do ser como um todo não o seu todo resumido a patologia. No entanto, enxerga-se que ainda há muito trabalho a ser feito, pois, durante cerca de três séculos, a assistência ao doente mental limitou-se a exclusão e incapacitação produtiva¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Universidade Federal de ouro preto – saúde mental. História da reforma psiquiátrica e Políticas públicas de saúde mental [acesso em 10 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://saudemental.ufop.br/reforma-psiquiatica-e-politicas-publicas#:~:text=Nas%20d%C3%A9c%20de%2070%20e,da%20extin%C3%A7%C3%A3o%20progressiva%20dos%20manic%C3%B4mios>.
2. Sampaio ML, Bispo Júnior JP. Entre o enclausuramento e a desinstitucionalização: a trajetória da saúde mental no Brasil. *Trab educ saúde*. janeiro de 2021;19:e00313145.
3. ARBEX, Daniela. *Holocausto brasileiro*. São Paulo: Geração Editorial, 2013. ASSMANN,

Aleida.

4. Amarante P, Nunes M de O. A reforma psiquiátrica no SUS e a luta por uma sociedade sem manicômios. *Ciênc saúde coletiva*. junho de 2018;23(6):2067–74.
5. Onocko-Campos RT. Saúde mental no Brasil: avanços, retrocessos e desafios. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(11):e00156119.
6. Saúde Mental e Reforma Psiquiátrica Brasileira: Reflexões Acerca da Cidadania dos Portadores de Transtornos Mentais
7. Novellino M. A reforma psiquiátrica no brasil: um novo olhar sobre o paradigma da saúde mental; ACADEMIA; Disponível em: https://www.academia.edu/33937593/A_REFORMA_PSIQUI%C3%81TRICA_NO_BRASIL_UM_NOVO_OLHAR_SOBRE_O_PARADIGMA_DA_SA%C3%9ADE_MENTAL_1_MARIA_SALET_FERREIRA_NOVELLINO_3
8. Pessoa Júnior JM, Santos RC de A, Clementino F de S, Oliveira KKD de, Miranda FAN de. Mental health policy in the context of psychiatric hospitals: Challenges and perspectives. *Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem [Internet]*. 2016 [citado 11 de dezembro de 2022];20(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1414-8145.20160012>
9. Cruz EMA, Neves ABCS, Rocha AG da, Macário RA, Anjos JWA dos, Lima TAA, et al. Assistência Humanizada a Pessoa com Transtornos Mentais / Humanized Assistance for Person with Mental Disorders. *IDonline*. 29 de outubro de 2021;15(57):1013–26.
10. Marchewka TMN. A humanização na assistência à saúde mental no hospital geral: uma das alternativas terapêuticas da reforma psiquiátrica garantida pelos direitos humanos. *Rev Direito Sanit*. 4 de junho de 2007;8(1):43.
11. Saraiva SAL, Zepeda J, Liria AF. Componentes do apoio matricial e cuidados colaborativos em saúde mental: uma revisão narrativa. *Ciênc saúde coletiva*. fevereiro de 2020;25(2):553–65.
12. Clementino F de S, Miranda FAN de, Pessoa Júnior JM, Marcolino E de C, Silva Júnior JA da, Brandão GCG. ATENDIMENTO INTEGRAL E COMUNITÁRIO EM SAÚDE MENTAL: AVANÇOS E DESAFIOS DA REFORMA PSIQUIÁTRICA. *Trab educ saúde*. 2019;17(1):e0017713.
13. Pereira MEC. A crise da psiquiatria centrada no diagnóstico e o futuro da clínica psiquiátrica: psicopatologia, antropologia médica e o sujeito da psicanálise. *Physis*. dezembro de 2014;24(4):1035–52.
14. O cuidado em saúde mental na atualidade MENTAL HEALTH CARE TODAY EL CUIDADO EN SALUD MENTAL EN LA ACTUALIDAD- REVISTA
15. Wetzel C, Kantorski LP. Avaliação de serviços em saúde mental no contexto da reforma psiquiátrica. *Texto contexto - enferm*. dezembro de 2004;13(4):543–8.
16. Magaldi F. Das memórias de Nise da Silveira no hospital psiquiátrico do Engenho de Dentro. *Mana*. dezembro de 2019;25(3):635–65.
17. Magaldi FS. A psique ao encontro da matéria: corpo e pessoa no projeto médico-científico de Nise da Silveira. *Hist cienc saude-Manguinhos*. março de 2018;25(1):69–88.
18. Castro ED de, Lima EMF de A. Resistência, inovação e clínica no pensar e no agir de Nise da Silveira. *Interface (Botucatu)*. agosto de 2007;11(22):365–76.

TRANSPOSIÇÃO UTERINA NA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE PÓS RADIOTERAPIA PÉLVICA

UTERINE TRANSPOSITION IN FERTILITY PRESERVATION AFTER PELVIC RADIOTHERAPY

Camila G. Pereira¹; Renata B. Marques²; Lúcia C. Guimarães

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro universitário Serra dos Órgãos; ²Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos; [³Professora do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos.](#)

RESUMO

Introdução: Os recursos terapêuticos utilizados para o tratamento das neoplasias pélvicas, apesar de aumentar as taxas de cura e sobrevida das pacientes, ainda possuem riscos que comprometem sua qualidade de vida, como a infertilidade gerada pela falência ovariana precoce. Por essa razão, diversas técnicas vêm sendo desenvolvidas, entre elas, a transposição uterina; que consiste na remoção do útero e dos ovários da pelve, para que a radioterapia possa ser realizada sem prejuízos da função hormonal e reprodutiva. A transposição uterina atualmente é uma das estratégias mais promissoras na preservação da fertilidade de pacientes que necessitam de radioterapia pélvica. **Objetivo:** Analisar o papel da transposição uterina na preservação da fertilidade pós radioterapia pélvica. **Métodos:** Este artigo trata-se de uma revisão na literatura existente por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Pubmed e Google acadêmico, no período entre 2008 e 2022, nos idiomas português e inglês, que estivessem disponíveis em texto completo e *online*. **Resultados:** Estudos utilizados nesta revisão de literatura demonstraram que pacientes submetidas ao procedimento de transposição uterina, radioterapia e reposicionamento do útero na pelve, apresentaram períodos menstruais normais e variação normal dos hormônios ovarianos, além de aparência normal do útero ao exame físico e fluxo sanguíneo uterino preservado sem sinais de recidiva da doença. **Conclusão:** A transposição uterina pode ser uma opção em pacientes selecionadas com neoplasias pélvicas e submetidas a radioterapia, que desejam preservar sua fertilidade, tendo a experiência futura de uma gravidez normal.

Descritores: Útero; Fertilidade; Transposição uterina; Transposição ovariana; Radioterapia pélvica.

ABSTRACT

Introduction: The therapeutic resources used for the treatment of pelvic neoplasms, despite increasing the cure and survival rates of patients, still have risks that compromise their quality of life, such as infertility generated by early ovarian failure. For this reason, several techniques have been developed, including uterine transposition; which consists of removing the uterus and ovaries from the pelvis, so that radiotherapy can be performed without harming hormonal and

reproductive function. Uterine transposition is currently one of the most promising strategies for preserving the fertility of patients who need pelvic radiotherapy. **Objective:** To analyze the role of uterine transposition in the preservation of fertility after pelvic radiotherapy. **Methods:** This article is a review of the existing literature by publications indexed in the electronic databases: SciELO, Pubmed and Academic Google, in the period between 2008 and 2022, in Portuguese and English, which were available in full text and online. **Results:** Studies used in this literature review showed that patients undergoing uterine transposition procedure, radiotherapy, and repositioning of the uterus in the pelvis, had normal menstrual periods and normal variation of ovarian hormones, in addition to normal appearance of the uterus on physical examination and uterine blood flow. preserved with no signs of disease recurrence. **Conclusions:** Uterine transposition may be an option in selected patients with pelvic neoplasms undergoing radiotherapy, who wish to preserve their fertility, having the future experience of a normal pregnancy.

Keywords: Uterus; Fertility; Uterine transposition; Ovarian transposition; Pelvic radiotherapy.

INTRODUÇÃO

As neoplasias pélvicas englobam os cânceres de útero, ovários, bexiga, próstata, reto e de colo de útero¹. Seu tratamento tem como principais modalidades a cirurgia, a quimioterapia e radioterapia, sendo escolhida, na maioria das vezes, a cirurgia, como tratamento inicial². O que irá determinar a escolha da terapêutica são os fatores relacionados ao paciente, entre eles, o estadiamento do tumor³.

Uma das modalidades mais eficazes contra neoplasias pélvicas é a radioterapia, que além de afetar as células cancerosas, também afetam as células sadias do indivíduo, principalmente aquelas pertencentes aos tecidos próximos anatomicamente do órgão alvo, causando diversos efeitos colaterais⁴.

A radioterapia em mulheres adultas possui um efeito danoso direto sobre os ovários e o útero, independentemente da região de irradiação^{5,6}. Logo, a radioterapia pélvica tem como um dos seus efeitos adversos, a Gonadotoxicidade direta, ou seja, a radiação ionizante promove lesões diretas nos ovários, inibindo a divisão celular e o funcionamento correto do DNA, provocando assim danos irreversíveis aos folículos^{5,7}.

Atualmente existem várias estratégias que podem ser tomadas a fim de preservar a fertilidade de mulheres com câncer, sendo cada uma delas voltada especificamente para o risco de envolvimento ovariano. Dentre essas estratégias, estão: criopreservação de tecido ovariano, criopreservação de embriões, criopreservação de oócitos imaturos ou maduros, transposição ovariana (Ooforopexia) e transposição uterina⁵.

O procedimento de transposição uterina consiste na remoção do útero e fixação no abdome superior antes da radioterapia a fim de proteger esses órgãos; e posterior reposicionamento uterino na pelve⁸. Este procedimento não só preserva a fertilidade dessas mulheres, como permite que elas experimentem uma gravidez normal, consequentemente contribuindo para sua qualidade de vida.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Analisar o papel da transposição uterina na preservação da fertilidade pós radioterapia pélvica.

Objetivos secundários

Discorrer sobre a radioterapia como tratamento para neoplasias pélvicas, bem como sua indicação e efeitos adversos;

Estabelecer a relação entre a radioterapia e a infertilidade;

Analisar a influência do tratamento antineoplásico na qualidade de vida das mulheres;

Apresentar as técnicas de preservação da fertilidade em mulheres adultas submetidas à radioterapia pélvica;

Apresentar a eficácia da transposição uterina na preservação da fertilidade pós radioterapia.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura, realizada através da busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, durante o período de agosto a outubro de 2022, utilizando os descritores: “Útero”, “Fertilidade”, “Transposição uterina” e “Radioterapia pélvica” em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Para elaboração deste artigo, foram selecionadas publicações que abordassem a cirurgia de transposição uterina, bem como a relação entre radioterapia pélvica e infertilidade, assim como outros procedimentos que visam preservar a função hormonal e a fertilidade pós tratamento oncológico.

Os critérios de inclusão estabelecidos, foram: publicações indexadas nas bases de dados supracitadas no período entre 2008 e 2022, disponíveis em texto completo e *online*, nos idiomas português e inglês; e que fizessem relação com o tema em questão.

Foram excluídas 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.

A seleção das publicações ocorreu inicialmente através da leitura dos títulos e resumos a fim de checar se as mesmas de fato atendiam aos objetivos de estudo propostos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, essas foram lidas na íntegra para análise, extração de dados e redação dos resultados.

REVISÃO DE LITERATURA

Neoplasias pélvicas no sexo feminino

Com a transição demográfica e o aumento da exposição da população à agentes cancerígenos no meio ambiente, a incidência das neoplasias tem crescido de forma avassaladora, sendo as neoplasias malignas, uma das principais causas de morte na população feminina, especialmente

nos países menos desenvolvidos². Estas compreendem um grupo de mais de 100 doenças, que se caracterizam pelo crescimento desordenado de células que possuem a capacidade de se disseminar entre os tecidos e órgãos adjacentes à estrutura afetada inicialmente⁹.

As neoplasias pélvicas em mulheres englobam os cânceres de útero, ovários, bexiga, reto e colo de útero¹. No Brasil, o câncer de colo de útero é a segunda neoplasia mais frequente entre as mulheres, superada apenas pelo câncer da mama¹⁰, seguido do corpo do útero e do ovário¹¹.

A cirurgia é uma das modalidades primárias para o tratamento das neoplasias pélvicas, seguidas de quimioterapia e radioterapia^{2,12}. No entanto, a terapêutica escolhida será determinada por fatores relacionados ao paciente quanto ao estadiamento do tumor¹.

Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiação ionizante com a finalidade de promover o controle, redução ou erradicação de tumores¹³, possibilitando ressecções e diminuindo a taxa de recorrência tumoral⁵. Sua ação ocorre impedindo a multiplicação de células malignas por mitose e/ou determinando a morte celular e esta pode ser utilizada tanto para destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia¹⁴. No entanto, essa radiação também afeta as células saudáveis do indivíduo, principalmente aquelas pertencentes aos tecidos próximos ao órgão alvo⁴.

Os efeitos adversos a curto prazo mais comuns associados à radioterapia, são: diarreia, fadiga e irritação vesical; já as complicações tardias mais relatadas, são: sangramento, estenose e ulcerações retais, além de encurtamento e estreitamento da vagina¹⁰. Já os efeitos da radioterapia em mulheres jovens a longo prazo, dependem da idade, dose de radiação e local da radioterapia⁵.

Após radioterapia pélvica, as mulheres apresentam risco aumentado de falência ovariana, disfunção uterina associada a abortos espontâneos, anormalidades placentárias, trabalho de parto prematuro e baixo peso ao nascer; além da exposição à radiação do útero levar a uma redução da vascularização, alterações fibróticas do miométrio e alterações hormonais, insuficiência endometrial dependente, reduzindo os resultados reprodutivos subsequentes devido a volumes uterinos menores e endométrio atrófico¹⁵.

A radioterapia causa infertilidade, mesmo em doses baixas, pois os ovócitos são altamente sensíveis à radiação. Uma dose de 2 Gy pode destruir até 50% da população de ovócitos, sendo a dose necessária para causar falência ovariana irreversível e imediata, 20,3 Gy em nascimento, 18,4 Gy aos 10 anos, 16,5 Gy aos 20 anos e 14,3 Gy aos 30 anos⁸. Segundo De Moraes *et al.*¹⁶, pacientes submetidos à radioterapia pélvica podem apresentar: oclusão de vasos sanguíneos, trombose e neovascularização, bem como atrofia e contração do tecido em virtude do aumento da proliferação de fibroblastos.

Os diferentes tratamentos para neoplasias pélvicas, por envolver diretamente os órgãos sexuais, podem causar insuficiência ovariana, menopausa induzida e estenose vaginal, além de efeitos negativos a curto e longo prazo¹⁷.

Influência do tratamento antineoplásico na qualidade de vida

O tratamento oncológico é capaz de causar diversas repercussões pessoais que vão muito além do sofrimento e de modificações no contexto de vida do indivíduo, esse pode provocar

alterações físicas, psíquicas e sociais, que podem se prolongar por todo o tratamento, visto que este é marcado por efeitos colaterais intensos⁹.

Dentre as complicações que ocorrem em pacientes que se submetem a radioterapia, a radiodermatite é a predominante, devido à hipersensibilidade dos tecidos à frequência da radiação recebida, além disso, dor, desconforto, irritação, coceira e queimação, capazes de limitar inclusive as atividades diárias, também são relatadas¹⁴.

A preocupação com a qualidade de vida após o tratamento para o câncer impulsionou as investigações no sentido de prevenir e/ou minimizar o dano gonadal em pacientes com doenças oncológicas¹⁸. Diante deste fato, diversos avanços relacionados à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento das neoplasias malignas tem ocorrido nos últimos anos, melhorando de forma significativa o manejo da doença e proporcionando uma melhor qualidade de vida¹.

Preservação da fertilidade em mulheres

A falência ovariana precoce é uma das consequências da radioterapia pélvica e tem gerado muitos questionamentos a respeito do futuro reprodutivo da paciente e do impacto na qualidade de vida da mulher diante dos sintomas relacionados ao hipoestrogenismo¹⁹. A falência ovariana induzida por radiação vai depender da idade da paciente e da dose recebida pelos ovários¹⁵, sendo as pacientes mais jovens, embora possuidoras de maior população folicular nos ovários, aquelas que têm maior possibilidade de recuperação espontânea após a irradiação²⁰.

Para Tomás *et al.*⁷, existem três formas de se preservar a fertilidade feminina: através de tratamento cirúrgico conservador, proteção ovárica cirúrgica e não cirúrgica e através do uso de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). A cirurgia conservadora irá depender do tipo histológico do tumor e seu estadiamento para qualquer tipo de câncer ginecológico. A proteção ovárica cirúrgica (Ooforopexia) pode ser oferecida à paciente antes do início da radioterapia pélvica. Essa pode ser realizada por laparotomia ou laparoscopia, onde os ovários serão transpostos e fixados nas goteiras parietocólicas com cliques metálicos, a uma distância de no mínimo 3 cm acima do campo da radioterapia. Já a proteção ovárica não cirúrgica, consiste na supressão ovárica com agonistas GnRh, onde seus análogos atuam na hipófise inibindo de forma reversível a secreção de gonadotrofinas, tornando os ovários menos sensíveis a terapêutica gonadotóxica. No entanto, a segurança e eficácia de sua utilização ainda é controversa. Ainda para os autores, o uso de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), incluem: criopreservação de embriões, criopreservação de ovócitos e protocolos de estimulação ovárica.

Atualmente existem diversas técnicas visando preservar ou recuperar a fertilidade em meninas e mulheres submetidas a tratamentos de câncer. Entre elas, o congelamento de embriões, congelamento de tecido ovariano, de óvulos e, nos casos de radioterapia, a transposição dos ovários e do útero^{21,22}.

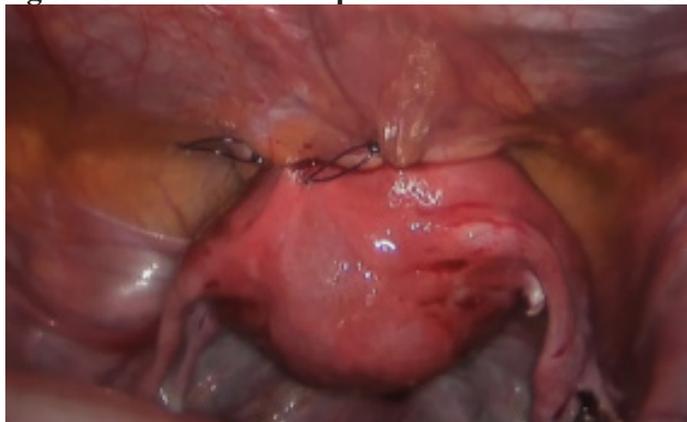
Transposição uterina

A transposição uterina é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo realizado por videolaparoscopia, que tem como objetivo retirar o útero e os ovários da pelve para que a radioterapia possa ser realizada sem prejuízos da função hormonal e reprodutiva da paciente^{5, 15,21,23}. Segundo Ribeiro *et al.*⁸, a transposição uterina com fixação do abdome superior antes da

radioterapia para proteger esses órgãos, e posterior reposicionamento do útero na pelve, pode permitir que os pacientes experimentem uma gravidez normal.

Nesta técnica, o útero é transposto para o abdome superior, os ligamentos redondos suturados à parte anterior do abdome através de suturas com fio transabdominal inabsorvível (nylon 3-0) e essas utilizadas também para fixação do peritônio sobre os vasos gonadais para a parede abdominal anterior, evitando o deslocamento do útero ou ligamento (figura 1). O colo do útero é anastomosado à fáscia ao redor do umbigo para criar uma saída para a menstruação (figura 2)²⁴.

Figura 1- Útero fixado à parede abdominal anterior



A transposição uterina realizada em paciente com câncer, permitiu que o útero fosse temporariamente removido do campo de radiação pélvica durante o tratamento.

Fonte: Christianson e Oktay, 2019.

Figura 2- Colo do útero fixado à fáscia abdominal



Colo do útero fixado à fáscia abdominal no final do procedimento, criando uma saída para menstruação.

Fonte: Ribeiro *et al.*, 2017.

Eficácia da transposição uterina

Ribeiro *et al.*⁸ relataram o caso de uma paciente de 26 anos com adenocarcinoma retal estágio cT3N1MO localizado a 5 cm da margem anal, submetida a transposição laparoscópica do útero para o abdome superior, fora do escopo da radiação, visando a preservação de sua fertilidade. Após o término da radioterapia, foi realizada retossigmoidectomia e o útero foi reposicionado na pelve. A paciente apresentou dois períodos menstruais e variação normal dos hormônios ovarianos ao longo da terapia neoadjuvante. A primeira menstruação começou 2 semanas após o reimplante do útero na pelve e após 6 semanas, o útero apresentou aparência normal ao exame clínico. Dezoito meses após a cirurgia, o útero da paciente apresentava-se normal sem sinais da doença.

Azais *et al.*²⁵ relataram o caso de uma paciente do sexo feminino, 26 anos, diagnosticada com adenocarcinoma de reto e metástases hepáticas. A paciente foi submetida a uma transposição ovariana laparoscópica para preservação de sua fertilidade. O útero foi transposto e suturado à fáscia da parede abdominal anterior o mais cranial possível, para afastá-lo do campo de radiação. Três meses após o término do tratamento radioterápico e reposicionamento uterino, a paciente apresentou períodos menstruais normais, os exames de sangue hormonais foram satisfatórios e a ultrassonografia mostrou função ovariana persistente.

Baiocchi *et al.*²⁶ relataram o caso de uma paciente de 33 anos, com câncer cervical estágio Ib1, submetida a transposição uterina para preservação da fertilidade. O útero e os ovários foram descolados da anastomose vaginal anterior, mobilizados via laparoscópica e suturados com fio não absorvível transparietal na parede abdominal superior direita. Foi realizada a radioterapia de feixe externo adjuvante (45 Gy) e uma semana depois, o útero e os ovários foram reposicionados e suturados na vagina. A paciente teve alta no 2º dia do pós-operatório, sem intercorrências precoces. Após 6 meses, a paciente apresentou menstruação regular e sem evidência de recidiva da doença.

Antipov e Moskovskaya²⁷ também relataram um caso bem sucedido de transposição uterina, onde uma paciente do sexo feminino, 23 anos, com câncer cervical, foi submetida ao procedimento cirúrgico para posterior realização da radioterapia. A menstruação da paciente foi recuperada e mesmo após seis meses de acompanhamento, ela não apresentou sinais de recorrência.

O'Brien *et al.*²⁸ relataram o caso de uma paciente do sexo feminino de 36 anos, com adenocarcinoma moderadamente diferenciado, que foi submetida a transposição uterina. Após a conclusão da radioterapia e o reposicionamento do útero para a pelve, a preservação do suprimento sanguíneo para o útero foi demonstrada através da lente de uma câmera infra vermelha.

Odetto *et al.*²³ relataram o caso de uma paciente do sexo feminino, 27 anos, diagnosticada com carcinoma de células escamosas, submetida a traquelectomia radical e posteriormente a radioterapia pélvica externa. A paciente optou por realizar a transposição uterina, a fim de ter sua fertilidade preservada. Após o término do tratamento, paciente apresentava sangramento uterino regular com uso de anticoncepcional oral, a ultrassonografia com doppler transvaginal apresentou fluxo sanguíneo normal no útero e ao exame físico, a aparência uterina também foi normal.

DISCUSSÃO

As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morte na população feminina², compreendendo um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que se disseminam entre tecidos e órgãos adjacentes⁹.

No Brasil, a neoplasia mais frequente entre as mulheres é o câncer de mama, seguido do câncer de colo de útero, corpo do útero e ovário, respectivamente^{1,10,11}. A terapêutica escolhida deve ser determinada por fatores relacionados ao paciente quanto ao estadiamento do tumor¹, no entanto, a principal modalidade de tratamento para as neoplasias nesta região é a cirurgia, seguida de quimioterapia e radioterapia^{2,12}. Esta última, promove o controle, redução ou erradicação de tumores utilizando radiação ionizante¹³, permitindo a ressecção do tumor e diminuindo sua taxa

de recorrência⁵.

A radioterapia impede a multiplicação celular por mitose ou determina a morte celular; esta terapia pode ser utilizada na destruição de células tumorais remanescentes após o tratamento cirúrgico ou na redução do tamanho do tumor previamente a cirurgia; porém, ao mesmo tempo que afeta as células cancerosas, também afeta as células saudáveis, principalmente as pertencentes aos tecidos próximos ao órgão alvo^{4,14}.

Quanto aos efeitos adversos desta terapia, tem-se como efeitos a curto prazo: diarreia, fadiga e irritação vesical; já as complicações tardias mais relatadas, são: sangramento, estenose e ulcerações retais, além de encurtamento e estreitamento da vagina¹⁰, além de falência ovariana, disfunção uterina associada a abortos espontâneos, anormalidades placentárias, trabalho de parto prematuro e baixo peso ao nascer, redução da vascularização, alterações fibróticas do miométrio e alterações hormonais, insuficiência endometrial dependente, reduzindo os resultados reprodutivos subsequentes devido a volumes uterinos menores e endométrio atrófico^{15,16,17}; esses dependerão da idade da paciente, dose de radiação e local da radioterapia⁵.

Hilal *et al.*⁶ já afirmam que o efeito danoso sobre os ovários e útero, independe da região irradiada. Porém, um dos efeitos adversos da radioterapia em consequência de lesões diretas causadas pela radiação ionizante nos ovários, é a Gonadotoxicidade direta; esta inibe a divisão celular e o funcionamento correto do DNA^{5,7}. A radioterapia causa infertilidade mesmo em doses baixas, pois segundo Ribeiro *et al.*⁸, os ovócitos são altamente sensíveis a radiação.

O tratamento oncológico é marcado por efeitos colaterais intensos^{9,14} que além de provocar alterações físicas, psíquicas e sociais, prejudicam a qualidade de vida do indivíduo. De acordo com Silva *et al.*¹⁸ e Alves *et al.*¹, no intuito de prevenir e/ou minimizar o dano gonadal em pacientes com doenças oncológicas, avanços tecnológicos relacionados à prevenção, diagnóstico e tratamento dessas doenças tem sido mais intenso nos últimos anos, melhorando seu manejo de forma significativa. A falência ovariana precoce é uma das consequências do tratamento das neoplasias pélvicas, capaz de comprometer o futuro reprodutivo da mulher e sua qualidade de vida devido aos sintomas relacionados ao hipoestrogenismo^{15,19,20}.

Quanto as formas de preservação da fertilidade em mulheres com câncer, estão a proteção ovárica cirúrgica (Ooforopexia), que pode ser oferecida à paciente antes do início da radioterapia pélvica e a não cirúrgica, que utiliza agonistas GnRh para supressão ovárica, fazendo com que seus análogos que atuam na hipófise, inibam de forma reversível a secreção de gonadotrofinas, tornando os ovários menos sensíveis a terapêutica gonadotóxica. Além dessas, também são citadas técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), como criopreservação de embriões, criopreservação de ovócitos e protocolos de estimulação ovárica⁷; bem como nos casos de radioterapia, a transposição dos ovários e do útero^{21,22}.

A transposição uterina é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo realizado por videolaparoscopia^{15,23}, que consiste na retirada do útero e dos ovários da pelve para que a radioterapia possa ser realizada sem prejuízos da função hormonal e reprodutiva da paciente; permitindo que essa possa experimentar uma gravidez normal^{5,8,21}. Segundo Christianson e Oktay²⁴, neste procedimento o útero é transposto para o abdome superior, os ligamentos redondos

suturados à parte anterior do abdome através de suturas com fio transabdominal inabsorvível (nylon 3-0) e essas utilizadas também para fixação do peritônio sobre os vasos gonadais para a parede abdominal anterior, evitando o deslocamento do útero ou ligamento e posteriormente, o colo do útero é anastomosado à fáscia ao redor do umbigo para criar uma saída para a menstruação.

Existem relatos de caso que demonstram a eficácia da transposição uterina na preservação da fertilidade de mulheres submetidas ao tratamento oncológico de radioterapia pélvica. No caso relatado por Ribeiro *et al.*⁸, após a radioterapia e reposicionamento do útero na pelve, a paciente apresentou períodos menstruais e variação normal dos hormônios ovarianos, além de útero com aparência normal ao exame clínico sem sinais da doença. No caso relatado por Azais *et al.*²⁵, a paciente também apresentou períodos menstruais normais, exames de sangue hormonais satisfatórios e função ovariana persistente.

Os casos relatados por Baiocchi *et al.*²⁶ e Antipov e Moskovskaya²⁷, apresentaram como resultado após transposição uterina, radioterapia e reposicionamento do útero na pelve, menstruação regular das pacientes, sem sinais de recidiva da doença, mesmo após 6 meses de acompanhamento. Nesta mesma situação, O'Brien *et al.*²⁸ e Odetto *et al.*²³, demonstraram através de exame ultrassonográfico com doppler transvaginal, a preservação do fluxo sanguíneo uterino, após conclusão da radioterapia e seu reposicionamento na pelve.

CONCLUSÕES

As neoplasias pélvicas têm como principais modalidades de tratamento a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, cuja escolha será determinada por fatores relacionados ao paciente, como o estadiamento do tumor.

A radiação ionizante da radioterapia, além de afetar as células cancerosas, também afetam as células sadias do indivíduo, principalmente as pertencentes aos tecidos próximos anatomicamente do órgão alvo. Dentre os efeitos colaterais deste tratamento oncológico, está a Gonadotoxicidade direta, que ao provocar danos irreversíveis aos folículos, causa falência ovariana precoce ou infertilidade.

Existem algumas formas de se preservar a fertilidade feminina, seja através de tratamento cirúrgico conservador, proteção ovárica cirúrgica e não cirúrgica e através do uso de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). A transposição uterina é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo realizado por videolaparoscopia, que tem como objetivo retirar o útero e os ovários da pelve para que a radioterapia possa ser realizada sem prejuízos da função hormonal e reprodutiva da paciente, permitindo que essa experimente futuramente uma gravidez normal.

Este procedimento pode ser uma opção em pacientes selecionadas com neoplasias pélvicas e submetidas a radioterapia que desejam preservar sua fertilidade. Apesar de sua efetividade comprovada nos relatos de caso descritos neste artigo, ainda são necessários mais estudos abordando sua segurança.

REFERÊNCIAS

1. Alves NG et al. Complicações no tratamento de urolitíase devido a efeitos adversos da radioterapia pélvica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020 [citado em 24 de agosto de 2022]; 12(9): 1-6. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3594>
2. Frigo LF, De Oliveira Zambarda S. Câncer do colo de útero: efeitos do tratamento. *Cinergis*. 2015 [citado em 26 de agosto de 2022]; 16(3): 164-168. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/cinergis/article/view/6211>
3. Kissel M et al. Challenges and advances in cervix cancer treatment in elder women. *Cancer Treatment Reviews*. 2020 [citado em 29 de setembro de 2022]; 84(2): 1019-76. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305737220300141>
4. Yamada T, Ishihara S, Kawai M, Itoh Y, Naganawa S, Ikeda M. Analysis of late adverse events and their chronological changes after radiation therapy for cervical cancer. *Nagoya Journal Medical Science*. 2018 [citado em 24 de agosto de 2022]; 80(4):487-496. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295430/>
5. Silva A, Freitas B, Santos T, Mizael A. Oncofertilidade: preservação da fertilidade em pacientes oncológicos. Trabalho de conclusão de curso [bacharelado]. Belo Horizonte- MG: Centro Universitário UMA, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/14358>
6. Hilal L, Cercek A, Navilio J, Hsu M, Zhang Z, Brady P, Hajj C. Factors Associated With Premature Ovarian Insufficiency in Young Women With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Pelvic Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology*. 2022 [citado em 26 de agosto de 2022]; 7(1):1-8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452109421001597>
7. Tomás C, López B, Bravo I, Metello JL, Sá P. Preservação da fertilidade em doentes oncológicos ou sob terapêutica gonadotóxica: estado da arte. *Reprodução & Climatério*. 2016 [citado em 26 de agosto de 2022]; 31(1):55-61. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208715000631>
8. Ribeiro R, Rebolho JC, Tsumanuma FK, Brandalize GG, Trippia CH, Abou Saab K. Uterine transposition: technique and a case report. *Fertility and Sterility*. 2017 [citado em 26 de agosto de 2022]; 108(2):320-324. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028217304405>
9. Batista DRR, De Mattos M, Da Silva SF. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria*. 2015 [citado em 26 de agosto de 2022]; 5(3):499-510. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/index.php/reufsm/article/view/15709>
10. Santos ALA, Do Prado Moura JF, Santos CADAL, Figueiroa JN, Souza AI. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer do colo do útero em tratamento radioterápico. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012 [citado em 26 de agosto de 2022]; 58(3): 507-515. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/609>
11. 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/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
12. Valejo FAM, Tiezzi DG. Tratamento do câncer de endométrio. Femina. 2009 [citado em 26 de agosto de 2022]; 37(11): 603-610. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-545659>
 13. Pimentel NBL, Modesto FC, Lima VCGS, De Andrade KBS, De Oliveira AM, Fuly PDSC, Dos Santos MLSC. O câncer do colo uterino e o impacto psicossocial da radioterapia pélvica: revisão integrativa. Research, Society and Development. 2020 [citado em 24 de agosto de 2022]; 9(10): 1-27. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9052>
 14. Silveira, C. F., Regino, P. A., Soares, M. B. O., Mendes, L. C., Elias, T. C., & Silva, S. R. D. Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama. Escola Anna Nery. 2016 [citado em 26 de agosto de 2022]; 20(4): 1-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/3fcRCQWVFS3z4XCq39MJqzh/?format=html&lang=pt>
 15. Lohynska R, Jirkovska M, Novakova-Jiresova A, Mazana E, Vambersky K, Veselsky T, Kindlova A, Stankusova H, Malinova B. Radiotherapy dose limit for uterus fertility sparing in curative chemoradiotherapy for rectal cancer. Biomedical Papers. 2021 [citado em 24 de agosto de 2022]; 165(1):99-101. Disponível em: <https://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2021/01/15.pdf>
 16. De Moraes LJ, Neto AJDOM, De Menezes JLP, Pereira MGP, Pereira YD, Da Nóbrega VM. Qualidade de Vida Associada ao Tratamento com Radioterapia em Mulheres Acometidas pelo Câncer do Colo do Útero: Revisão Integrativa da Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia. 2021 [citado em 24 de agosto de 2022]; 67(3): 1-9. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1530>
 17. Pinheiro CC, De Paula CL, Carneiro VCG, De Oliveira Lima JT. Qualidade de vida após o câncer ginecológico. Revista Brasileira de Sexualidade Humana. 2019. [citado em 26 de agosto de 2022]; 30(1):46-53. Disponível em: https://www.rbsh.org.br/revista_sbrash/article/view/67
 18. Silva CRMSG, Gontijo OG, Fernanda MBBG, Silva V. Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana. Jornal Brasileiro de Medicina- Ginecologia. 2014 [citado em 26 de agosto de 2022]; 102(2):38-41. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4203.pdf>
 19. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? Gynecologic oncology. 2017 [citado em 24 de agosto de 2022]; 147(3): 597-600. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825817313331>
 20. Gil GOB. Estratégias para preservação da função ovariana em pacientes com câncer de colo uterino submetidas à radioterapia pélvica: desenvolvimento de modelo matemático e simulações virtuais da transposição ovariana. Dissertação [mestrado]. Botucatu- SP: Universidade Estadual Paulista, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/>

[handle/11449/154138/gil_gob_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://www.scielo.br/j/rbhh/a/3rPFjKNYhJH83Qzt3LYCqTr/?lang=pt)

21. Castellotti DS, Cambiaghi AS. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008 [citado em 24 de agosto de 2022]; 30(5): 406-410. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/3rPFjKNYhJH83Qzt3LYCqTr/?lang=pt>
22. Khiat S, Bottin P, Saïas-Magnan J, Gasmi M, Orsoni P, Courbiere B. Fertility preservation strategies for rectal cancer in reproductive-age women. *Future Oncology*. 2019 [citado em 26 de agosto de 2022]; 15(22):2635-2643. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fon-2019-0083>
23. Odetto D, Rey GV, Cortez JP, Zamora L, Saadi JM. Uterine Transposition after Radical Trachelectomy for Fertility Preservation: Step By Step of the Surgical Technique. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021 [citado em 24 de agosto de 2022]; 28(11):47. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1553465021008323>
24. Christianson MS, Oktay K. Advances in fertility-preservation surgery: navigating new frontiers. *Fertility and sterility*. 2019 [citado em 26 de agosto de 2022]; 112(3):438-445. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001502821930562X>
25. Azaïs H, Canova CH, Vesale E, Simon JM, Canlorbe G, Uzan C. Laparoscopic uterine fixation to spare fertility before pelvic radiation therapy. *Fertility and Sterility*. 2018 [citado em 29 de setembro de 2022]; 110(5): 974-975. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028218306125>
26. Baiocchi G, Mantoan H, Chen MJ, Faloppa CC. Uterine transposition after radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2018 [citado em 29 de setembro de 2022]; 150(2):387-8. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/29803317>
27. Antipov V, Moskovskaya E. 144 Uterine transposition: clinical case report. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019 [citado em 24 de agosto de 2022]; 29(3):66. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/3089624ae60e0c89375efal0665911c/1?pq-origsite=gscholar&cbl=5161120>
28. OBrien M, Donohoe F, Boyd B, McVey R, Walsh T, Brannigan A, Brennan D. 479 Uterine transposition in a case of rectal malignancy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 [citado em 24 de agosto de 2022]; 30(3):197. Disponível em: https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/30/Suppl_3/A197.3.full.pdf